



Szűrés, megelőzés, érvek/ellenérvek és a prosztatarák

Dr. Varga Imre
Szakorvosi Rendelőintézet Urológia
DUNAKESZI

Szakmai Továbbképző Konferencia

BUDAPEST

Lurdy Konferencia és Rendezvényközpont

2019 06 01



A TÉNYEK RÖVIDEN

A prosztata karcinóma a férfi daganatos megbetegedések 14%-át teszi ki

minden 7. rákos férfi prosztatarák miatt szenved

évente Magyarországon kb. 3500 új esettel számolhatunk

több mint 1000 férfi hal meg a betegség következtében

a prosztatarák gyakorisága és a kezelés költségei miatt hazánkban is jelentős népegészségügyi probléma.

a hazai járóbeteg szakellátás rendszere alkalmas a szakma korszerű szabályainak is megfelelő szűrés/korai felfedezés koncepció kivitelezésére



A MÚLT AZ UROLÓGIÁN I.

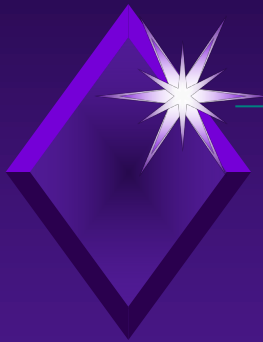
(BPH) Jóindulatú prosztata megnagyobbodás terén

Melegfényes cystoscop (9 voltos zseblámpa elemmel) dominánsan hagyományos nyílt és lassan terjedő TUR-os technikák, zsákutcák (prostata kryosebészet) nem létező/ kevésbé hatékony gyógyszeres lehetőségek a BPH területén, limitált képkötő eljárás lehetőségek stb.

ÉS A JELEN

Korszerű és biztonságos gyógyszeres th., up to date feltételrendszer (flexibilis cystoscop, UH csaknem minden szakrendelésen,) gyakorlott osztályos háttér, TUR és up to date műtét technikák, valamint a szaktudás rendszeres szervezett szintentartása

Az egészségtudatal élők jogos igénye a rendszeres urológiai kontroll.



A MŰLT AZ UROLÓGIÁN II. (Npl. prostatae)

Prosztatarák esetében

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

ÉS A JELEN

A lényegi rectalis digitalis vizsgálathoz kapcsolódik:

(teljességre nem törekvő felsorolás)

- PSA
- célzott szűrési koncepciók
- Bővülő és egyre pontosabb képalkotó eljárások az UH, TRUS-tól (TransrectProst UH) a Multiparametrikus Prostata MR, Izotop, Colin, vagy PSMA akár NaF Pet CT-ig
- egyre nagyobb számban végzett radikális prostatectomia laparoscopos műtéti technika, a lymphadenectomia, idegkímélő technikák, stb. terjedése a mindennapi gyakorlatban
- Hatékony gyógyszeres terápiák a klasszikussá váló TAB, szintetikus LHRH analógok (triptorelin, leuprorelin, goserelin, buserelin), GnRH antagonistá (degarelix) a hormonrefrakter - kasztráció rezisztens prosztaták esetében (docetaxel) mint kemoterápia - esetleg abiraterone és enzalutamide bevezethetősége, továbbá az immuno terápia ígéretes jövője,

Prostate Cancer EAU Guidelines <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

Andrew L. Laccetti; Sumit K. Subudhi **Immunotherapy for Metastatic Prostate Cancer** Curr Opin Urol. 2017;27(6):566-571.



... a jelen folytatása

- Az áttétek egyre bővülő és hatékony gyógyszeres befolyásolása (Zoledronat, Denosumab, stb.), hatékonyabb fájdalomcsillapítás, Ra-223 új radioizotópos módszer alkalmazása
- Sugár th-s. Paletta fejlődése, egyre hatékonyabb eredményekkel
Egyre bővülő onkoradiológiai lehetőségek a három dimenziós konformális radioterápiától (3D-CRT) az intenzitás modulált radioterápián (IMRT) át a brachyterápiáig. Nemcsak maga a tumor, hanem az áttétek célzott kezelése is!

Bővülő lassan pontosabbá váló active surveillance lehetőségek



Valamint a jövő

Da Vinci közeleg (?!!!) hazai körülmények között is.

Ashley V. Alford, MD,¹ Joseph M. Brito, *The Use of Biomarkers in Prostate Cancer Screening and Treatment* Rev Urol. 2017; 19(4): 221–234. PMCID: PMC5811879

Boström PJ¹, Bjartell AS², Catto JW³ *Genomic Predictors of Outcome in Prostate Cancer*. Eur Urol. 2015 Dec;68(6):1033-44. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.008. Epub 2015 Apr 23.

De Velasco MA¹, Uemura H. *Prostate cancer immunotherapy: where are we and where are we going?* Curr Opin Urol. 2018 Jan;28(1):15-24.

Stb.....

ÚJ DIAGNOSZTIKUS LEHETŐSÉGEK

1. **Autoantitest és PSA (A+PSA)-nak nevezett hat antitesttel** végzett vizsgálat. Szenzitivitás 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 prosztatatarákban 40-80%-ban azonosítottak.
4. Diagnosztikai segítség lehetne a **DNS metiláció**, mint új prognosztikai biomarker lehetőség megjelenése
5. **Mitomic Prostatæ test (Mitochondr DNS deléció)** **Pentacore Lab**

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)

Schlaberg, 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).

Yu, 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)



SZŰRÉST ELLENZŐK ÉRVEI

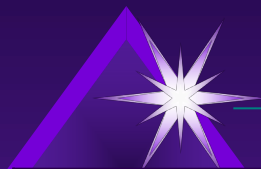
- **Drága**
- **Sok, felesleges és költséges további vizsgálatot jelent – túlkezelés veszély!**
- **Nem csökkenti a halandóságot**

*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**
- **MR, Túbiopsiák értékelése az itthoni gyakorlat és lehetőségek szempontjából.**
- **valójában jelentős %-ben 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).*



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
Szövettani 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 € =**7 Mio Ft** (325/Ft/€)

2,* Több Eu. Országban a biztosítók által nem fizetett szolgáltatás.

Viták az irodalomban

Prostata rák Szűrés

< >

Korai felismerés

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

Megelőzés

Életmód, étrend, epigenetikus medicina, nutriprevencio.....

R. Béliveau és D. Gingras *Ontario Canada Firefly Books (2016) Foods That Fight Cancer*

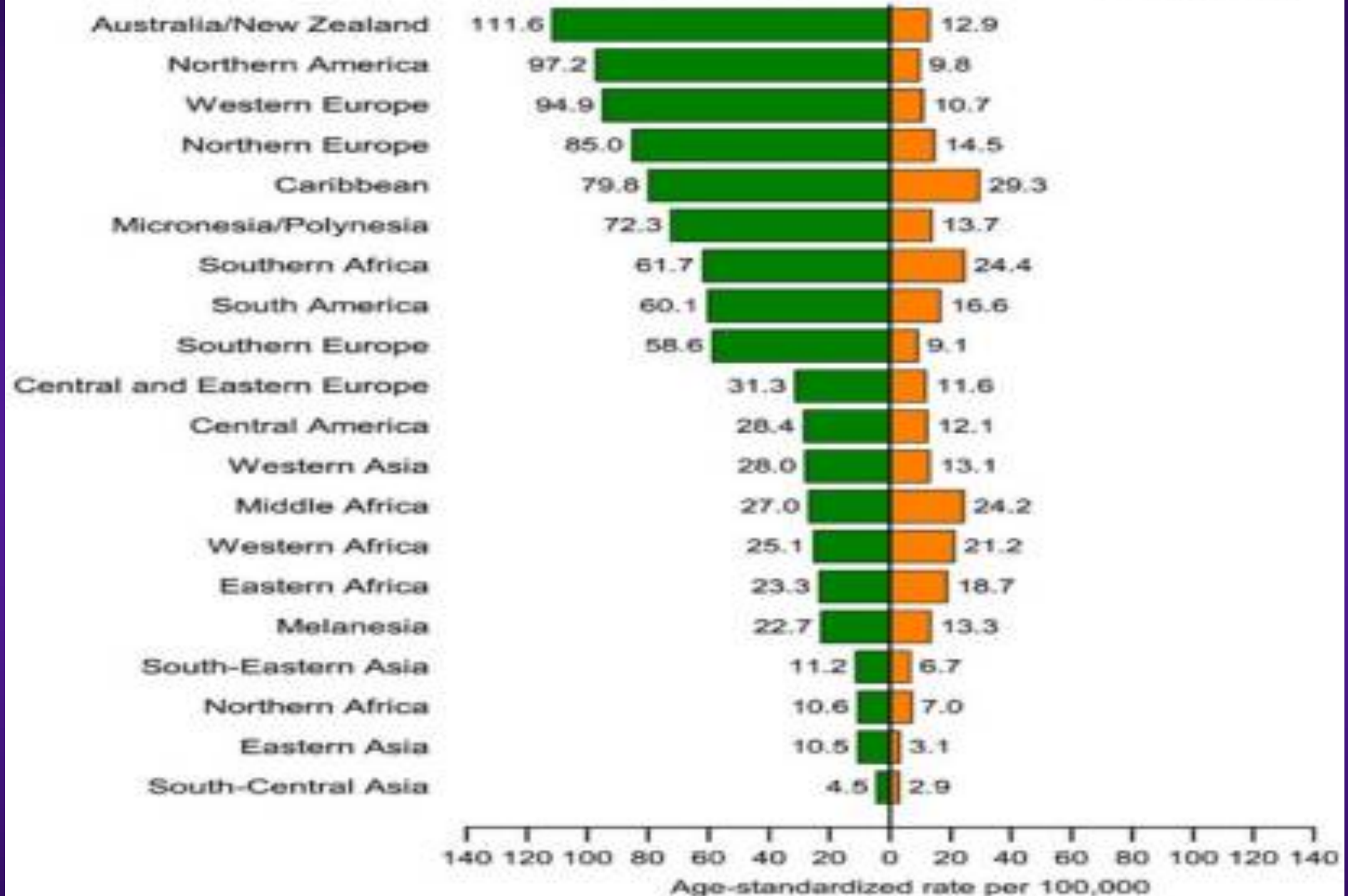
Varga I *Az onkopszichológia holisztikus megközelítése: rákbetegek pszichoszociális támogatása saját*

tapasztalatok alapján **IME – INTERDISZCIPLINÁRIS MAGYAR EGÉSZSÉGÜGY XVI. ÉVFOLYAM 5. SZÁM 2017. MÁJUS**

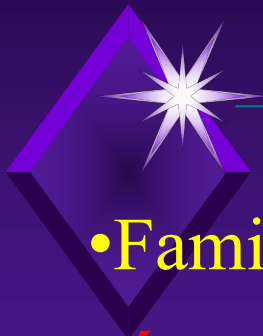
Gabriel P. Haas, M.D.,¹ Nicolas Delongchamps, *The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies* Can J Urol. 2008 Feb; 15(1): 3866–3871.

Incidence

Mortality



Prostate cancer incidence and mortality rates by geographical area. From “Global Cancer Statistics, 2012,” by L. A. Torre, F. Bray, R. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, and A. J. Jemal, 2015, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 65, p. 87. Copyright 2015 by the American Cancer Society.



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

- Fentiektől 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.



Active Surveillance

To monitor a low-risk prostate cancer, someone on active surveillance could undergo:

Rectal exam : Every six months

PSA test : Twice a year. This blood test, commonly used to screen for prostate cancer, measures how much prostate-specific antigen (PSA) is in your blood.

Biopsy : Once a year (until and unless your doctor determines a less frequent biopsy is warranted)

MRI scan : Necessary in some cases to show more details of a cancer if your doctor has any questions or concerns from your test results



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.....



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 menedzserszűrések (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 protokoll fontos részeként egyéb vizsgálati kellékekkel történő szakszerű alkalmazása esetén mind a szűrés, mind a tumoros gondozás során komoly segítségként használható!



NEMZETKÖZI VÉLEMÉNYEK

Emelkedik a magasabb fokozatú, invázivabb prosztaták aránya:

European Association of Urology (EAU) 2018 Congress Dr. Ahlering és munkatársai egy statisztikai jellegű analízisben (propensity score matching = PSM) biokémiai kiújulások (BCR-ek) megháromszorozódtak, a nyirokcsomó-áttétek megnégyszereződtek!

A PLCO vizsgálatban

Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, previously reported outcomes with 15 years of follow-up.

Pinsky PF¹, Prorok PC¹, Andriole GL⁵ *Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. Cancer. 2017 Feb 15;123(4):592-599. doi: 10.1002/cncr.30474. Epub 2016 Dec 1.*

eredetileg úgy találták, hogy a PSA szűrés nem befolyásolja a halálozást, (?)

de ez **a megállapítás azóta már megdőlt** European Association of Urology (EAU) 2018 Congress



USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) 2017-ben modernizálta ajánlásait: PSA szűrés 55 és 69 éves kor között egyénileg javasolható, de 70 éves kor fölött már nem.



Hain és van Poppel urológus professzorok (University of Leuven, Belgium) tapasztalata alapján viszont a skandináv államokban ahol igen intenzíven használják a PSA- val is végzett protokollszerinti szűrést, onnan vannak a legpontosabb adatok, mely szerint:

**„A szűréssel drámaian csökkenthető a prosztatatarákos halálozás,
nincs más út”**



A legújabb európai ERSPC vizsgálat adatai szerint pontosabban
számszerűsítve:



ERSPC

European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer

**a szűréssel 31%-ról 25%-ra csökken a prosztatarákos
mortalitás kockázata!**



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, genetikai teszt, -liquid biopsiás eredmény- metasztázis, stb.)



SAJÁT ANYAG

- 95-100 000 lakos ellátási területe (Göd-Fót-Dunakeszi + betegek sok egyéb helyről)
 - Átlag betegforgalom napi 30-50
 - Átlagos éves várakozási idő a szakrendelésemen 1-3 óra (!)
 - Szakorvos szám: 1 + 1 asszisztens
 - Össz daganatos szám kb. 350 (urológiai + sebészeti + gynec, stb.)
 - Prostatata tumoros, (diagnosztizált, kezelt, kontrollált, követett: 150
- ☐ A későn jelentkezettek esetében lokálisan előrehaladott/áttétes Kasztr. Resisztens (CRPCC) betegszám ennek kb. 10% -a.
 - ☐ Szoros protokoll szerinti követés alatt álló prostatata tu susp betegszám további kb. 100
 - ☐ Activ Surveillance program szerint követettek száma (Hyst. Pozitív, low Gr, / High Grade Pin, stb.) : 10

Intézeti kapcsolatrendszer felsorolását ld. következő slide-on

A dominánsan egyszemélyes szakrendelői feladat, az nem „ONE MAN SHOW”!!!

Röviden:

- Onkoteam feladatok
- Labordiagnosztikától a manuális feladatokon át
- a leg korszerűbb radio-onkoterápiáig minden

Bővebben és konkrétabban (**hálás köszönettel!**):

Labordiagnosztika: Synlab Hungary Kft.

Géndiagnosztika: PENTACORELAB

CT, MR, Multiparametrikus MR: Affidea Diagn. SOTE, Raditec Kft.

Colin PET CT: DOTE Debrecen

NaF / Pet CT : Pozitron Diagnosztika Központ

PSMA PET CT: SZOTE Szeged

Műtétes háttér: SOTE Urol. Klin, Honvéd Kórh, DOTE Urol. Klin.

Péterfy S. u. Délpesti Kórh Urol. Da VINCI op. robot műtét: Cseh o.

Onko-radiológia: Orsz. Onkol.Int, Uzsoki Kh, László Kh, SOTE Onk.



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.

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.

Utóbb kiderült: valószínűen széli részen indult folyamat miatt voltak negatívak a kezdeti biopsziás eredmények!

Tanulság: Élni kell az utóbbi időben lehetővé váló multiparametrikus MR lehetőségével, ami korábban nem állt rendelkezésre!

Gond: Ha fém implantátum miatt az MR nem végezhető



PÉLDA II.

60 éves chr. prostatitis anamnézisű, panaszmentes beteg 5 ng/ml-es PSA értékkel. Tapintási lelet azonos a korábbi esztendőké leletével, masszázs után bő váladékkürülés. Egy hónapos Ciprofloxacin kúrát követően masszázs 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.

Tanulság: Ugyanabban a prosztatában a gyulladás és a rák egy időben is lehet, akár BPH val együtt is!

EGY KIS TUDOMÁNYKODÁS

Az ötven év feletti férfi korosztály urológiai követésének tapasztalatai:

érvek – ellenérvek a hazai viszonyok tükrében

Dr. Varga Imre, Dunakeszi Szakorvosi Rendelőintézet – Urológia

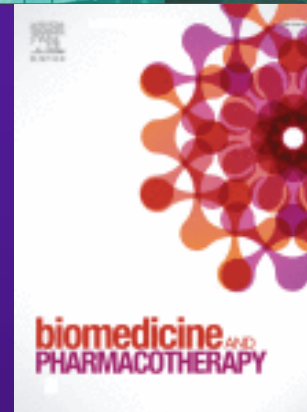
IME INTERDISZCIPLINÁRIS MAGYAR EGÉSZSÉGÜGY XI. évfolyam 2. Szám 2012. március



Az onkopszichológia holisztikus megközelítése: rákbetegek pszichoszociális támogatása saját tapasztalatok alapján

Dr. Varga Imre, Szakorvosi Rendelőintézet Dunakeszi, Urológia

IME – INTERDISZCIPLINÁRIS MAGYAR EGÉSZSÉGÜGY XVI. ÉVFOLYAM 5. SZÁM 2017. MÁJUS



Metal- and redox homeostasis in prostate cancer with vitamin D3 Supplementation

Krisztina Sülea., Klára Szentmihályi, Gergő Szabó, Dénes Kleiner, **Imre Varga**, Anna Egresi, Zoltán Maya, Péter Nyirády, Miklós Mohai Jr, Anna Blázovics **Biomedicine & Pharmacotherapy** Volume 105, September 2018, Pages 558-565



Patient Education

Az egészségügyi vezetők szaklapja

Tudományos folyóirat

www.vargaimredoktor.hu

Cooperation Based Medicine, mint a paradigmaváltás alapja az egészségügyben

A holisztikus betegellátás alapvonalai

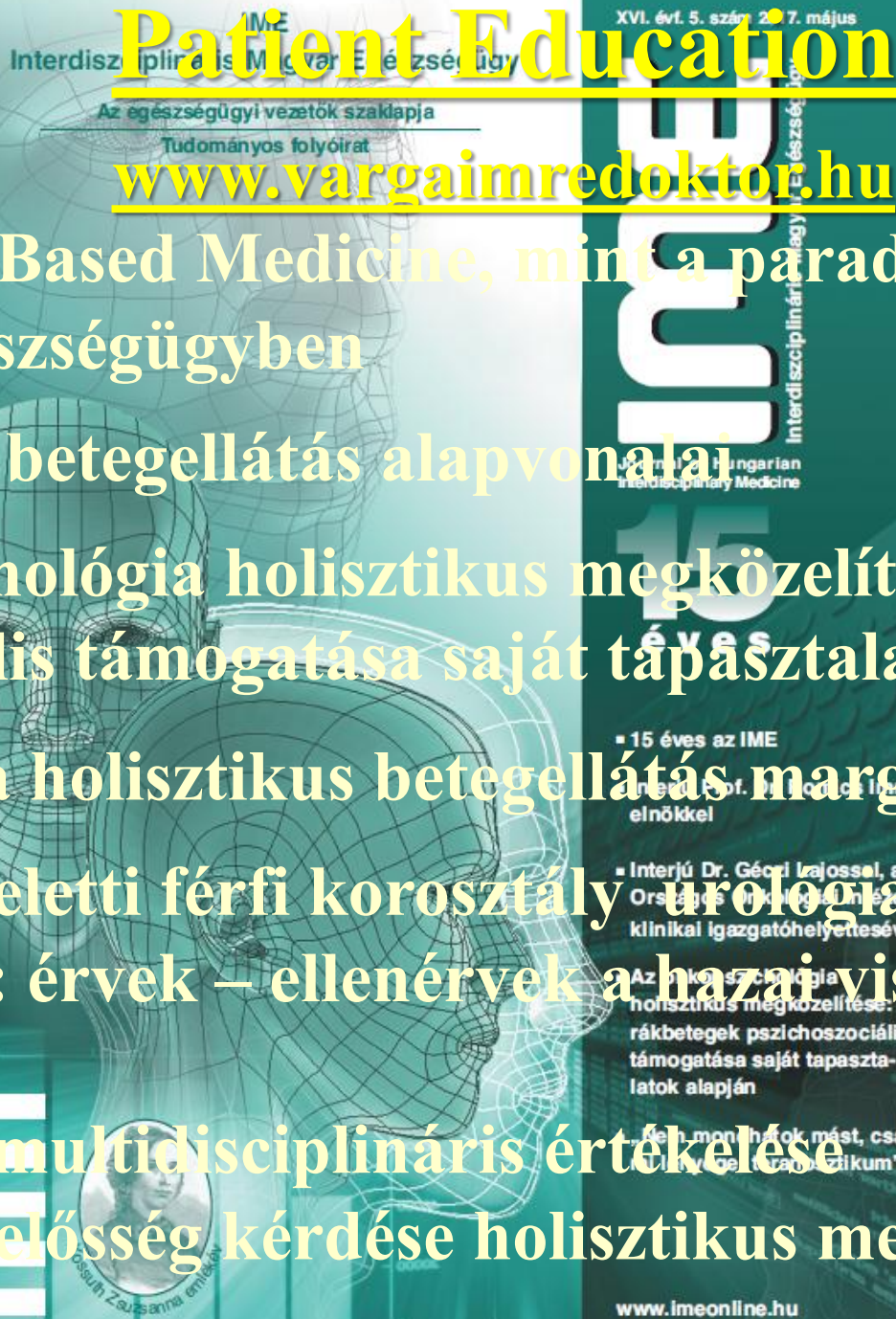
Az onkopsychológia holisztikus megközelítése rákbetegek psychoszociális támogatása saját tapasztalat alapján

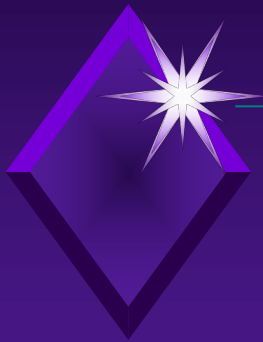
Gondolatok a holisztikus betegellátás margójára

Az ötven év feletti férfi korosztály urológiai követésének tapasztalatai: érvek – ellenérvek a hazai viszonyok tükrében

A D-vitamin-multidisciplináris értékelése

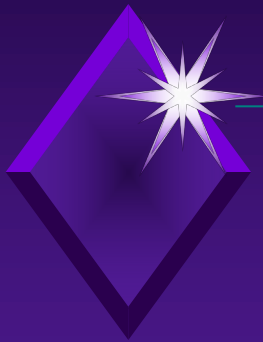
Az osztott felelősség kérdése holisztikus megközelítésből





KÖVETKEZTETÉS I:

A közelmúlt változásai a prosztatatarák diagnosztikában, az orvos technológiában, a műtéstechnikákban, valamint a gyógyszeres és onkológiai terápiás lehetőségek területén kiemelik a prosztatatarák lehető legkorábbi állapotában történő felderítés fontosságát és átértékelésére készítetik az urológiai ambuláns ellátást az 50 év feletti férfibetegek folyamatos és protokollszerinti 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.



TAKE HOME MESSAGE!

LEHETŐSÉG SZERINT MINDEN 50 ÉV FELETTI FÉRFIT ÉVENKÉNTI UROLÓGIAI SZŰRÉSRE KELL KÜLDENI, LEGALÁBB OLYAN KÖVETKEZETESSÉGGEL MINT AHOGYAN A HÖLGYEK JÁRNAK NŐGYÓGYÁSZATRA ÉLETÜK SORÁN. E CÉL ÉRDEKÉBEN VALAMENNYI KOLLÉGA SEGÍTSÉGE IGÉNYELTETIK A SZAKELLÁTÁSBAN ÉS AZ ALAPELLÁTÁSBAN EGYARÁNT!

Cikk:

Az ötven év feletti férfi korosztály urológiai követésének tapasztalatai: érvek-ellenérvek a hazai viszonyok tükrében IME XI. évfolyam 2. Szám 2012. március, Medicus Universalis XLX. évf 2.szám 2012. április 53-60 old.

**KÖSZÖNÖM A
FIGYELMET!**

