

A közepes és magas rizikójú prosztatadaganatok miatt végzett műtétek eredményessége

Dócs János dr., Berczi Csaba dr., Flaskó Tibor dr.

Debreceni Egyetem, KK Urológiai Klinika, Debrecen (igazgató: Flaskó Tibor dr.)

Levelezési cím: Dócs János dr.
Debreceni Egyetem KK,
Urológiai Klinika, 4032 Debrecen,
Nagyerdei krt. 98.
E-mail: janos.docsj93@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: A közepes és magas rizikójú prosztatadaganatos betegek egyik lehetséges kezelési módja a radikális prostatectomia.

Betegek és módszerek: Tanulmányunkban az intézetünkben végzett radikális prostatectomiák eredményességét vizsgáltuk a közepes és magas rizikójú prosztatarákos betegek vonatkozásában. Az 1996. 01. 01. és 2019. 01. 01. között végzett radikális prostatectomián átesett 913 közepes rizikójú és 527 magas rizikójú prosztatadaganatos beteg adatai kerültek feldolgozásra retrospektív módon.

Eredmények: A műtétet követően a biokémiai progresszió az eseteknek csak 14,5%-ában fordult elő és mind a lokális recidíva, mind a távoli metasztázis kialakulása nagyon alacsony volt. A radikális prostatectomiát követően a magas rizikójú csoportban szignifikánsan magasabb lokálisan előrehaladott tumorok és a marginpozitivitás előfordulása. Sem a biokémiai progresszió, sem a lokális recidíva gyakoriságában nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A műtétet követően a szekunder beavatkozások (kivéve a salvage irradiációt) szignifikánsan gyakrabban váltak szükségessé a magas rizikójú csoportban.

Megbeszélés: A közepes és magas rizikójú prosztatadaganatok esetében a radikális prostatectomia kiváló onkológiai eredményességet biztosított. Eredményeink szerint a magas rizikójú tumorok esetében a lokálisan előrehaladott daganat előfordulása valamint az adjuváns kezelések alkalmazása szignifikánsan gyakoribb volt.

KULCSSZAVAK

PROSZTATARÁK, KÖZEPES ÉS MAGAS RIZIKÓ, RADIKÁLIS PROSTATECTOMIA

The effectiveness of radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate tumours

SUMMARY

Introduction: One of the possible treatments for patients with intermediate-risk and high-risk prostate cancer is radical prostatectomy.

Patients and methods: In our study, we examined the effectiveness of radical prostatectomy in patients with intermediate-risk and high risk prostate cancer. Data from 913 patients with intermediate-risk and 527 high-risk prostate cancer patients who underwent radical prostatectomy in our institute between 01.01.1996 and 01.01.2019 were processed retrospectively.

Results: After surgery, biochemical progression occurred in only 14.5% of cases and the development of both local recurrences and distant metastases was very low. Following radical prostatectomy, the high-risk group had significantly higher incidences of locally advanced tumours and margin positivity. There was no significant difference between the two groups in the frequency of either biochemical progression or local recurrence. After surgery, secondary interventions (excluding salvage irradiation) became significantly more necessary in the high-risk group.

Conclusion: For intermediate- and high-risk prostate tumours, radical prostatectomy provided excellent oncological effectiveness. In our study, we confirmed the results of previous studies about the effectiveness of radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer patients.

KEYWORDS

PROSTATE CANCER, INTERMEDIATE- AND HIGH-RISK, RADICAL PROSTATECTOMY

Bevezetés

A prosztatadaganat a második leggyakrabban diagnosztizált daganat férfiaknál (1). 2020-ban 1,4 millió prosztatatumoros beteg került diagnosztizálásra (2). A prosztatadaganat klasszifikációjára a 2017-es TNM-besorolást (3), illetve az EAU kockázati csoportok besorolását használjuk, amely utóbbi alapvetően a D'Amico prosztatadaganat osztályozási rendszerén alapul (4). A kockázati besorolás 3 csoportot különít el, az alacsony, kö-

zepes (IR), és magas rizikójú (HR) prosztatadaganatokat (1. táblázat).

A kezelést tekintve az alacsony rizikójú betegeknél az elsődlegesen választandó kezelés az aktív követés. A legnagyobb, 1298 betegen végzett prospektív vizsgálat igazolta, hogy alacsony rizikó esetén az aktív követés kiváló hosszú távú túlélést és daganatspecifikus túlélést biztosít. A teljes túlélés (OS) 10 éves megfigyelés során 93%-os, míg a daganatspecifikus túlélés (CSS) 99%-os. Ugyanakkor kiemelendő, hogy a betegek

több mint harmada a követés során magasabb rizikóbesorolásba kerül, így már az aktív kezelési módszerek egyike válik szükségessé a betegség kezelésének szempontjából (5).

IR esetekben aktív kezelés szükséges, amely magába foglalja a radikális prostatectomiát (RP) kiterjesztett nyirokcsomó-disszekcióval vagy nélkül és a sugárterápiát. A perinealis RP 1904-ben került először leírásra, azonban a feltárásból eredően a lymphadenectomia nem végezhető el (6). Napjainkban az RP nyílt retropubikus vagy transperinealis behatolásból (7), laparoszkópos (8) vagy robotasszisztált műtéttel végezhető (9). A nyirokcsomó-disszekció szükségességét jóváhagyott rizikóbecslő formulákkal szükséges eldönteni, ilyen nomogramok a Briganti (10), Partin (11), MSKCC (11) vagy a Roach-formula (12). HR lokalizált betegség esetén az RP kiterjesztett nyirokcsomó-disszekcióval vagy a sugárterápia hormonkezeléssel kiegészítve az elsődlegesen választandó kezelési módszer. HR lokálisan előrehaladott esetekben az aktív kezelés androgén-deprivációs terápiával legalább 2 évig kiegészítendő (13).

Az RP-t követően a szövettani eredmény és a posztoperatív PSA-szint függvényében a kezelést további adjuváns-, illetve salvage-beavatkozással kell folytatni, amely magába foglalja a sugárkezelést és hormonkezelést (14).

Jelen tanulmányunkban az IR- és a HR-prosztatarumorok esetében végzett RP eredményességét vizsgáltuk intézetünkben, retrospektív módon.

Betegek és módszerek

Intézetünkben 1996. 01. 01. és 2019. 01. 01. között RP-n átesett 913 IR- és 527 HR-prosztataraganatos beteg adatai kerültek feldolgozásra retrospektív módon. IR esetén az átlagéletkor 63,8±6 évnek, míg HR esetén 64,0±6,3 évnek bizonyult. IR esetén a preoperatív PSA: 11,8±3,9 ng/ml volt. HR esetén a PSA 26,2±21,9 ng/ml volt.

Az IR-betegek esetén az elvégzett képalkotó vizsgálatok extraprostatikus terjedést, illetve távoli áttétet nem igazoltak. Az RP 107 esetben perinealisan, 100 esetben retropubicusan, illetve 706 esetben laparoszkópos beavatkozással történtek. Lymphadenectomia során minden esetben az MSKCC által is meghatározott 5%-os határt használtuk. Relapszusnak a műtét utáni PSA 0,2 ng/ml-t meghaladó értékét vettük. A műtét után észlelt biokémiai progresszió esetén rutinszerűen csontizotóp-vizsgálatok és mellkas-has-medence CT-t végeztünk. Esetenként kismedencei MR vagy Cholin PET CT, illetve PSMA PET CT is történt.

Eredmények

IR esetén a szövettani vizsgálat 327 esetben (35,8%) igazolt lokálisan előrehaladott (pT3) daganatot. A sebészi szél marginpozitivitása 175 betegben (19,1%), nyirokcsomó-pozitivitás 31 esetben (3,4%) fordult elő (2. táblázat). A medián 5,1 éves utánkövetés alatt, biokémiai progresszió 133 esetben (14,5%), lokális recidíva 24 esetben (2,6%), távoli metasztázis 10 esetben (1,0%) fordult elő (3. táblázat). Az IR prosztataraganatos betegek műtete után adjuváns irradiációt 108 (11,8%), salvage sugárkezelést

1. TÁBLÁZAT: A PROSZTATADAGANATOK KOCKÁZATI BESOROLÁSA

Alacsony rizikójú	Közepes rizikójú	Magas rizikójú
PSA<10 ng/ml és GS<7 és cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml vagy GS=7 vagy cT2b	PSA>20 ng/ml vagy GS>7 vagy cT2c

Lokalizált

Lokálisan előrehaladott

2. TÁBLÁZAT: A PROSZTATADAGANATOK LOKÁLIS KITERJEDÉSE A KÖZEPES ÉS MAGAS RIZIKÓJÚ CSOPORTOKBAN

	Közepes rizikó	Magas rizikó	p-érték
pT3 (n)	327	266	
pT3 (%)	35,8	45,8	<0,001
pN1 (n)	31	38	
pN1 (%)	3,4	7,2	<0,001
Margin pozitív (n)	175	151	
Margin pozitív (%)	19,2	28,6	0,014

3. TÁBLÁZAT: TUMORPROGRESSZIÓ MEGJELENÉSE AZ UTÁNKÖVETÉS SORÁN A KÖZEPES ÉS MAGAS RIZIKÓCSOPORTOKBAN

	Közepes rizikó	Magas rizikó	p-érték
PSA-progresszió (n)	133	86	
PSA-progresszió (%)	14,5	16,3	0,379
Lokál recidíva (n)	24	16	
Lokál recidíva (%)	2,6	3,0	0,661
Metasztázis (n)	10	19	
Metasztázis (%)	1,0	3,6	0,004

43 (4,7%), adjuváns hormonkezelést 159 (17,4%), salvage hormonkezelést 30 (3,2%) esetben alkalmaztunk (4. táblázat).

HR esetén a szövettani vizsgálat 266 esetben (45,8%) igazolt lokálisan előrehaladott (pT3) daganatot. A sebészi szél marginpozitivitása 151 betegben (28,6%), nyirokcsomó-pozitivitás 38 esetben (7,2%) fordult elő. Tumorprogresszió a medián 5,1 éves utánkövetés alatt, 86 esetben (16,3%) biokémiai progressziót, lokális recidívat 16 esetben (3%), távoli metasztázist 19 esetben (3,6%) mutatott (ld. 2-3. táblázat). A HR-prosztataraganatos betegek műtete után adjuváns irradiációt 128 (24,2%), salvage sugárkezelést 33 (6,2%), adjuváns hormonkezelést 145 (27,5%), salvage hormonkezelés 44 (8,3%) esetben alkalmaztunk (4. táblázat).

Megbeszélés

Az intézetünkben 22 év alatt közel 1500 közepes és magas rizikójú prosztatarakos beteg kezeléseként alkalmaztunk radikális prostatectomiát.

4. TÁBLÁZAT: POSZTOPERATÍV ADJUVÁNS ÉS SALVAGE KEZELÉSEK A KÖZEPES ÉS MAGAS KOCKÁZATI CSOPORTOKBAN

	Közepes rizikó	Magas rizikó	p-érték
Adjuváns irradiáció (n)	108	128	
Adjuváns irradiáció (%)	11,8	24,2	<0,0001
Salvage irradiáció (n)	43	33	
Salvage irradiáció (%)	4,7	6,2	0,224
Adjuváns hormon (n)	160	145	
Adjuváns hormon (%)	17,5	27,5	<0,0001
Salvage hormon (n)	30	40	
Salvage hormon (%)	3,2	8,3	<0,0001

Retrospektív vizsgálatunk során a műtétet követően a biokémiai progresszió az esetek 14,5%-ában fordult elő a medián 5,1 éves utánkövetés során.

Biokémiai progresszió az irodalmi adatok alapján leggyakrabban 5 éves követés során 8% és 30% között fordul elő (15, 16, 17). *Han és társai* 5 éves utánkövetés során 8%-os biokémiai progressziót talált, amely az irodalomban fellelhető legalacsonyabb adat (18), míg *Chun és munkacsoportja* 30%-os értéket igazolt hasonló, 5 éves utánkövetés során, amely a legmagasabb közölt érték (19).

Lokális recidíva és a távoli metasztázis nagyon ritkán fordult elő a műtétet követően, habár a HR-csoportban szignifikánsan gyakoribb volt a metasztázis előfordulásának gyakorisága az

IR-csoporthoz viszonyítva. IR esetén a műtétet követően szekunder beavatkozás (sugárkezelés, hormonkezelés) viszonylag ritkán vált szükségessé. A HR-csoportban a műtétet követően a szekunder beavatkozások (kivéve a salvage irradiációt) szignifikánsan gyakrabban váltak szükségessé.

Az RP-t követően a HR-csoportban szignifikánsan magasabb a lokálisan előrehaladott tumorok és a marginpozitivitás előfordulásának valószínűsége. Tanulmányunkban a marginpozitivitás magas rizikójú esetek 28,6%-ában fordult elő. Az irodalmi adatok alapján a sebési szél pozitivitása lokalizált tumorok esetében a 17,6 és 23,6% között fordul elő (20). Lokálisan előrehaladott esetekben a sebési szél pozitivitása akár 71,5%-ában is előfordulhat (21). Gyakorlott operatőr esetén a sebési szél pozitivitási gyakorisága szignifikánsan csökkenthető. *Ramsay és munkacsoportja* a nyílt, laparoszkoos, illetve robotsebészeti műtétet összehasonlítva jutott arra a következtetésre, hogy a sebési szél pozitivitása a legalacsonyabb robotasszisztált műtét esetén, amelyet a laparoszkoos majd nyílt műtét követ (20).

A biokémiai progressziót és a lokális recidíva gyakoriságát vizsgálva nem volt szignifikáns különbség az IR- és a HR-csoport között. A lokális recidíva ritka előfordulását tekintve kijelenthető, hogy a műtéttel kiváló lokális tumorkontroll érhető el, ugyanakkor kiemelendő, hogy a HR-esetekben a műtétet követően gyakran szükséges további sugár- és/vagy hormonkezelés.

Az eredmények alapján egyértelműen elmondható, hogy a közepes és magas rizikójú prosztataadaganatok esetében a radikális prostatectomia kiváló onkológiai eredményességet biztosított.

Irodalom

- Culp MB, et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* 2020; 77: 38. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.005>
- IARC. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020.
- Brierley JD, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer 8th edn. 2017.
- Cooperberg MR, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 173: 1938. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000158155.33890.e7>
- Tosoian JJ, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3379. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.5764>
- Hatzinger M, et al. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol* 2012; 43: 228. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1324651>
- Walsh PC, et al. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128: 492. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)53012-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)53012-8)
- Schuessler WW, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997; 50: 854. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00543-8](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00543-8)
- Binder J, et al. [Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions]. *Urologe A* 2002; 41: 144.
- Briganti A, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012; 61: 480. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.044>
- Cimino S, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol* 2017; 51: 345. <https://doi.org/10.1080/21681805.2017.1332680>
- Roach M. 3rd, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 33. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90138-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90138-4)
- European Association of Urology Prostate Cancer Treatment Guideline
- Ventimiglia E, et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2019; 2: 294. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.02.001>
- García-Barreras S, et al. Biochemical recurrence-free conditional probability after radical prostatectomy: A dynamic prognosis. *Int J Urol* 2019 Jul; 26(7): 725–730. <https://doi.org/10.1111/iju.13982>
- Negishi T, et al. Predictive factors of late biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2017 Mar 1; 47(3): 233–238. <https://doi.org/10.1093/jco/hyw181>
- Ficarra V, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009 May; 55(5): 1037–63. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.01.036>
- Misop Han, et al. Long term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic: The 15-Year Johns Hopkins Experience. *Urologic Clinics of North America* 2001; 28(3): 555–565 [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70163-4](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70163-4)
- Chun FK, Graefen M, Zacharias M, et al. Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol* 2006; 24: 273–280. <https://doi.org/10.1007/s00345-006-0058-2>
- Ramsay C, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 2012; 16(41): 1–313. <https://doi.org/10.3310/hta16410>
- Ceylan C, et al. Impact of positive surgical margin on biochemical recurrence following radical prostatectomy in locally advanced prostate cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 2016 Oct; 32(10): 514–517. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2016.08.007>