

Tanulmány

PROSZTATABETEGSÉGEK

Romics Imre

az MTA doktora, igazgató, egyetemi tanár
Simmelweis Egyetem Urológiai Klinika
romimre@urol.sote.hu

A prosztatabetegségek minden valószínűség szerint egyidősek az emberiséggel. A prosztata-tamegnagyobbodás a prosztata anatómiai és fiziológiai elváltozása következtében létrejött hólyagkövek műtétje ismert volt már Egyiptomban is. A középkorban egészen a XVIII. századig kőmetszők, borbélyok végezték a kőeltávolítást, hiszen a kövek rendkívül sok panaszt okoztak a betegeknek. A kő maga, és a műtét is igen fáj-dalmas lehetett, mivel a narkózis még nem volt ismert, és minden valószínűség szerint ezen beavatkozások szövődményeinek száma igen nagy volt. Ezek legtöbbje vizeletspoly, szűkületek, a műtėti terület elfertőzése következtében létrejött infekciók és szépszis voltak.

Urológiai betegekkel hazánkban a XIX. század közepén kezdtek urológiai betegségekre specializálódott sebészek foglalkozni. Leggyakoribb beavatkozások náluk is a hólyagkövek eltávolítása és a húgycsőszűkületek kezelése volt, de a XX. század elejére kialakuló urológia már széles diagnosztikus és terápiás lehetőségekkel bírt.

Ha felütjük Babics Antal 50-es években írt tankönyvét, akkor a prosztatabetegségek meglehetősen leegyszerűsített képét, összefoglalóját olvashatjuk. Magam csak három évtizedre emlékszem vissza, de ko-

rábban ultrahangvizsgálat, vizeletáramlásmérés nélkül sok téves diagnózis történhetett, sok felesleges, esetleg sikertelen műtét történt, sok beteget meg lehetett volna gyógyítani műtét helyett a ma alkalmazott gyógyszerekkel. A fejlődés az utóbbi évtizedekben ezen a területen óriási. Ezért is érdemes összefoglalni mai ismereteinket.

Mielőtt a prosztatabetegségekről szólnánk, tekintsük át a normális prosztata fiziológiáját és morfológiáját. A prosztata szó sokak számára ismeretlen, míg másoknak – és ők sincsenek kevesen – homályos elképzeléseik vannak. Általában az urológia szó (ura = vizelet) is sokak számára rejtély. Még az egészségügyi dolgozók is gyakran nevezik urulógiának.

A prosztata a húghólyagból kiinduló húgycsővet veszi körbe. Nagysága normálisan 20-30 ml között van. Mirigyos szerkezetű, mirigyváladéka az ejakuláció során a húgycsőbe ürül, elkeveredve a heréből jövő spermiumokkal, valamint a prosztata végbél felőli oldalán elhelyezkedő két kis ondóhólyag tartalmával, a spermiumok életképességének, funkciójának fontos elemeit, táplálékát tartalmazza, tehát a prosztata szerepe a reprodukcióban van. A prosztatának kétféle betegsége is lehet,

4. prosztata	2000 morbiditás		2001 morbiditás		2002 morbiditás		2003 morbiditás	
	fő	%	fő	%	fő	%	fő	%
	2555	7,4	2477		2719		4555	11,3

1. táblázat • Prostatatárakban megbetegedettek száma Magyarországon (2000–2003. *Nemzeti Rákregiszter*)

a daganat és a gyulladással megbetegedés. A daganatnak ugyancsak két válfaja van, a jóindulatú, amelynek nemzetközi elnevezése benignus prosztata hiperplázia (BPH), és a prosztatarák, mely rosszindulatú. Köztük a lényeges különbség az, hogy míg a jóindulatú BPH áttétet nem ad, helyileg növekedik, panaszt sem mindig okoz, ha igen, akkor azok vizeletürítési zavarok. A prosztatarák átterjed a környező szövetekre, áttétet ad a környező és távolabbi nyirokcsomóba, csontokba, májba, és ezek vezetnek a beteg halálához.

PROSZTATARÁK

Patogenezis, incidencia, epidemiológia

A prosztata simaizom szövetből, kötőszövetből és mirigyekből épül fel. Rosszindulatú daganat esetén az esetek több mint 70 %-ában a sejtburjánzás a mirigyállományból ered. Ritkán simaizom- vagy kötőszövet-eredetű rosszindulatú daganatok is kifejlődnek. Prostatatárak elnevezés alatt gyakorlatilag mirigyállományból kiinduló daganatokat értünk.

Európában 100 ezer lakos közül 275, daganat okozta halálzással számolhatunk, Magyarországon ez a szám 393.

Hazánkban a prostatatárak a 4. leggyakoribb a férfiak daganatos betegségének sorában, az évenkénti megbetegedettek száma és %-os aránya is nőtt 2000 és 2003 között (Kásler, 2005) (1. táblázat). A világon évente 220 ezer férfi hal meg prostatatárak miatt.

A férfi halálozási sorrendben a 3. leggyakoribb ok a prostatatárak, ez is nőtt az utóbbi években (2. táblázat).

A patológiai vizsgálatok szerint minél idősebb egy férfi, annál valószínűbb, hogy prostatatárak alakul ki. 40 éves férfiakban panaszt és tünetet nem okozó prostatatárak 3 %-ban fordul elő, 80 éves korban ez már 59 %. Annak valószínűsége, hogy egy férfiban élete során prostatatárak alakul ki, 24,2%. Ennek egy része soha nem kerül felfedezésre. Klinikai jelentősége nem a nyolcvan év felett kialakult prostatatáraknak van, – legtöbben meg sem érik ezt a kora, hanem az 50-es évek második felében, a 60 év felett kórismézett daganatos betegeknek. Az utóbbi évtizedben növekedett az átlagéletkor, enyhén növekvő életszínvonal mellett a 70 év felettiek között is számtalan, egyébként jó általános állapotú, életvitelében aktív prostatatárakos beteg gyógyításával is számolhatunk.

Az utóbbi évek gyakoribb előfordulásában több tényező húzódik meg:

1. növekszik az átlagéletkor, így növekszik az idősebb korban előforduló prostatatadaganatok száma
2. a prostatatárak tumormarkere, a prostataspecifikus antigén (PSA) alkalmazása egyre szélesebb körben terjed, ezért sok panaszmentes, véletlenül felfedezett esettel találkozunk

1999		2003	
fő	%	fő	%
1361	7,1	1456	7,7

2. táblázat • Prostatatárakban elhunytak száma Magyarországon (1999–2003)

3. nem kizárhatók különböző környezeti tényezők sem

A prosztatarák etiológiája

A prosztatarák kialakulásáról keveset tudunk. Biztos szerepet játszik benne az életkor. A betegség családi halmozódást mutat. Az apa prosztatarákja esetén fiainak 2,4-szer nagyobb esélyük van a betegség kialakulására. Ez nemcsak egyenes, hanem oldalági rokonekra is érvényes.

Feltételezhetően genetikai okok húzódnak meg a prosztatarák kialakulásának hátterében. Leggyakrabban a 7., 10. és 16-os kromoszómák hibáit mutatták ki, ideértve a programozott sejtihalált is. Ezekben a kromoszómákban valószínűleg tumorszupresszor gének helyezkednek el, amelyek az apoptózist kiváltó fehérjék kialakulásáért felelősek. Ha ezek nincsenek, akkor szövetburjánzás indul meg. Specifikus genetikai eltérést azonban nem sikerült kimutatni, ezért minden valószínűség szerint multifaktorális tényezők felelősek a daganat kialakulásáért.

Azt tudjuk, hogy különböző rasszokban jelentősen különböző a prosztatarák incidenciája. Míg Skandináviában magas, Közép-Európában ennél kissé alacsonyabb, de még mindig magas, addig Ázsiában alacsony a prosztatarák előfordulásának aránya. Ugyanakkor az Amerikába költöző japán férfiak második generációja már az amerikai átlaglakossághoz hasonló incidenciával rendelkezik. Észak-Amerikában gyakoribb a daganat előfordulása az afroamerikaiakban. Megjegyzendő, hogy látens daganat előfordulása a világon mindenhol ugyanaz, a manifeszt daganat kialakulása azonban jelentősen eltér.

Az a vélemény nem állja meg a helyét, hogy a benignus prosztata hiperpláziából prosztatarák alakul ki.

Utóbbi időben sikerült cáfolni, hogy az ondóvezeték lekötése és a prosztatarák

incidenciája között valamiféle összefüggés volna. Megfigyelték, hogy az eunuchokban prosztatarák nem alakul ki, így bizonyos hormonhatásoknak biztos szerepük van. Megfigyelték, hogy az afroamerikaiak tesztoszteronszintje 15 %-kal meghaladja a fehérbőrűekét, míg a japán férfiakban az 5 alfa-reduktáz enzim aktivitása, mely a tesztoszteront a prosztátán belül dihidrotesztoszteronná alakítja át és ezáltal aktíválja, alacsonyabb az amerikai fehérékhez képest.

Újra és újra felmerül az életmód hatása a prosztatarák kialakulására. Halat, paradicsomlevet, valamint cinkben, szelénben, E-vitaminban gazdag ételeket említenek, mint protektív anyagokat. Irodalomban az is olvasható, hogy a zsírokban gazdag, például a magyaros ételek kedveznek a prosztatarák kialakulásának.

A prosztatarák tünetei, diagnosztikája

A prosztataráknak kezdetben nincsenek tünetei. Szerencsés esetben egyéb, más okból jelentkező vizeleti panaszoknál elvégzett vizsgálatok során derül ki. Az előrehaladott prosztatarákos betegekre elsősorban a csonttáttétek okozta csontfájdalmak, vizeleti zavarok hívhatják fel a figyelmet.

A prosztatarák diagnosztikájában ma is első a rektális digitális vizsgálat. Ez az egy percet sem meghaladó, fájdalmasnak semmiképpen nem mondható vizsgálat már felhívhatja az urológus figyelmét, hogy a porckemény vagy tömöttebb tapintatú prosztata rosszindulatúságot jelenthet.

Az utóbbi években széles körben elterjedt prosztataspecifikus antigén bizonyára szerepet játszott a növekvő számú, korai stádiumú prosztatarák felfedezésében. Miután ezen glikoprotein szérumkoncentrációbeli növekedését sok tényező befolyásolhatja, ezért ezt nem prosztatarák-, hanem csak prosztataspecifikus markernek (PSA) nevezzük. Kétségtelen, hogy a prosz-

tatarákos betegek jelentősebb részében a daganat kiterjedtségétől függően a szérumkoncentráció növekszik, de növekszik a volumennel és a korról párhuzamosan is, és a prosztatagyulladás is PSA-szint növekedéshez vezet (Bánfi et. al., 2003).

Mindezek a tényezők az alkalmazott *kitt*-től (PSA-meghatározásra alkalmazott izotóp technikát kívánó diagnosztikus csomag) függően a 3 vagy 4 ng/ml normál koncentrációt akár duplájára vagy triplájára növelhetik. A 20 ng/ml fölötti PSA-szint nagy valószínűséggel, az 50 feletti érték pedig biztosan prosztatatarákat jelez.

Sajnos, bár kis százalékban, de normális koncentráció mellett is előfordulhat kis volumenű, kezdeti prosztatatarák.

A legnehezebb differenciál diagnosztikai nehézséget kétségtelenül a 4-10 ng/ml közötti értékek okozzák. A prosztatavolumen-növekedésből származó PSA-szint emelkedést a PSA-denzitás számításának segítségével korrigálhatjuk, azaz a PSA-koncentrációt elosztjuk a prosztatavolumen grammban vagy milliliterben mért nagyságával, és ha a kapott viszonyszám 0,15 alatt van, akkor a daganat valószínűsége kicsi (Romics, 1995). Figyelembe kell venni a korszpecifikus PSA-t is. A normál értékek változnak a különböző életkorokban (3. táblázat). Sajnos a táblázatban szereplő értékeknek a tévedési valószínűsége nem elhanyagolható.

A PSA az egyik legkiválóbb tumormarker, de szenzitivitása és specificitása messze van a 100 %-tól (Catalona – Loeb, 2005).

Kor (év)	PSA (ng/ml)
40–49	2,5
50–59	3,5
60–69	4,5
70–79	6,5

3. táblázat • A PSA-szint átlagértékei a kor függvényében

Kétes esetben a transrectalis ultrahang is segít. Sajnos azonban az ultrahangon látható elváltozások nem jellegzetesek a prosztatatarákra, a vizsgálat specificitása alacsony. Prosztatárakgyanú esetén a prosztatabiopszia-vételhez alkalmazott transurethralis ultrahangvizsgálat jelentősége sokkal nagyobb, mint az önmagában végzett diagnosztikus ultrahangvizsgálaté.

A lokálisan kiterjedt daganat kórismézésére újabban az MRI vizsgálat kezd elterjedni, bár ez a vizsgálat is csak felvetheti a daganat jelenlétét.

A prosztatárakgyanú akkor bizonyított, ha azt szövettani vizsgálattal igazoltuk. Mint említettük, a mintavételt ultrahangvezérléssel végezzük, és az általában periférián elhelyezkedő daganatból céltartan veszünk mintát, amennyiben az ultrahangon valamilyen eltérés látható. Ha az ultrahang nem mutat eltérést, akkor *random* módon mindkét oldalból minimum három, de inkább öt vagy annál több szövettanmintát veszünk. A szövettanász adott esetben nemcsak a daganatot bizonyítja, hanem a daganatsejtek normálistól való eltéréseinek súlyosságát is, amelyeket Donald F. Gleason alapján kategóriákba sorolunk. Az 1. a legkevésbé tér el a normálistól, míg az 5-ös, ún. anaplasztikus forma a legjelentősebben. Minél jobban differenciált a sejt (minél kisebb az eltérés a normálistól), a daganat prognosztikai szempontból annál kedvezőbb.

A prosztatatarák leggyakrabban a csontokba ad áttéteket, ezt izotópvizsgálattal tudjuk igazolni.

A prosztatatarák kezelése

A prosztatatarák kezelése az Európai Urológus Társaság ajánlásán alapszik (Aus et al., 2005).

A kezelés daganatkiterjedés-orientált. A terápiaválasztást és a prognózist befolyásoló tényezők a következők:

- a daganat kiterjedése (stage), melyet a TNM (tumor, nyirokcsomó, metasztázis) szimbólumokkal jelölünk (4. tábl.)
- daganatsejtek differenciáltsága (ún. *Gleason-grade*)
- a beteg kora
- a beteg testi és szellemi állapota
- társbetegségek
- más daganatos betegségek jelenléte
- a beteg kívánsága és beleegyezése az ajánlott kezelésbe

I. LOKÁLIS KITERJEDÉSŰ DAGANATOK KEZELÉSE

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

Sebészi kezelés (radikális prosztatektómia)

A műtét indikációi:

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

Nyirokcsomó-érintettség, még inkább távoli áttét esetén a műtét kontraindikált.

Hazai viszonylatban 70 év fölött csak válogatott esetben, esetleg a beteg kifejezett kívánságára végzünk radikális műtétet (Romics et al., 2000).

A műtét lényege, mint ahogyan nevében is benne van, hogy a prosztatát teljes mértékben eltávolítjuk.

A teljes műtéti eljárás adja a beteg számára a legjobb lehetőséget, mely szerint a tizenöt éves túlélés 90, a tízéves 82 %-os (Zincke et al., 1994). A halálozási arány tíz

T kategória, primer tumor:

T1 Klinikailag (tapintással, képalkotó eljárásokkal) nem kimutatható tumor.

T1a Incidentális karcinóma a rezekált prosztataszövet nem több mint 5%-ában.

T1b Incidentális karcinóma a rezekált prosztataszövet több mint 5%-ában.

T1c Tűbiopsziával igazolt prosztatarák.

T2 Csak a prosztatára lokalizált tumor.

T2a Egy prosztatalebenyre lokalizált tumor.

T2b A tumor mindkét prosztatalebenyt érinti.

T3 A tumor túlterjed a prosztatata tokján.

T3a Tokon túli terjedés (egy vagy mindkét oldalon).

T3b A tumor a vesicula seminalis(oka)t infiltrálja.

T4 A prosztatarák fixált vagy a környező szervekre terjed.

N kategória, regionális nyirokcsomók:

Nx Nem ítéhető meg a nyirokcsomók állapota.

N0 Nincs regionális nyirokcsomóáttét.

N1 Kimutatható regionális nyirokcsomóáttét.

M kategória, távoli áttétek:

Mx Nem ítéhető meg.

M0 Nincs távoli áttét.

M1 Kimutatható távoli áttét.

M1a Nem regionális nyirokcsomóáttét.

M1b Csontáttét.

M1c Egyéb távoli áttét.

4. táblázat • A prosztatarák TNM beosztása (1997)

év után, ha a beteget nem kezelték, 38,3 %, ha sugárterápiában részesült, 16,8 %, és ha radikális műtéten ment át, 7 %.

Prostataektómia után, ha a műtét radikális volt, PSA-szint nem mérhető. Ha a PSA-szint a műtét után több mint 0,0 ng/ml, akkor valamilyen prosztataszövet visszamaradt. (0,0 és 0,2 ng/ml között oly kicsi a mennyiség nanogrammban mérve, hogy az mérési hiba is lehet, terápiás konzekvenciája csak a 0,2 felettinek van.) A PSA-szintet félévente ellenőrizni kell, mivel a PSA évek múltán is ismét megjelenhet (lokális recidíva). A műtétnek komplikációi is lehetnek, melynek előfordulási arányai a következők (5. táblázat):

A potenciavesztést kedvezően befolyásolhatjuk foszfodiesteráz-gátlókkal, esetenként intracavemosus injekciókezeléssel. Péniszprotézis is szóba jöhet. A kontinenciazavarok akár egy éven át is javulhatnak. Gyógyszeres, elektrostimulációs kezelés gyorsítja a javulást. Az anastomosis szűkület urethrotomiával, bemetszéssel megoldható. Többek szerint a preoperatív, úgynevezett neoadjuváns hormonkezelés javíthatja az eredményeket, mások szerint nagyobb a komplikációk aránya előkezelés után.

Sugárterápia

Konvencionális külső besugárzás lehet a radikális műtét alternatívája, indikált lehet lokális prosztatakarcinómában is. Tízéves túlélés a műtėti eredményeknél alacso-

Műtėti komplikációk	Incidencia %
perioperatív halálozás	0 – 2
intraoperatív vérzés	1 – 10
impotencia	20 – 100
súlyos inkontinencia	0 – 15
enyhe (stress) inkontinencia	4 – 50
anastomosis szűkület	1 – 10
végbél sérülés	0 – 5

5. táblázat • Radikális prostataektómia utáni komplikációk aránya

nyabb, az emelkedett PSA-szint kezelés utáni aránya magasabb, mint műtét után.

Mellékhatások sugárterápia után is előfordulnak. Ezek: potenciavesztés, húgycsőszűkület, sugárzás okozta cystitis, proctitis, (hólyag-végbélgyulladás) sipolyok.

Az intersticiális sugárterápia (brachyterápia) során a sugárdózis a prosztatába koncentrálódik a szomszédos szervek sugárzása nélkül. Vagy ultrahangirányítás segítségével rövid ideig „tűzdelik” a prosztatát, – rendszerint iridium-92-vel –, vagy a sugárzó anyagot végleg a prosztatába helyezik el. Ez utóbbira alkalmas a paládium-103 vagy jód-125.

II. LOKÁLISAN ELŐREHALADOTT DAGANATOK

Ebben az esetben a prostata tokja infiltrált (beszűrődött) egy vagy mindkét oldalon. Lehet indikált a radikális prostataektómia, ha nyirokcsomóáttét nincs, de tudni kell, hogy a tízéves túlélés különböző szerzők szerint 29 és 67 % között van. Ebben az esetben, tekintettel a várható nagyobb számú komplikációra is, a sugárterápia vagy a hormonterápia a beteg számára előnyösebb lehet.

Kombinált sebészi és sugárterápiát is végeznek (Fowler et al., 1995).

A hormonterápia megegyezik az előrehaladott betegek kezelésével.

III. ELŐREHALADOTT BETEGEK KEZELÉSE

Kezelésük primeren hormonterápia, de ebben részesülnek az alábbi betegek is:

- Metasztázist adó prosztatarákban
- Radikális prostataektómia utáni PSA-szint megmaradása vagy újra mérhetővé válása esetén
- Sugárterápia kiegészítőjeként

Hormonális kezelés

1. *Sebészi kasztráció* a herék és mellékherék eltávolítását jelenti. A here ere-

detű androgénforrások eltávolításával igen alacsony tesztoszteronszint érhető el. Ez irreverzibilis, és hasonlóan a hormonterápiához, impotenciához vezet, a herék elvesztése a betegek pszichéjét is negatívan befolyásolhatja

2. *Kémiai kasztráció.* LHRH analógok (lutinizáló hormone releasing hormone) helyettesíthetik a sebészi kasztrációt, mert a hormontermelés csökkenéséhez vezet. Előnyük a sebészi kasztrációval szemben, hogy a herék megmaradnak, bár a kezelés alatt sorvadnak. Egy, kettő és három hónapos depóki szerelések vannak forgalomban

3. *Antiandrogének.* Míg sebészi és kémiai kasztrációval a here eredetű androgének szuppresszióját érjük el, az antiandrogének az androgének hatását sejt szinten gátolják: hatásukra a dihidrotesztoszteron nem alakul át tesztoszteronná

Total androgénblokkád (TAB)

Maximális vagy totális androgénblokkád alatt értjük, ha antiandrogént kombinálunk sebészi vagy kémiai kasztrációval.

Indikációja:

- áttét
- monoterápia melletti progresszió

Másodlagos kezelési lehetőségek

Hormonkezelés alatt fellépő progresszió esetén úgynevezett hormonrezisztencia alakul ki, és terápiaváltásra van szükség. Mit jelent ez?

A prosztata daganat esetén kétfajta tumorsejtvonal különíthető el: a hormonszenzitív és a hormonkezelésre nem reagáló sejtekből álló kolónia. Hormonelvontásra általában jól mérhető PSA-csökkenés következik be, a kétfajta sejtvonal arányainak változtatásából adódó különbség azonban az idő múlásával megváltozik az independens sejtvonal javára.

Ez okozza az esetek többségében megfigyelt ismételt PSA-emelkedést. A hormon-

kezelésre az átlagos válaszidő 12-40 hónap, ritkább esetben 5-10 év is lehet.

Hormonrezisztensnek nevezzük tehát azt az állapotot, amikor az elvégzett kasztráció vagy egyéb androgénelvonás és másodlagos hormonmanipuláció ellenére a daganat progressziója lép fel.

Ez a progresszió megnyilvánulhat:

- a primer daganat nagyságának növekedésében;
- az esetlegesen meglévő áttétek számának, ill. nagyságának növekedésében.

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. A progresszív, hormonrezisztens prosztatarákban szenvedők egy évet meghaladó túlélése nem gyakori.

Hazánkban legrégebben alkalmazott kettős támadáspontú citosztatikum a prosztatarák kezelésére az estramusztiin foszfát. Mikrotubulusokra ható mustárnitrogén komponense adja citotoxikus hatását, amelyet a még hormonszenzitív sejtekre direkt és indirekt úton kifejtett ösztrogén-tartalma egészít ki. Eredményessége tovább fokozható egyéb citosztatikummal végzett kombinációval (cisplatin, vinblastin, 5-fluorouracil), amelyet három-négy hetente parenterálisan, infúzió formájában juttatunk be a szervezetbe.

További reményeket fűztek a mitoxantron alkalmazásához is. Effektivitását növeli, ha prednizolonnal egészítjük ki.

A gyógyszerek mellékhatásait ismerni kell, és fel kell készülni azok megelőzésére és kezelésére.

Kiegészítő kezelések

Mint már említettük, a prosztatarák leggyakoribb áttéte a csontokban keletkezik. Ez fontos a fájdalom, a patológiás törések, a csigolyakompressziók és ezek szövődményei miatt is.

Az utóbbi megelőzésére a biszfoszfonátok adása javasolt. Hatásuk a csontanyagcsere változtatásán, az oszteoklaszt-oszteoblaszt tevékenység befolyásolásán alapul.

A prosztatatarák kezelésének ki kell terjednie a progresszió okozta szövődmények kezelésére is.

A csontáttétek kezelésére és fájdalom csillapítására a terápiás izotópok is alkalmazsák (intravénásan adott samarium). Fájdalomcsillapító hatása a helyi külső sugárkezelésnek is van. Az egyéb, különböző erősségű analgetikumok hatásának kiegészítésére nonszteroid gyulladáscsökkentőket használhatunk. Alkalmanként jó hatása lehet különböző úton bevitt szteroidkészítményeknek is.

Benignus prostata hiperplázia (BPH)

Idősödő férfiak között ismert, hogy laikusán szólva, a prostata idővel megnagyobbodik. Ez igaz is, hiszen ez okból az Egyesült Államokban évente 400 ezer műtétet végeznek, Magyarországon is hatezret, de sok tízezer azoknak a száma, akik gyógyszeres kezelésben részesülnek. Ebben az esetben a kötőszövet-, simaizom- és mirigysejtek felszaporodásáról van szó a húgycső körül, ami átfúrja a prosztatát, a sejtek burjánzani kezdenek, de ez a sejtburjánzás nem rosszindulatú, ez meghatározott helyen, bizonyos limíthatárok között történik. Nem ad áttétet, viszont csökkentve a prosztatán átfutó húgycső átmérőjét, vizeletelési nehézségeket okoz.

Amit a fentiek alapján elképzelhetünk, túl mechanikusnak tűnik, mint egy rosszul záró csap vagy mint egy elkövesedett vízcső. Pedig ezen statikus komponens mellett ún. dinamikus komponensről is beszélünk. Lényege nem szövetszaporodás, hanem bizonyos idegi izomfunkciók változása kapcsán a prosztatán keresztülfutó húgycső és a hólyag találkozásánál lévő záróizom tökéletlen működése, nem kellő

megnyílása okozta vizeletelési nehézség. Így már komplettebb kép rajzolódhat ki előttünk a betegség okáról. Természetesen, hogy bonyolítsuk a képet, hozzá kell tenni, hogy vizeletelési panaszt, hasonlóan, mint a jóindulatú szövetszaporodás vagy a záróizom túlműködése esetén, találhatunk szövetszaporulat nélkül is, ezért a benignus prostata hiperplázia (túlbujánzás) csak részben, persze nagy részben felelős a vizeletelési panaszok kialakulásáért. A prosztatában lévő simaizomsejtek hasonló összehúzó képességgel rendelkeznek, mint más szervekben előforduló simaizomelemek. Alfa-adrenerg idegrendszer ingerlése, ami a simaizomra hat, fokozza; gátlása csökkenti a prostatikus húgycsőellenállást. Az aktív simaizomtónust a prosztatában tehát az adrenerg idegrendszer szabályozza. A prosztatában az alfa-1A-receptorok fordulnak elő legnagyobb mennyiségben.

Még egy fontos tényező van; a vizeletelési kapcsolatos hólyagműködés. Nem elegendő, hogy a záróizom fényképezőgéblendeszerűen kinyíljon, szükséges a hólyagizom falának összehúzódása is, ami kipréseli a vizeletet a hólyagból. Amennyiben a hosszantartó panaszok fennállása következtében a hólyag izomzata dekompenzálódik, a kontraktilitása, összehúzóadási képessége csökken, adott esetben meg is szűnik, akkor hiába távolítjuk el a felszaporodott jóindulatú szövetet, vagy gyógyszeresen hiába tágítjuk ki ezt a „blendét”, a hólyagizom-funkció hiánya miatt a vizelet továbbra sem fog ürülni.

Az utóbbi évtizedekben az egész tünetegyüttest alsó húgyúti tünetcsoporthoz nevezik (lower urinary tract symptoms – LUTS).

Természetesen a prostatavolumennövekedés és a vizeletelési panaszok között enyhe korreláció áll fenn, de önmagában a jóindulatú prostatamegnagyobbodásnak panasz nélkül nincs jelentősége, és mint már fen-

tebb említettük, normális vagy alig nagyobb prosztata volumen mellett is lehetnek súlyos vizeleti panaszok.

Mikroszkópos vizsgálattal már harminc év felett is megtalálhatók az ún. hiperpláziás sejtek, melyeket balesetben elhunytak vizsgálata során észleltek. Rektális digitális vizsgálattal vagy ultrahanggal mérhető prosztata megnagyobbodás a „makroszkópos BPH” kategóriába tartozik. Amivel érdemes foglalkozni, az a panaszokat okozó, ún. „klinikai BPH”. A betegség korrelációt mutat a korrallal, míg 50-60 év között 20 %, addig 70 és 80 év között a férfiak felének vannak kisebb-nagyobb panaszai, bár ez rasszmegoszlást is mutat. Japánban kevesebb, mint az európai vagy amerikai populációban.

A benignus prosztata hiperplázia tünettana

Mint korábban említettük, a tünetekért két komponens tehető felelőssé; a statikus jellemzők, melyeket az „összenyomatást” okozó szövet tömegek adnak, s a dinamikus jellemzők, melyeket a prosztatában és környékén működő simaizmok tónusa határoz meg.

A húgycső mechanikus beszűkülése miatt jelentkező obstruktív (elzáródásos) tünetek:

- a vizeletsugár elvékonyodása, elakadása
- utócepegés a vizelet végén

A hólyagynyi záróizomzat működési zavara miatt kialakulnak ingerlékenységi tünetek:

- gyakori vizelet
- éjszakai vizelet
- sürgető vizeleti ingerek
- vizeletvisszatartás zavarai
- a vizelet végén a hólyagban maradt vizelet érzése

Ha ezek a tünetek összeadódnak, jelentősen fokozódnak, igen súlyos állapotok is előfordulhatnak, amikor a beteg csak

cseppekben vizelet, nagyon gyakran vizelet, nem tudja magát kivizelni, és végső soron a vizelet teljesen el is akadhat.

A tünetcsoport bizonyos komplikációkkal is járhat; ilyenek a visszamaradó vizelet befertőződése, a visszamaradó vizeletből kiváló sókból kő vagy kövek keletkezése, a húgyhólyag dekompenzálódik, működését veszti, inkontinencia lép fel, a telt hólyag miatt az uréterekben és a vesékben is vizelet pang, ami húgyvérűséghez, urémiához vezethet. Előfordulhat vérvizelet is.

A BPH diagnosztikája

A betegség esetén rendkívül fontos a beteg tüneteinek kikérdezése, és erre a nemzetközi szervezetek szerkesztettek is egy kérdőívet, amelyre adott válaszok pontokkal értékelhetők, és ezek jelentős információt adnak a vizsgáló orvosnak (6. táblázat).

Nem maradhat el a prosztata végében keresztüli tapintása. Ez valóban tájékoztató is a nagyságról, de a nagyság, mint a későbbiekben látni fogjuk, másképp is meghatározható. Fontos tudni azt, hogy nincs-e daganat a vizeleti panaszok hátterében. A tapintó ujj daganat esetén porckemény göböt vagy teljes mértékben porckemény prosztátát tapint, érzékenység, fájdalom esetén pedig felmerül a prosztatagyulladás lehetősége. A prosztata nagysága ultrahanggal meghatározható némi hibahatárral, de elegendő információt nyújt a vizsgáló orvosnak.

Nagyon fontos a vizelet sugárának pontos megmérése, amelyre alkalmas készülékek a kereskedelemben forgalomban vannak. A vizeletáramlást a másodperc alatt ürített vizeletmennyiség alapján mérjük.

A vizeletsugár-mérés után szükséges újabb ultrahangvizsgálat elvégzése, mely azt bizonyítja vagy kizárja, hogy a beteg ki

	Egyszer sem	Öt alkalomból egynél kevesebbszer	Kevesebbszer mint az esetek felében	Kb. az esetek felében	Több mint az esetek felében	Szinte mindig
	0×	1×	2×	3×	4×	>5×
1. Milyen gyakran érezte úgy az elmúlt hónapban, hogy a vizelet befejeztével nem sikerült teljesen kiüríteni a hólyagját?	0	1	2	3	4	5
2. Milyen gyakran kellett újból vizelnie az előző vizelést követő két órán belül az elmúlt hónapban?	0	1	2	3	4	5
3. Milyen gyakran tapasztalta az elmúlt hónapban, hogy a megkezdett vizelést többször is abba kellett hagynia, illetve újra kellett indítania?	0	1	2	3	4	5
4. Milyen gyakran érezte úgy az elmúlt hónapban, hogy nehéz a vizelést visszatartania?	0	1	2	3	4	5
5. Az elmúlt hónapban milyen gyakran fordult elő, hogy a vizelet gyenge sugárban ürült?	0	1	2	3	4	5
6. Hányszor kellett az elmúlt hónapban préselnie vagy erőlködni, hogy a vizelet meginduljon?	0	1	2	3	4	5
	0×	1×	2×	3×	4×	>5×
7. Hányszor fordult elő az elmúlt hónapban, hogy az esti lefekvéstől a reggeli felkelésig is ki kellett mennie vizelni?	0	1	2	3	4	5

Az IPSS pontszám:

	örömmel	elégedetten	általában kielégítően	azonos mértékben elégedetten, illetve elége- detlenül	általában elégedetlenül	szomorúan	borzasztóan
	0	1	2	3	4	5	6
1. Hogyan fogadná, ha a vizeletürítést jellemző jelenlegi állapota állandósulna élete hátralévő részében?	0	1	2	3	4	5	6

Az életminőség (QOL) indexe:

6. táblázat • A prostatatbetegségek nemzetközi kérdőíve

tudta-e üríteni vizeletét, maradt-e vizelet vissza a hólyagban vizelés után.

Ezen fenti alapműveletek alapján szinte kész a diagnózis, és az urológus számára egyértelmű, hogy mi a teendő a beteg panaszait illetően. Természetesen mindig ide tartozik a vizelet vizsgálata, és a szokásos laboratóriumi vizsgálatok mellett egyéb vizsgálatokra is szükség lehet.

A BPH kezelése

A kezelés szükségességét és annak mibenlétét a diagnosztikai paraméterek adják meg. Tehát leírhatnánk a benignus prosztata hiperplázia képletét és a jellemző karaktereket: prosztatanagyság (ml) vagy (g), vizeletáramlás Q_{\max} (ml/s), visszamaradó vizeletmennyiség (Residuum, ml), nemzetközi prosztatakérdőív (International Prostate Symptom Score – IPSS, min.–max. 0–35). Tehát egy betegséget a következő szimbólumokkal határozhatunk meg: (például 50 g, Q_{\max} 6,5 ml/sec, R: 70 ml, IPSS 18).

A legkevésbé panasszal járó eseteket érdemes növényi kivonatokkal kezelni. Egyes növényi kivonatot tartalmazó gyógyszerekkel kettős vak – placebóval kontrollált vizsgálatot is végeztek, melyek bizonyítják hatásosságukat. Leggyakrabban a tökmagolaj, a törpe fűrészpálma gyümölcs, a csalángyökér, liliomgyökér, rozspollen, az afrikai szilva, az aranyvessző kivonatai, esetleg ezek keverékei, melyek a kereskedelemben kaphatók. Mellékhatásuk nincs. Súlyosabb esetekben adásuk nem helyénvaló.

A betegek legnagyobb hányadát az alfa-1 receptorblokkolókkal kezeljük. Ez a kezelés azon a felismerésen alapul, hogy az alsó húgyúti tüneteket a prosztata tokjában és hólyagnyakban levő simaizom sejtek alfareceptor-mediált összehúzódnása okozza, és ez eredményezi az obstrukciót. A simaizom tónusát az autonóm idegrendszer szabályozza. A húgycsőre kifejtett nyomás 40 %-áért ez az izom a felelős. Már egyedül

az idegi behatás gátlásával csökkenteni lehet az izomzat tónusát és ezzel a húgycső kompresszióját. Farmakológiai vizsgálatok igazolták, hogy a prosztata sztróma állományában, simaizmaiban a hólyagnyakon és az uréter szájadék között lévő ún. trigonumban túlnyomóan alfa-1 receptorok találhatóak.

Receptorblokkolás esetén megakadályozható a szimpatikus aktiváció, ennek eredményeként ellazulnak a hólyagnyak, a prosztata és a húgycső simaizmai, csökken a húgycsőben levő nyomás, és ezzel párhuzamosan csökkennek a vizelési panaszok is. Csökken az obstrukció mértéke, növekszik a vizeletsugár, csökken a visszamaradó vizelet mennyisége. Az alfa-1 blokkolók egyik előnye, hogy hatásuk gyorsan, 48 órán belül kialakul, így még akut vizeletretencióban is érdemes alkalmazásukat indikálni. Tudni kell azonban, hogy hatásuk mértéke véges, a vizelet sugarát legfeljebb 2–4 ml/s-mal növelik, ami súlyos esetben nem elégséges.

Az alfareceptor-blokkolók bizonyos mértékig hatnak az erek falában lévő receptorokra is, ezért kisebb-nagyobb mértékben csökkentik a vérnyomást is. Dózistól is, az alfablokkoló fajtától is függ, attól is, hogy a beteg vérnyomása normális-e vagy magas, illetve attól is, hogy a beteg kezelt hipertóniás, illetve kezeletlen. Fiatal emberek kevésbé érzékenyek a vérnyomás változásra, idős emberek kezelésénél azonban óvatosnak kell lennünk.

Egészen más hatásmechanizmusú az 5-alfa-reduktáz enzimet blokkoló, a tesztoszteron dihidrotesztoszteronra történő átalakulását akadályozó finasterid. A dihidrotesztoszteronszint csökkenésétől a prosztata tömege fog csökkenni. Hatásához legalább fél éves kezelés kell, és 40 ml-nél, azaz a normális prosztatavolumen kétszeresénél kisebb prosztatanövekedés esetén alkalmazása nem indokolt. Fontos tudni, hogy ez a gyógyszer

50%-kal csökkenti a vér PSA-koncentrációját, ennek figyelmen kívül hagyása téves negatív PSA-eredményhez vezethet (Romics, 2003).

Műtéti kezelés

Bizonyos esetekben a műtét nem kerülhető el. A műtét lényege, hogy valamilyen módon eltávolítjuk az obstruáló szövetet. Két alapvető megközelítés létezik.

Egy évszázada ismert a nyílt műtét. Lényege, hogy a beteg alhasát és a hólyagot felvágva a „hólyagnyakot”, azaz a prosztatát és a hólyag találkozását körbevágva a megnagyobbodott szöveteket, melyeket az eredeti prosztatától vékony tokká laposodott kötőszövet választ el, eltávolítjuk. Laikus vagy medikus számára legegyszerűbb úgy illusztrálni, hogy képzeljünk el egy narancsot, melynek szára körül a narancs héját körbe, a gyümölcsig megvágjuk, ezt eltávolítva a narancs héja és a gyümölcs közötti pókhálószerű kötőszövetes anyagot ujjunkkal szétválasztjuk, és a narancsból a gyümölcsöt a körbevágott lyukon keresztül eltávolítjuk. Megtehetjük ezt szeletenként is, mint ahogy a prosztatát is sokszor nem egyben, hanem két vagy több darabban vesszük ki. Ebben az esetben a belső záróizom funkciója megszűnik, az eltávolított megnagyobbodott szövet helyébe egy kis előhólyag keletkezik, és a külső, a prostata alatt lévő záróizom biztosítja a teljes kontinenciát. Indikációja ma is megvan, és gyakorlattól függően 60-80 g fölötti prostatánál ez az eljárás a biztonságos.

A transurethralis rezekcióval (TUR) húgycsővön keresztül távolítjuk el a jóindulatú szövetszaporulatot. Már a háború előtt is voltak kísérletek, sőt a mi klinikánkon is végeztek húgycsővön keresztül történő prostata eltávolítást, de *gold standard* a 70-es években lett. Ezekben az esetekben egy optikai rendszeren keresztül – abban az időben meglehetősen szegé-

nyes, ma kiváló optikai rendszerrel, üveg-szálalás fénytovábbító kábelben biztosított fény mellett kis kacsával apránként szelleteket forgácsolunk ki, annyit, amennyi szükséges. Ez egy speciális technika, hiszen a húgycsővön kívül lévő revolverszerkezettel mozgatjuk előre-hátra az elektromos vágókést, melyen különböző frekvenciákat alkalmazva vágni, illetve a vérzéseket csillapítani lehet. Ha az optikai rendszerhez kamerát illesztünk, akkor a műtét monitoron keresztül is követhető, illetve így is végezhető. Mindkét műtét megfelelő gyakorlatot kíván, és megvannak a szövődményei. Talán a húgycsővön keresztül végzett műtétnek több a szövődménye, de kétségtelen, hogy a beteg számára kényelmesebb, hiszen rövidebb a sebgyógyulás, rövidebb ideig kell katétert hordania, hamarabb is távozhat otthonába. Utóbbi időben különböző alternatív eljárások, mint a termoterápia, a lézerterápia is terjedni kezdtek, de úgy tűnik, az előbbi két eljárást egyrészt magas költségük, másrészt egyéb okok miatt (például a lézerkezelésnél nincs szövettani vizsgálatra anyag) nem fog széles körben elterjedni, és mindennapi gyakorlat továbbra is a transurethralis rezekció ill. kisebb mértékben a nyílt műtét marad.

A prostata gyulladáshoz vezető betegségei

A prostatagyulladás minden második férfit elér élete során. Ez a betegség előfordul fiatalabb korban is, sőt nagyobbbrészt a 20-50 év közötti férfiak betegsége, krónikussá válása esetén természetesen ez akár végigkísérheti a beteget élete során. Egy kanadai járóbeteg-vizsgálat szerint egy urológus havonta átlagban huszonkét prostatitiszes beteget lát el. Egy másik tanulmány szerint az USA-ban egy évben kétmillió prostatagyulladást diagnosztizálnak, ennek 4%-a akut, lázzal járó súlyos megbetegedés. A kórokozó tényezők a szokásos,

vizeletfertőzést okozó baktériumok, de egyéb kórokozók, mikoplazma, ureoplazma, klamídiá is lehet a betegség oka. Nagyon sokszor társul, különösen fiatal emberekben, a prosztatagyulladás valamilyen vizeletürítési zavarhoz, ami lehet a belső záróizom elmeszesedése, rugalmatlanná válása miatti gyenge vizelés (ún. sphincter sclerosis), lehet húgycsőszűkület, de lehet más egyéb is a háttérben. A nem megfelelő sugárban kizúduló vizelet turbulenciája a prostata kicsi csövecskéiben refluxot (visszaáramlást) okoz, ezáltal a vizelet visszajutva krónikus, tartós gyulladást idéz elő. A prostata váladékának besűrűsödése gyakran kövekhez vezethet, ezek körül is gyulladós góccok állapíthatók meg.

Sok esetben ismeretlen a prosztatagyulladás kiindulásának oka. Akut prosztatagyulladás esetén magas láz, fájdalom, nehéz vizelés, esetleg vizelési képtelenség léphet fel, ezt a megfelelő antibakteriális gyógyszerekkel általában uralni tudjuk. Fontos a beteg hosszú követése, hogy ne alakuljon ki krónikus prostatitisz.

A krónikus prostatitisz tünetei rendkívül változók, a gáttáji diszkomfort érzéstől a vizelési nehézségen át szexuális panaszokig sokféle diffúz és nem specifikus tünet lehet a háttérben. Diagnosztikája a rektális digitális vizsgálat, mely során a beteg fájdalmat jelez. A prostata masszátuma vagy masszázis utáni vizelet vizsgálata gyulladást igazol, ha a vizeletüledékben gennysejtek láthatók, a vizelettenyésztés baktériumot mutat ki. Antibakteriális, gyulladásgátló kezelés eredményre vezethet, ügyelni kell azonban arra, hogy kontrol-

láljuk a vizelet sugarát. Csökkent sugár esetén mindenféleképpen alfa-receptor blokkoló gyógyszert is adnunk kell. A rospollenkivonat krónikus prostatitiszben bizonyítottan hatásos kiegészítője a fenti terápiának.

Előfordulhat, hogy nem találunk kórokozót, gennysejtet a prostatamasszáumban vagy a vizeletben, mert ismert a prostatának abakteriális formája is. Ezekben az esetekben nem érdemes a hosszantartó antibiotikumos kezeléssel kísérletezni, izomlazítók, nem-szteroid gyulladásgátlók, növényi kivonatok legtöbbször sikerre vezetnek. A mai széles gyógyszerkínálat mellett ritkán van szükség az évtizedekkel ezelőtt alkalmazott prostatamasszázsra (Tenke et al., 1999).

A prostatatabetegségek jelentősen befolyásolják a betegek életminőségét. A gyakori, legváratlanabb időben és helyen jelentkező vizelési inger és szükség, az éjszakai vizelések, a BPH-ban enyhén, rákban jelentősen romló potencia összességében súlyosan fokozzák a betegségtudatot.

A prostatatabetegségek alkotják az egyik leggyakoribb férfibetegség-csoportot, mellyel elsősorban az idősödő férfiak – de mint láthattuk, minden felnőtt férfi – találkozhat. Ezek az urológiai betegsámban is jelentkezők, de az urológiai témájú tudományos publikációkban is ez a leggyakoribb kérdéskör, mely azonban a laikusokat is kiemelten érdekli.

Kulcsszavak: *prostatarák, jóindulatú prostata hiperplázia, prostatagyulladás*

IRODALOM

- Aus, Gunnar – Abbou, M. – Bolla, A. et. al. (2005): EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Urology. **48**, 546–551.
- Bánfi Gergely - Kiss, F. – Kádár A. et. al. (2003): A prostataspecifikus antigén-szint meghatározásának első öt éve során szerzett tapasztalataink összefoglalása. Magyar Onkológia. **47**, 2, 165–168.
- Catalona, William – Loeb, Stacy (2005) The PSA Era Is Not Over for Prostate Cancer. European Urology. **48**, 541–545.
- Fowler, J. Floyd et al. (1995): Experience with Radical Prostatectomy and Radiation Therapy for Localised Prostate Cancer at a Veteran Affairs Medical Center. Journal of Urology. **153**, 1026–1031.

Kásler Miklós (2005): A magyar onkológiai ellátás jelen helyzete és perspektívái az epidemiológiai adatok tükrében. *Orvosi Hetilap*. **146**, 1519–1530.

Romics Imre - Nemere Gy. - Torda I. et. al. (2000): Radikális prostatectomiával szerzett tapasztalataink. *Magyar Urológia*. **12**, 317–321.

Romics Imre (1995): Eredményeink prostata specifikus antigen és prostata specifikus antigen denzitás vizsgálatával prostata hyperplasiás és prostatarákos betegekben. *Orvosi Hetilap*. **136**, 1599–1603.

Romics Imre (2003): Benignus prostatahyperplasia gyógyszeres kezelése. *Orvosi Hetilap*. **144**, 1809–14.

Tenke Péter – Kisbenedek, L. – Romics I. et al. (1999): A prostatitisiek új felosztása, etiológiája és diagnosztikája. az antibiotikum választás szempontjai, kezelési stratégiák. *Magyar Urológia*. **11**, 81–90.

Zincke Horst et. al. (1994): Long-term (15 years) Results After Radicalprostatectomy for Clinically Localized (Stage T2c or Lower) Prostate Cancer. *Journal of Urology*. **152**, 1850–1857.

