

## **A pozitív sebészi szél és a biokémiai relapszus csökkentése az intraoperatív fagyasztásos vizsgálat segítségével laparoszkopos radikális prosztatektómiák során**

Dr. Hajdu Anikó, Prof. Dr. Tenke Péter, Dr. Bóde Imre, Dr. Szabó Huba, Dr. Kovács Béla, Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Urológiai Osztály

A radikális prosztatektómia célja a prosztata és az ondóhólyagok tumormentes széllel való eltávolítása. A pozitív sebészi szél a tumor progressziójának, a lokális relapszusnak és a mortalitásnak a kockázati tényezője a radikális műtétet követően. Az intraoperatív fagyasztásos metszet elkészítése csökkenti a pozitív sebészi szél fennmaradását a biopsziával 7-esnél nagyobb Gleason score-ral rendelkező tumorokban, és biztonságosabbá teszi az idegmegtartó technikák elvégzését. Cikkünkben a fagyasztásos metszet hatását vizsgáltuk a pozitív sebészi szélre és a relapszusra, laparoszkopias radikális prosztatektómiát követően.

Bár a pozitív sebészi szél előfordulási aránya magas volt ezekben a betegekben, a fagyasztásos technika a betegek kétharmadában kimutatta azt, és lehetővé tette a sebészi szél pozitív T2-es esetek előfordulásának 13,6%-ról 6%-ra, míg a T3-as esetekben 27,3%-ról 9,4%-ra való csökkentését. Ezzel párhuzamosan, idegkímélő technikát végezhetünk a korai kontinencia és jobb erektilis funkciók megtartására.

*Through radical prostatectomy the purpose is to remove the prostate and seminal vesicles with tumor-free resection margin. Positive surgical margin (PSM) is an independent risk factor of prostate cancer progression (biochemical recurrence (BCR), local relapse and mortality) after radical prostatectomy. Intraoperative frozen section (IFS) reduces the rate of PSM in cases with biopsy Gleason score 7 or higher tumors, while provides a more secure approach for the nerve sparing technique. We analyzed the impact of IFS on PSM and BCR after laparoscopic radical prostatectomy (LRP) in the era of "operate high risk patients".*

*Although the PSM was high in this group of patients, the IFS revealed the two-third of it, and gave the opportunity to reduce the margin positive T2 and T3 cases from 13,6% to 6% and from 27,3% to 9,4%, respectively, with a relatively low BCR. Meanwhile, a better nerve preservation could be performed for the sake of early continence and better erectile function recovery.*

### **BEVEZETÉS**

A prosztatarák incidenciáját tekintve az első helyen áll a férfiak rosszindulatú daganatos megbetegedései között Európában. Az utóbbi évtizedekben egyre nő a korai stádi-

umban felfedezett prosztata-tumorok száma. Ezen szervere lokalizált esetekben a radikális prosztatektómia elvégzése a leghatékonyabb kezelési módszer, ugyanis ez nyújtja a leg-hosszabb daganatmentes túlélést a betegek számára. Azonban fontos megjegyeznünk, hogy műtétet követően is bekövetkezhet biokémiai relapszus. Ennek kockázati tényezője lehet a preoperatív PSA-szint, staging, grading, valamint független rizikófaktorként nevezi meg az EAU guidelinee a pozitív sebészi szélt.

Mint ismeretes, a radikális prosztatektómiák során elsődleges feladat a prosztata és az ondóhólyagok daganatmentes rezekciós széllel történő radikális eltávolítása. Ezt azért is fontos kihangsúlyozni, mert ez az egyetlen tényező, melyen keresztül az urológus befolyásolni tudja a biokémiai kiújulás valószínűségét. Hiszen a többi fent említett tényező már adott a műtét elvégzésekor.

A daganatmentes túlélésen túl az életminőség megtartása is legalább olyan fontos cél. Ennek részét képezi a korai kontinencia visszanyerése és az erektilis funkció visszatérése esélyének növelése [1]. Az ezen funkciókért felelős idegek minél precízebb megkímélése érdekében jöttek létre az újabb, intrafasciális idegkímélő technikák [2, 3]. Az EAU irányelvek szigorú kritériumai alapján ez a módszer T1c stádiumú, Gleason 7-nél alacsonyabb grade-ű, illetve 10-nél kisebb PSA értékű esetekben végezhető el [4]. Az idegkímélő (nerve sparing) műtétek során ugyanis megnő a lehetősége egy esetleges inkomplett tumorrezekciónak. Ennek megelőzésére alkalmazható az intraoperatív fagyasztás, melynek segítségével még műtét során korrigálhatjuk az esetleges pozitív sebészi szélünket utórezekcióval. Az EAU irányelv indikációját tekintve nem fogalmaz meg egyértelmű ajánlást, azt javasolja, hogy amennyiben gyanú van a neurovaszkuláris köteg érintettségére, ez esetben javasolható az intraoperatív fagyasztás elvégzése, vagy a neurovaszkuláris köteg teljes eltávolítása [5].

### **ANYAG ÉS MÓDSZER**

A Jahn Ferenc Kórház Urológiai Osztályán 2010 áprilisa és 2013 júliusa között 234, biopsziával igazolt prosztatarákos betegen végeztünk laparoszkopos radikális prosztatektómiát (LPE). Minden esetben alkalmaztunk intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálatot, és törekedtünk a lehető legteljesebb idegkímélésre. Ezen két módszer alkalmazásának eredményességét vizsgáltuk munkánk során.

A betegek átlagos életkora 65 év (koruk 51 és 80 év között változott). A vizsgált paraméterek közül a műtétet meg-

előző átlagos PSA-érték 12,15 ng/ml volt (az értékek 2,5 és 83 között szóródtak). A vizsgálat során retrospektíve elemeztük a műtét előtti kivizsgálás során meghatározott preoperatív PSA-szintet, preoperatív gradinget, staginget, majd a műtét során végzett intraoperatív fagyasztás eredményét, a posztoperatív gradinget, staginget, valamint a műtétet követően a PSA-relapszust.

A következőkben ismertetésre kerül a radikális prosztatektómia műtétek során végzett intraoperatív fagyasztás menete. A prosztata eltávolítása szervszákban történik a bal szélső port nyílásán keresztül, annak meghosszabbítását követően. Ezt követően a sebész megfesti a prosztata három fontos vizsgálendő felszínét a patológus számára, tehát az apikális, neurovaszkuláris és hólyag felőli régiót. Ezt követően a minta azonnal a patológiára kerül fagyasztásos szövettani vizsgálat céljából. Itt azonosítják a műtétben felhelyezett, kérdéses rezekciós vonalra vonatkozó jelölést. Mind az apikális, mind a hólyag felőli szeletet frontális síkban vágják fel, és négy kvadránsnak megfelelően egy-egy darab kerül lefagyasztásra. A neurovaszkuláris kötegek mentén eső rezekciós felszíneknek megfelelően mindkét oldalon egy-egy hosszanti ék alakú (5-7 mm széles, 5-7 mm mély) kimetszést végez a patológus. A kimetszés medialis felét kraniális és kaudális részre osztva fagyasztják. A kivágott darabok nem fagyasztott maradékát pedig kivétel nélkül paraffinba ágyazva dolgozzák fel (6).

Az intraoperatív vizsgálatot apikális-neurovaszkuláris köteg (jobb és bal oldal), hólyag felőli rezekciós felszín sorrendben végzik. Az eredmény telefonos közlése két részletben (apikális felszín, végleges eredmény, beérkezéstől 10-20 perc illetve 25-30 perc) történik. Pozitívnak ítéli a patológus a rezekciós felszín, amennyiben a festék daganatos mirigyet érintett. Az apikális és hólyag felőli felszín esetében az érintett kvadránst, a neurovaszkuláris kötegek mentén eső rezekciós felszín esetében az érintett oldalt és azon belül az érintett harmadot jelzik. A sebész ennek megfelelően, illetve ha a műtét során tumorgyanús területet észlel, utórezekciót végezhet. Idegkímélő technikák alkalmazása során pozitív intraoperatív fagyasztás esetén a tapasztalt sebész gyakran dönthet az utórezekció elhagyása mellett bizonyos körülmények (pl. a neurovaszkuláris köteg széles érintettsége többszörös margin pozitivitással, vagy rövid húgycsőcsonk esetén az inkontinencia elkerülése) mellett [7]. Ugyanis a betegnél a többszörös érintettség extraprostatikus terjedésre utal és a posztoperatív besugárzás elkerülhetetlen, a sebészi utórezekciók viszont ronthatják a posztoperatív vizeleti funkciót, ami kihatással lehet az életminőségre is.

Végül a formalinban fixált prosztata horizontális szeletekben teljes egészében feldolgozásra kerül, leggyakrabban szeletenként négy blokkban, ritkábban makroblokk technikával. A pozitív intraoperatív rezekciós felszín esetében eltávolított utórezekció anyagát orientálás nélkül teljes egészében beágyazzák, és szükség szerint sorozatmetszetekben vizsgálják. Végleges feldolgozás után az érintett rezekciós felszínnek pontos lokalizációját és kiterjedését adják meg. A továbbiakban a patológus követi az érvényben lévő,

feldolgozásra vonatkozó konszenzusos megállapodásokat és a TNM 2007 prosztatára vonatkozó részeit. Leggyakrabban az apikális területen lehet sebészi szél pozitivitást kimutatni, de vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy ez alacsonyabb rizikófaktor a biokémiai rekurrencia létrejöttében, mint a dorso-laterális vagy basalis területeken észlelt margin pozitívítás [8].

Műtétet követően a biokémiai relapszus fontos jelzőként használt posztoperatív PSA-érték vizsgálata a műtétet követő 3., 6., 12. hónapban, majd fél évente történt. Hatértéknek az Európai Urológus Társaság irányelveinek megfelelően a 0,2 ng/ml-es értéket tartottuk. A kontinencia vizsgálata során a napi 2 betétnél többet használó pácienseket tekintettük inkontinensnek. A vizsgálatokat szintén a műtétet követő 3., 6. és 12. hónapban végeztük.

## EREDMÉNYEK

A 234 beteg közül, akiket laparoszkópos radikális prosztatektómiát végeztünk, 80 esetben, azaz 34,2%-ban kaptunk pozitív és 154 esetben, azaz 65,8%-ban negatív intraoperatív fagyasztásos szövettani eredményt. A pozitív sebészi szélek legnagyobb számban, 46,25%-ban (37 eset) az apikális (húgycső csonk), 35%-ban (28 eset) a dorso-laterális (neurovaszkuláris köteg), 5%-ban (4 eset) a basalis (hólyagnyak) területen fordultak elő, és 13,75%-ban (11 eset) több helyen is észlelhetőek voltak. Ezen összes margin pozitív esetek 68,8%-ában történt utórezekció, mely utórezekciómok jelentős részében (65%) találtak tumorsejteket. A 154 negatív eredményű intraoperatív fagyasztásos eset közül is végeztünk 21 alkalommal tumorgyanú miatt utórezekciót. Ezeknek 33,3%-a (7 eset) lett pozitív eredményű a szövettani feldolgozás során.

A stádiumbesorolás során preoperative a betegek 15,38%-a (38) T2a, 20,51%-a (49) T2b, 42,30%-a (101) T2c, 10,25%-a (25) T3a és 8,55%-a (21) T3b stádiumú volt. Az intraoperatív fagyasztás pozitív esetei nagyobb részt (51,3%) pT2c stádiumúak voltak, valamint 15%-ban pT2b, 11,3%-ban pT3a és szintén 11,3%-ban pT3b stádiumúak.

Megvizsgáltuk továbbá azt is, hogy az intraoperatív fagyasztásos, illetve a végleges szövettani vizsgálatok milyen korrelációban voltak egymással. Azt kaptuk, hogy az intraoperatív kapott negatív szövettani eredményeket követően az esetek mintegy 15,4%-ában (36 eset) a végleges szövettani vizsgálat során végül pozitívnak bizonyultak a rezekciós szélek, vagyis ekkora arányban álnegativitásról beszélhetünk. Ezen összefüggéseket a beteg szemszögéből figyelve azt találtuk, hogy a 97 (32 T2 (28 T2c), 65 T3) végleges szövettan alapján tumoros rezekciós szélel rendelkező páciens közül 62,9%-ban (61 beteg) az intraoperatív fagyasztási eredmények korreláltak ezzel, tehát jelezték műtét során már a pozitív sebészi margint, így egy esetleges eredményes utórezekció elvégzését javasolva. A betegek 37,1%-ánál (36 eset) viszont csak a végleges szövettani vizsgálat során derült fény a sebészi szél pozitivitására. Az ezen páci-

ensek életminőségét tekintve ennek azért van jelentősége, mert ismeretes, hogy a biokémiai relapszus kialakulásában szerepe van a pozitív sebészi szél meglétének. Ezen 36 esetből 14 T2 (13 T2c) és 22 T3 stádiumú volt, ami a teljes vizsgált beteganyagra vonatkoztatva 6, illetve 9,4%. Ezen adatokból látható, hogy bár a pozitív sebészi szélek száma magasabb, de ezek mintegy kétharmada előre jelezhető a gyorsfagyasztásos technikával, és így fennáll a margin pozitív esetszám csökkentésének lehetősége (T2 és T3 esetekben 13,6-ról 6%-ra, illetve 27,3-ról 9,4%-ra). Megfigyeltük az álpozitivitás gyakoriságát is. A 80 fagyasztás pozitív esetből 19-nél (23,8%) a végleges szövettani vizsgálat során épek voltak a rezekciós szélek.

PSA-relapszus esettől függően fél évtől három évig terjedő időszakot vizsgálva 7 páciensnél (3%) fordult elő a pozitív sebészi szélllel rendelkező eseteknél, és 21 páciensnél (9%) a teljes vizsgálati anyagból.

A tumorstádium szempontjából a preoperative végzett biopsziák szövettani eredménye alapján 22,6%-ban (53) alacsony, 37,2%-ban (87) közepes, és 40,2%-ban (94) magas grádusú csoportba tartozó eseteket kaptunk. A pozitív eredményű intraoperatív fagyasztással rendelkező betegek 15%-a a végleges szövettani vizsgálat alapján a preoperatív szövettanhoz képest alacsonyabb besorolást kapott, tehát downgrading történt. Ennek abban van jelentősége, hogy ezen páciensek ez alapján a szövettani eredmény alapján már az idegkímélő technika alkalmazásának indikációs körébe tarthatnak volna. Tovább vizsgálva a preoperatív magas grádusú csoportba sorolt betegeket (94 fő, 40,2%), az esetek jelentős részében (40,4%) fordult elő a downgrading jelensége, vagyis hogy a végleges szövettani feldolgozás alapján alacsonyabb besorolást kaptak a műtét előttihez képest. A végleges szövettani vizsgálat során a teljes vizsgált betegcsoportban 9,4% (22 eset) alacsony, 58,6% (137 eset) közepes és 32% (75 eset) magas besorolású lett.

## MEGBESZÉLÉS

A radikális prosztatektómiák során szigorú indikációs kritériumok alapján elvégezhető idegkímélés rendkívül fontos a betegek műtét utáni életminősége szempontjából, ahogy az eredmények is mutatják. Ugyanakkor a technika prosztatakhoz való túl közeli preparációjából adódóan növeli a sebészi szél pozitivitás esélyét. Ezen probléma kiküszöbölése érdekében alkalmazható az intraoperatív gyorsfagyasztásos szövettani feldolgozás, és az eredménytől függően megvan a lehetőség a teljes radikális elérésére. Jelen vizsgálatunk során a pozitív intraoperatív fagyasztások 65%-ban jelezték előre az azt követően eltávolított utórezekátum tumoros mivoltát, illetve az esetek 63%-ában a végleges szövettani vizsgálat során a sebészi szél pozitivitást. Ezzel ellentétben viszont az intraoperatív vizsgálat során épek jelzett rezekciós szélű, de szubjektíve tumorgyanúsak ítélt, és ennek megfelelően utórezekált eseteknél mindössze 14%-ban találtak tumorsejteket az utórezekátumban. Valamint az álnegativitást 15,4%-osnak ítéltük meg. Ezen eredmények alakulását természetesen befolyásolja a sebész és a patológus jártassága, tapasztaltsága is. Mindezeket összegezve azt mondhatjuk, hogy az intraoperatív fagyasztás alkalmazása segítségünkre lehet a pozitív sebészi szél előfordulásának csökkentésére.

A high grade esetek 56%-ában fordult elő downgrading a közepes vagy a magas besorolású csoportba. Ez a teljes vizsgált betegcsoport 17%-át teszi ki. Mint tudjuk a Gleason 7-nél nagyobb besorolások nem tartoznak az idegkímélő technika indikációs körébe. Tehát ezen betegek ez alapján elesnének az idegkímélés lehetőségétől, pedig valójában elvégezhető lett volna. Viszont az intraoperatív fagyasztás és az általa csökkenő sebészi szél pozitivitás előfordulása lehetővé teszik, hogy az idegkímélő technika magasabb rizikójú betegeken is alkalmazható legyen.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Stolzenburg JU1, Andrikopoulos O, Kallidonis P, Kyriazis I, Do M, Liatsikos: Evolution of endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): technique and outcome, *E. Asian J Androl*, 2012 Mar;14(2):278-84. doi: 10.1038/aja. 2011.53. Epub 2011 Dec 19.
- [2] Jens-Uwe Stolzenburg, Robert Rabenalt, Minh Do, Michael C. Truss, Martin Burchardt, Thomas R. Herrmann, Thilo Schwalenberg, Panagiotis Kallidonis and Evangelos N. Liatsikos: Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: the University of Leipzig experience of 1300 cases, *World Journal of Urology*, 2007, Springer-Verlag
- [3] Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, Schwalenberg T, Winkler M, Dietel A, Liatsikos E: Intrafascial nerve-sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy, *Eur. Urol*, 2008 May;53(5):931-40. Epub 2007 Dec 3.
- [4] EAU Guideline, Prostate Cancer 2013
- [5] Ramirez-Backhaus M1, Rabenalt R, Jain S, Do M, Liatsikos E, Ganzer R, Horn LC, Burchardt M, Jiménez-Cruz F, Stolzenburg JU: Value of frozen section biopsies during radical prostatectomy: significance of the histological results, *W J Urol*, 2009 Apr;27(2):227-34. doi: 10.1007/s00345-008-0360-2. Epub 2008 Dec 10.
- [6] Egevad L, Srigley JR, Delahunt B: International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens: rationale and organization, *Mod. Pathol*, 2011; 24; 1–5.
- [7] American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC cancer staging manual, 7th edn. Chicago: Springer, 2010.
- [8] Sauter G, Kilic E: Prostatopathologie, Lehrserie Nr. 198 IAP German Division Inc. Hamburg 2010.

## A SZERZŐK BEMUTATÁSA

**Dr. Hajdu Anikó** 2010-ben szerzett orvosi diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Ezt követően a Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház Urológiai Osztályára nyert felvételt, ahol jelenleg is szakorvosjelöltként dolgozik. Az osztály munkáján kívül a tudományos élet feladataiból is kiveszi részét, számos cikk írásában vett



**Prof. Dr. Tenke Péter** jelentős hazai és nemzetközi elismertségnek örvend. 1985-ben végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1989 óta urológus szakorvos, 1990 óta a Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház Urológiai Osztályán dolgozik, 2005 óta osztályvezetőként. Fő szakmai területei: uro-onkológia, endourológia, urológiai infekciók. Részt vett a húgyúti

részt, több előadást is tartott hazai kongresszusokon. Fő érdeklődési terület: laparoszkópos műtéti technikák, urológiai infekciók, andrológia. Célkitűzése az urológia minél széleskörűbb szakmai ismerete, sikeres szakvizsga letétele, további tudományos sikerek.

infekciók európai klinikai irányelvének kidolgozásában. 2005-ben PhD tudományos fokozatot szerzett, 2008-ban sikeresen habilitált. 2006-tól 2009-ig Országos Szakfelügyelő Főorvos. 2009 és 2011 között Urológiai Szakmai Kollégium elnöke, 2010-től a Magyar STD Társaság alelnöke, 2011-től az Urológiai Szakmai Kollégiumi tagozat tagja, 2012-től a Magyar Urológus Társaság Elnöke. Fő célkitűzése a magyar urológia hazai és külföldi képviselete mellett az urológiai osztály eddigi jó hírnevének fenntartása.