

Gondolatok és tapasztalatok a prosztatatarák kórismézéséről

Dr. Varga Imre

Szakorvosi Rendelőintézet

DUNAKESZI

Magyar Uroonkológus Társaság III. Kongresszusa - Továbbképző tanfolyam
Budapest, Novotel Budapest Centrum
2012. május 18.



A MÚLT AZ UROLÓGIÁN I. (BPH)

Melegfényes cystoscop dominánsan hagyományos nyílt és lassan terjedő TUR-os technikák, zsákutcák (prostata kryosebészet) nem létező/ kevésbé hatékony gyógyszeres lehetőségek a BPH területén, limitált képalkotó eljárás lehetőségek stb.

ÉS A JELEN

Korszerű és biztonságos gyógyszeres th., up to date feltételrendszer (flexibilis cystoscop, UH,) gyakorlott TUR technika, stb.



A MÚLT AZ UROLÓGIÁN II. (Npl. prostatae)

- vezető diagnosztikus lehetőség csaknem leszűkült a rectalis digitalis vizsgálatra,
- a kiegészítő labor és biopsia inkább tény megerősítő, mint terápiát segítő!
- szerény és inefektív gyógyszeres lehetőség,
- csupán palliatív műtéti lehetőség (orchietomia, TUR)
- csaknem a fájdalom csillapításra törekedni tudó onkológiai lehetőségek.

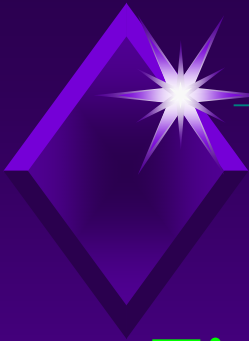


ÉS A JELEN

A lényegi rectalis digitalis vizsgálatához kapcsolódik:

(teljességre nem törekvő felsorolás)

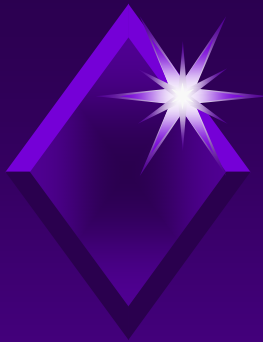
- PSA
- PCA3
- Total prostatectomia bevált gyakorlata (Da Vinci közeleg!!!)
- Bővülő és egyre pontosabb képalkotó eljárások az UH, TRUS-tól a spect MR ig
- Hatékony gyógyszeres terápia a klasszikussá váló LH-Rh analógok, antiandrogénektől a hormonrefracter npl. kemoterápiáig
- Az áttétek egyre bővülő és hatékony gyógyszeres befolyásolása (Zoledronat, Denosumab), hatékonyabb fájdalomcsillapítás
- Bővülő lassan pontosabbá váló active surveillance lehetőségek
- Egyre bővülő onkoradiológiai lehetőségek a három dimenziós konformális radioterápiától (3D-CRT) az intenzitás modulált radioterápián (IMRT) át a brachyterápiáig



Finanszírozási szempontból releváns BNO-k

BNO	BNO NÉV
C61H0	A prosztata rosszindulatú daganata
D0750	Prosztata in situ karcinomája
D4000	Prosztata bizonytalan és ismeretlen viselkedésű daganata
Z1250	Szűrővizsgálat prosztata daganat kimutatására

Forrás: OEP, 2011.



A PROSTATA DAGANATOKRA FORDÍTOTT OEP KIADÁSÁNAK ALAKULÁSA 2007-2010 KÖZÖTT

Forrás: OEP, 2011.

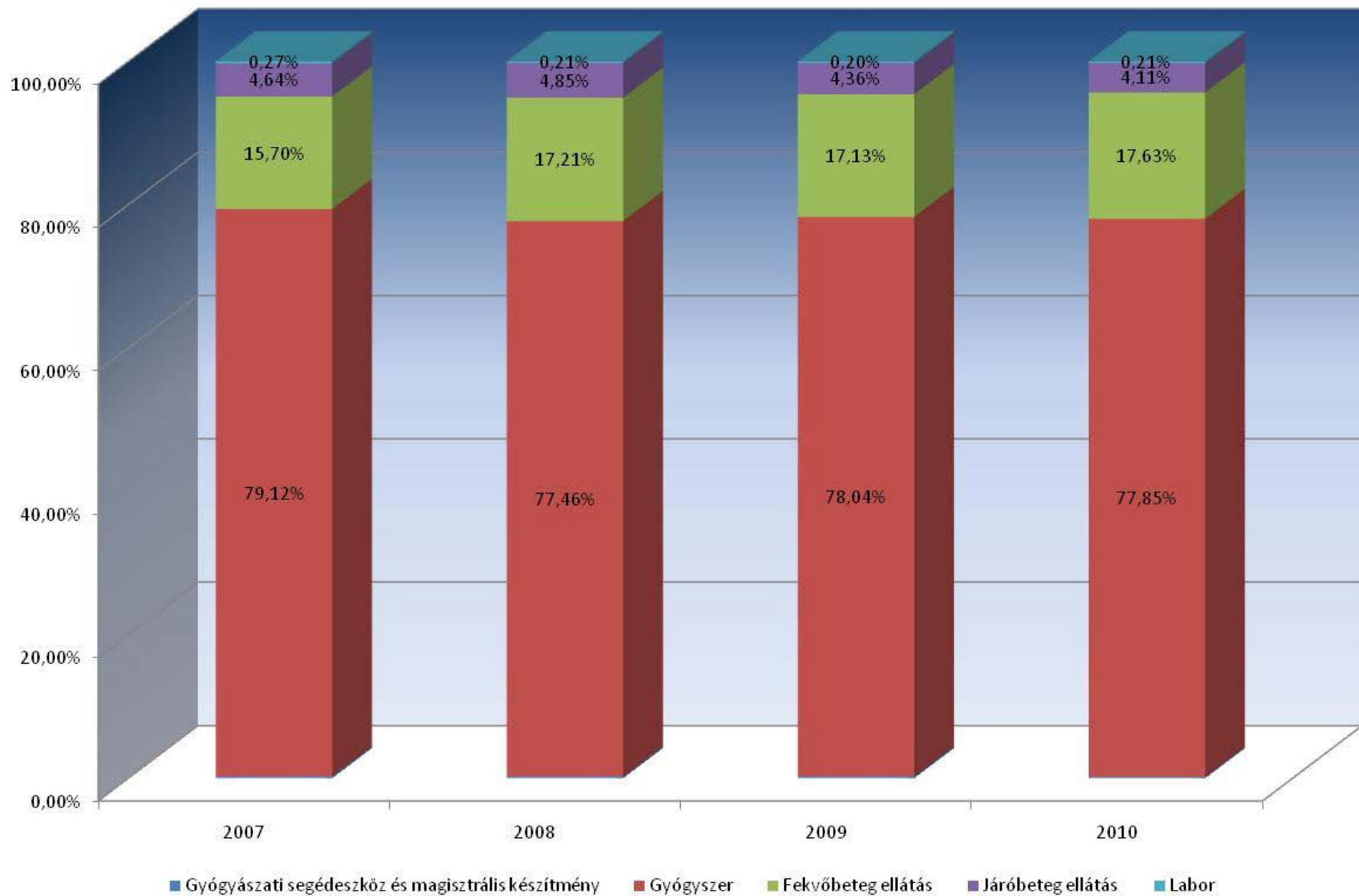
	2007	2010	<u>Változás</u>
<u>Fekvőbeteg-ellátás:</u>	1,65 Md Ft	2,1 Md Ft	0,5 Md. Ft
<u>Prostatect.radicalis:</u> <i>műtét szám</i>	313 db	731 db	418
<u>Gyógyszerkassza:</u>	8,35 Md	9,30 Md Ft	1,0 Md Ft.

(Kiadásokból a gyógyszer kassza részarány 77-79%, Fekvő: 15-18%)

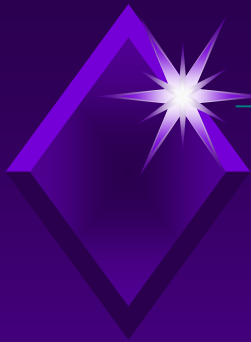
Járóbeteg ellátás:

Éves szinten: 0,5 Md Ft. Mértéke nem változott

Kiadások megoszlása kasszánként, 2007-2010



Forrás: OEP, 2011. * A CT és az MRI kiadások a fekvőbeteg ellátás során vannak elszámolva



Viták az irodalomban

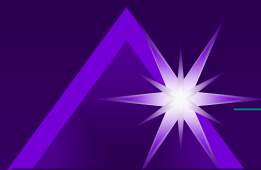
Prostata rák

Szűrés

<>

Korai felismerés

- Definíció különbségei
- Országonként változó gyakorlat és beárzás
- Kiszűrtekkel kapcsolatos teendők és azok ára
- Követés rendszere annak ellentmondásai
- Kiszűrt esetek kapcsán realizálódó „haszon”



Tevékenység	Ár - Magyarországon Ft.	Ár - Külföldön Ft.
Szakorvosi vizsgálat	3.000	15.000-től
PSA total/free (983/1671 pont)	1.200/2.000	10.000/28.000
Prostata tűbiopsia	6.600	70.000-től
Szövetteni lelet	5.700	
Prostatect.tot.retropub.	300.000	1.950.000
Prostatect.tot.laparosc.	300.000	2.040.000
Prostatect.tot.robot assist	X	2.200.000
Conformális besugárzás	300.000	1.500.000
Külső besugárzás	500.000	2.200.000
Brachyth. *	1.500.000	2.200.000

Mj.:

- 1,*Hollandiában a brachytherápia ára 22 000 €=**6,5 Mio Ft** (295/Ft/€)
- 2,* Több Eu. Országban a biztosítók által nem fizetett szolgáltatás.



SZŰRÉST ELLENZŐK ÉRVEI

- Drága
- Sok, felesleges és költséges további vizsgálatot jelent – túlkezelés veszély!
- Nem csökkenti a halandóságot

Kenneth Lin, J.M.C., Helen Koenig, Clarence Lam, Ashley Maltz. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services Report No.: 12-05160-EF-1 (2011)

AZ ELLENZŐKNEK ELLENÉRVEK

- Ki mit ért drága alatt és ez hogy néz ki itthon
- CT, MR, Túbiopsiák értékelése az itthoni gyakorlat és lehetőségek szempontjából.
- 20%-al csökken a halandóság

Schroder, F.H. et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 360, 1320-8 (2009).



Szűrés/korai felismerés és az életkor:

- Familiárisan veszélyeztetettek: 45 év től
- Általánosságban: **50- 75 évig**
- Szűrés megszüntetését javasoló kritériumok:
 - 10 évnél rövidebb várható életidő
 - 75 éves korban abba kell hagyni

•Fentiekől esetenként történő eltérés

- Cooperberg, M.R. & Konety, B.R. Management of localized prostate cancer in men over 65 years. *Curr Opin Urol* 19, 309-14 (2009).
- Caire, A.A. et al. Public survey and survival data do not support recommendations to discontinue prostate-specific antigen screening in men at age 75. *Urology* 75, 1122-7 (2010).

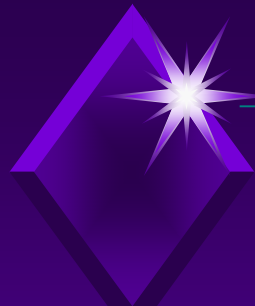
•Hazai viszonyok között BPH miatt is végzendő urol. vizsgálatok/kontrollok kapcsán



TÚLKEZELÉS KIVÉDÉSE ÉS A KÖVETÉS KÉRDÉSKÖRE I.

T1-T2, Nx-N0, M0 lokalizált stádiumban (Gl. score <6, PSA <10)

- **Wait and see, watchful-waiting** *többnyire régebbi definíció* (symptom-guided treatment) a PSA előtti időkből származik, a lokális és szisztémás progresszió ellenőrzését jelenti, inkább palliatív jellegű tevékenységeket vonz (TUR, hormonterápia, radioterápia)
- **Active surveillance, active monitoring** utóbbi évtizedekre kialakult konzervatív követési metodika, PSA érték alakulásán, doubling time figyelésén, az ismételt biopsziák és egyéb kiegészítő vizsgálatok végzésén (pl. a célra egyre jobban felhasználható képalkotó lehetőségek) alapul, melyek meghatározzák egyben a kuratív továbblépés útját is.



TÚLKEZELÉS KIVÉDÉSE ÉS A KÖVETÉS KÉRDÉSKÖRE II.

- Egyre magasabb grade értékeket találunk az új eseteinkben
 - Undergrading hibalehetősége (biopsziák kontra postop. hyst.)
 - Irodalmi adatok szerint már T2-ben 10-15 % ban van met.!!!
 - Ellentmondásos szakmai vélemények és irodalmi adatok a RP és active surveillance betegek követése kacsán
-
- 2002 es közlemény** *Holmberg, L. et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 347, 781-9 (2002)*
 - 2009 es PIVOT közlemény T2b-T2c. G1 score, <=7, v. PSA 10-20**
Wilt, T.J. et al. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. Contemp Clin Trials 30, 81-7 (2009)
 - Karl Pummer előadás (Active surveillance kritikiája)** *Karl Pummer FUN Budapest 2012*
-
- Felelőségünk súlya egy hibás döntés esetén
 - Mindezek ellenére ígéretes jövő sejthető, de ma.....

ÚJ DIAGNOSZTIKUS LEHETŐSÉGEK

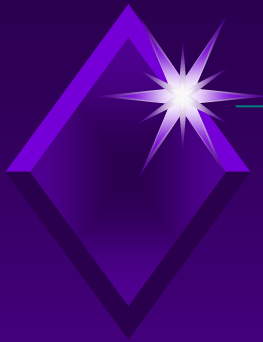
1. Autoantitest és PSA (**A+PSA**)-nak nevezett hat antitesttel végzett vizsgálat. Szenszitivitás 79% volt, a PSA esetében csak 52% (A hamis pozitív eredmények aránya az A+PSA esetében 16% , míg a PSA esetén 21% .)
2. Prostata npl. esetek 27% -ában sikerült kimutatni a biopsziás anyagokból az **XMRV** (*Xenotropic murine leukemia virus-related virus*) rákkeltő vírus genetikai állományát.
3. Génátrendeződés **TMPRSS2 ERG** – transzmembrán proteáz enzim- vizsgálati lehetősége melyet prosztatarákban 40-80% -ban azonosítottak.
4. Diagnosztikai segítség lehetne a **DNS metiláció**, mint új prognosztikai biomarker lehetőség megjelenése

Xie, C. et al. A novel multiplex assay combining autoantibodies plus PSA has potential implications for classification of prostate cancer from non-malignant cases. *J Transl Med* 9, 43 (2011)

Schlager, R., Choe, D.J., Brown, K.R., Thaker, H.M. & Singh, I.R. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 16351-6 (2009).

Yú, J. et al. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression. *Cancer Cell* 17, 443-54 (2010)

Febbo, P.G. Epigenetic events highlight the challenge of validating prognostic biomarkers during the clinical and biologic evolution of prostate cancer. *J Clin Oncol* 27, 3088-90 (2009)



PCA3

(Prostata massage utáni vizelet genetikai vizsgálata)

- 80 % ot elérő diagnosztikai pontosság
- Értéket a gyulladás és a prosztata volumen nem befolyásolja
- 0-34 ig normális (arányszám - mértékegysége nincs!), felette kóros
- Gyakorlatomban kb. 70% feletti igazolt pontosság
Gleason score 7 –el járt 36-os és 400 –as érték is és
High grade PIN-el 86, tehát **csak pozitív vagy
negatív tényeket értékelek.**
- Irodalmi adatok visszaigazolják a fentieket

Hessels, D. et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. Prostate 70, 10-6 (2010)



PSA HASZNA, SZŰRÉSI ALKALMASSÁGA NEM!

1. Hibás jogszabály alapján alapellátás csak SZABAD PSA-t kérhet????!!!
2. „Aktív” beteg PSA-t csináltathat vizsgálat nélkül is (Fizetős labor, pl.)
3. Gyógyszertári PSA teszt
4. Szakszerűtlen menedzser szűrések (Tisztelet a kivételeknek!)
5. Váltogatott szakrendelések - következményes hibák
6. PSA-t torzító okok (finasteridek, urológiai, proctológiai vizsgálatok, stb.)
7. Normális PSA értékhatáron belüli tumor pozitivitás
8. Magas PSA értékekkel együtt járó daganatmentesség

IGEN

Komplex szakorvosi szűrési protokoll fontos részeként egyéb vizsgálati kellekkel történő szakszerű alkalmazása esetén használható!



KOMMUNIKÁCIÓ A MINDENNAPOKBAN

I, Korai felismerést segítő feladatkör

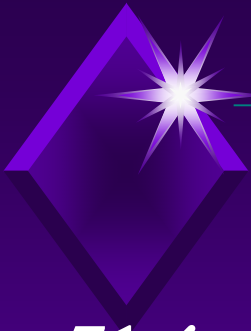
II, Kiszűrt /és vagy/ követett betegek esetében

Egyszerűbb:

- pozitív tapintási lelet
- magas PSA
- pozitív szövettani lelet

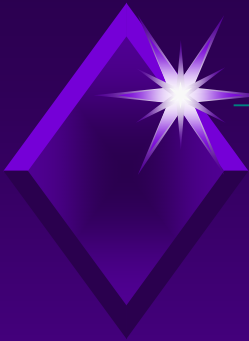
Bonyolultabb:

- Bizonytalan/normális tapintási lelet
- Bizonytalan/negatív PSA
- Labor, tapintási lelettel nem illeszkedő szövettan
- Ellentmondásos egyéb leletek (pl. PCA3, metasztázis, stb.)



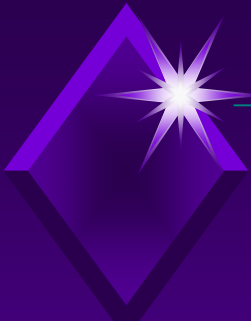
PÉLDA I.

71 éves magát egészségesnek tartó, panaszmentes beteg 5 éve követett (PSA: 1,9; 2,7; 3,9; 5,5ng/ml) Három alkalommal végzett biopszia negatív eredményt adott. (Más intézményből másodlagos véleménykérésre jött szakrendelésekre.) Csont scintigraphia metasztázist nem talált. Ezek után végzett PCA3: 125-ös eredményt adott. A negyedik biopszia Gleason score 3+4=7 eredményt adott. MR vizsgálat a tokból kitört, a jobb vesicula. seminalist is infiltráló npl-t írt le. Megoldás: sugárkezelés + TAB



PÉLDA II.

60 éves chr. prostatitiszes anamnézisű, panaszmentes beteg 5 ng/ml-es PSA értékkel. Tapintási lelet azonos a korábbi esztendőök leletével, masszázis után bő váladékkürülés. Egy hónapos Ciprofloxacin kúrát követően masszázis utáni váladékozás megszűnt és a PSA 2,6ng/ml lett! Kontroll PSA ismét 5 ng/ml körüli. A biopszia az első alkalommal pozitív, a szövettan Gleason score 3+4=7 lett. Megoldás: total prostatectomia, + margin pozitivitás miatt sugárkezelés.

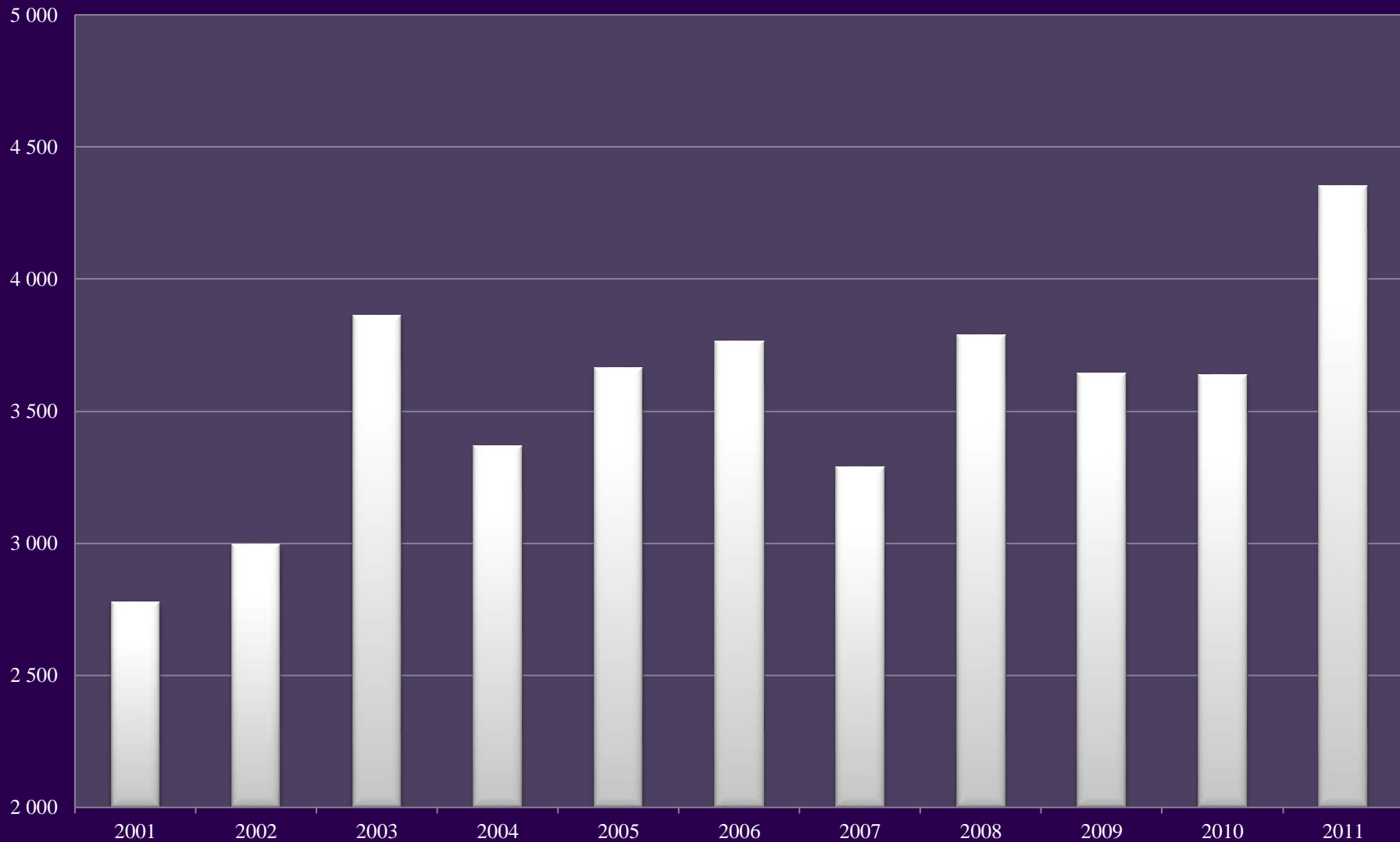


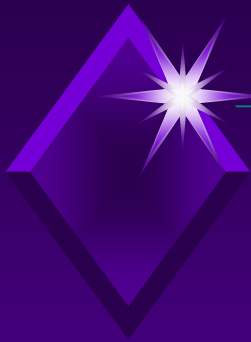
PÉLDA III.

55 éves urológiai szempontból panaszmentes beteg, „megnyugtatóan negatív tapintási lelettel” PSA 3,9 ng/ml-es. Hosszas konzultációt követően a beteg tanácsomat kérve – „aktív monitoring” elvekkkel egyet nem értve - egyedül a PCA3 elvégzését tartottam célszerűnek, amely végül 75 lett. Az első biopszia már pozitív eredményt adott! A szóba jöhető lehetőségekből a műtétet választotta. Megoldás: total prostatectomia (margin neg.)

Új prosztatatarákos esetek száma évenkénti bontásban 2001-2011

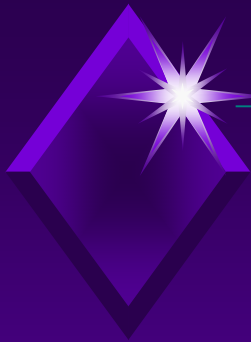
(Forrás: Nemzeti Rákregiszter)





KÖVETKEZTETÉS I:

A közelmúlt változásai a prosztatatarák diagnosztikában, az orvos technológiában, a műtétechnikákban, valamint a gyógyszeres és onkológiai terápiás lehetőségek területén átértékelésére készítetik az urológiai ambuláns ellátást az 50 év feletti férfibetegek folyamatos szűrése terén.

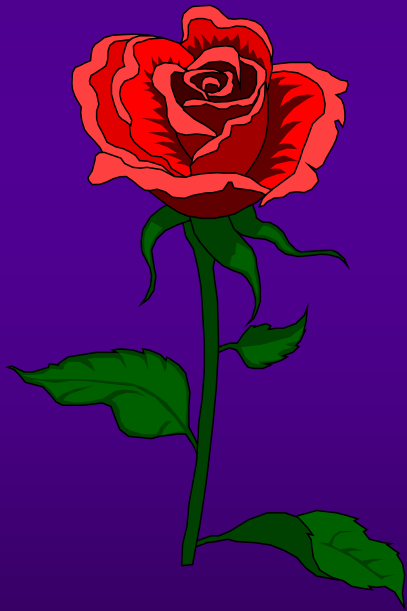


KÖVETKEZTETÉS II:

Kellő kritikával kezelendők azok a külföldi vélemények, melyek tagadják a szűrés fontosságát, ezért a megszívlelendő tanulságok levonásával a hazai viszonyok között azok átértékelése javasolt. A komplex változások kapcsán valószínűsíthető az a jövőkép, mikor a prosztatarák korábbi felismerésével és személyre szabott terápiájával még biztonságosabban javíthatók betegeink életkilátásai.



KÖSZÖNÖM



A

FIGYELMET!