



Proszтата specifikus antigén: még mindig a legjobb tumormarker

Romics Imre

Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, Budapest

Antigenul specific prostatei rămâne markerul cel mai bun

Antigenul specific prostatei rămâne markerul cel mai bun. Incidența crescută a cancerului de prostată face imperativă recunoașterea timpurie a bolii. Diagnosticul inițial se bazează pe examinarea intrarectală combinată cu determinarea valorii PSA. La pacienții cu vârsta peste 50 de ani, trebuie efectuată anual.

Pacienții trebuie educați în privința importanței acestui screening întrucât tumorile descoperite din timp sunt potențial curabile.

Cuvinte cheie: cancerul de prostată, PSA, screening, biopsie

Prostate specific antigen: is it still the best tumour marker?

Increasing the number of prostate cancer indicates the early detection of the disease, with combined diagnostic methods: rectal digital exam and PSA measuring. Over the age of 50 males must be examined yearly. Patients have to be informed about the benefit of screening and that only the early detected tumour can be cured.

Keywords: prostate cancer, PSA, screening, biopsy

Nyugat-Európában a prosztaták, a tüdőrák mögött a 2. leggyakoribb férfiakkal előforduló daganat. Az összes újonnan diagnosztizált tumor 23%-a, a férfi daganatos halálokok 12%-a, incidencia 87/100 000, mortalitás 37/100 000.

Hazánkban a lakosság 44%-a férfi, a 60 felettek 19%-ot tesznek ki.

A prosztaták döntően az 50 év feletti férfi populációt érinti, amely Magyarországon közel 1,5 millió.

Magyarországon 2011-ben 3658-an betegedtek meg prosztatákban, és 1198-an haltak meg.

A prosztaták diagnózisa 30–40 éve „egyszerűnek” tűnt. A rektális tapintás alapján nyilvánítottunk valakit prosztatákosnak. Kasztráltuk, majd szörnyű mennyiségű (20–25 mg/hét) ösztrogént kapott a beteg, és vagy a rákban vagy a hormon mellékhatásában elhunyt. Ha a

pozitív tapintás téves volt, a kezelés is...

Óriási jelentőségű volt a prosztata specifikus antigén (PSA) feltalálása, a klinikumban való alkalmazása. Nemigen tudtuk ezt akkor. Én 86-tól Nyugat-Németországban dolgoztam, és ott a labor bevezette a PSA-mérést, érzésem szerint nem nagy meggyőződéssel. A prosztatabiopsziát végeztük – azt sem gyakran –, ennek eredményére támaszkodtunk. A PSA-eredményt is „rögzítettük”. Utólag, mert a labor először kéthetente, majd hetente vizsgálta.

Egy betegcsoport eredményeit összegyűjtve az 1988-as londoni Európai Urológus Kongresszuson már szerepeltünk egy poszterrel. Még az évben a Magyar Urológus Kongresszuson is elmondtam az eredményeket; nem sokakat érdekelt. Ugyanebben az évben 100 meghatározásra ajándék reagenseket kaptunk, és a hazatérésem után a klinikán el is kezdtük a meghatározást. Nem tudtuk, mely betegcsoportnál van értelme meghatározni, igazán értékelni sem tudtuk. Beteg sem volt, örültünk, ha más kórházból is kaptunk szérumot. Akkori vezető urológusoknak sem volt nagy véleménye a PSA-ról!

Romics Imre

Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, Budapest

1082 Budapest, Üllői út 78/b.

E-mail: romics.imre@med.semmelweis-univ.hu

Azért csak megjelent a klinikánkról az első magyarországi dolgozat, az Orvosi Hetilapban [10], sőt egy nemzetközi szimpóziumot is szerveztünk a Gellért Szállóban 1991-ben. Lassan terjedt...

A PSA-meghatározás rutinvizsgálat lett, csak a klinikánkon naponta több tucat PSA-vizsgálatra veszünk vért. A Semmelweis Egyetem központi laboratóriuma évente 10000 PSA-vizsgálatot végez.

Milyen esetekben lehet indokolt PSA-szint mérés?

1. Szűrés, korai felismerés – panaszmentes férfiakban (OEP nem finanszírozza).
2. Pozitív rektális tapintás eseté.
3. Dysuriás panaszokkal jelentkező betegnél negatív tapintás esetén (opcionális).
4. Ha PSA, legalább 3 hónapos várakozással mérve emelkedő tendenciát mutat.
5. Csontfájdalmak, gyanús röntgen vagy szcintigráfias lelet esetében.
6. Ismert prosztatatarákos betegnél a kezelés követése céljából.
7. Radikálisan eltávolított prosztata műtétje után a PSA (biokémiai) recidíva kórismézésére.

Látható, széles az indikáció. Széles az indikáció? Minden esetben profitál a vizsgálatból a beteg?

A szűrés során felfedezett prosztatatarák aránya alacsony, „közgazdaságilag” nem éri meg. Azonban akinél mégis korai stádiumban felismerik, az meg is gyógyul. A PSA-szűrés hatásfoka jobb a colonoscopiánál, a PSA szenzitivitása jobb egyéb tumormarkereknél. Az európai urológiai lapban szerkesztőségi cikk jelent meg erről [13].

Rektális vizsgálattal a tumorok 30%-a tapintható. PSA nélkül korai felismerés csak tapintással nem végezhető.

A daganatok szűrése, megelőzése vagy korai felismerése népegészségügyi probléma; megkülönböztetünk elsődleges és másodlagos prevenciót. [8]

Prosztatárák esetén az elsődleges prevenció szerepe még nem tisztázott. Biztos rizikófaktor a kor és a genetikai tényezők.

A fentiek miatt juthatna nagyobb szerep a másodlagos prevencióra, a szűrésre, hiszen ebben a betegségben jól behatárolt populáció, illetve nagyobb rizikó csoportú emberek vizsgálatáról lenne szó. Prostatadaganat esetén nem a többször alkalmazott „tömegszűrés” célszerű, hanem a „célzott szűrésnek” olyan formája, ahol bizonyos korcsoport, populáció, illetve veszélyeztetett tényező kerül vizsgálatra.

Kockázati tényezők/risk factors:

- életkor/age
- familiáris anamnézis/familial case history

Rokonsági fok	Rizikó
egyenes ági elsőfokú/direct line relative	2,57
csak fiútestvér/only brother	3,37
csak apa/only father	2,17
2 vagy több elsőfokú rokon/2 or more close relatives	5,08

A korai, tünetmentes állapotban felfedezett, szervre lokalizált prosztatatarák gyógyítható, késői túlélési esélye 15 év, míg a késői vagy nem operábilis, tüneteket okozó prosztatatarák átlagos túlélése csak 3 év.

A szűrés – definíció szerint – mindig központilag szervezett, anyagilag támogatott. Olyan szűrési módszerek alkalmazhatóak, amelyeknek várható eredményére már vannak elfogadható bizonyítékok, kellő szenzitivitással és specificitással rendelkezik. Ismert a betegség lefolyása. A betegség korai stádiumban azonosítható. Mindenhol elismert, kuratív gyógyító eljárást feltételez, amely a szűrés után elvégezhető. A vizsgálati metódus és az ezt követő kezelés jól kijelölhető, hatékony.

Mi, urológusok, nem a kötelező szűrést, hanem a meghatározott rizikófaktorú férfiak önkéntes vizsgálatát javasoljuk [11, 12, 5].

A prosztatatarák szűrésének gyakoriságáról és módszeréről a nemzetközi irodalom lényegében egységes.

- Általában 50 év felett érdemes prosztatatarák szűrést végezni, 75 éves korig. (Ez nem zárja ki az e kor felett végzett vizsgálatot) [3, 2].
- Szűrés 45 évtől, ha a beteg familiárisan terhelt.
- A vizsgálat évente javasolt.

A korai felismerés módszere a rektális digitális vizsgálaton (RDV), prostataspecifikus antigén-koncentráció (PSA) mérésén alapul. Tumorgyanú esetén transzrektális ultrahang segítségével (TRUS) prostatatabiopszia elvégzése szükséges.

Az RDV önmagában szűrésre nem alkalmas eszköz, csupán ezzel a vizsgálattal a prosztatatarák felfedezési aránya alacsony. A tapintható prostatadaganat 50-60%-ban a szervhatárt már túllépte. Értékelése nagyban függ a vizsgálatot végző személytől. [1]

A PSA (Prosztata Specifikus Antigén) mérése – 20 éve alkalmazott módszer, amelynek bevezetése szignifi-

kánsan csökkentette a prosztatatarák felfedezése idején talált klinikai és patológiai stádiumot is. Az alacsonyabb stage detektálása hosszabb túlélési idővel jár együtt. Szenzitivitása 80%, specificitása 60% körüli, ennek ellenére a legjobb marker. Normális értéke 3-4 ng/ml-ig elfogadható, enyhe mértékű PSA-emelkedés esetén (4-10 ng/ml) 26%-ban, 10 ng/ml felett 53%-ban kórismézhető a prosztatatarák.

A PSA nem prosztatatarák, hanem prosztataspécifikus antigén. Ez azt jelenti, hogy normális PSA-szint mellett is előfordulhat rák, de – sokkal gyakrabban – emelkedett szint mellett sem találhatunk prosztatatarákot. A 4 ng/ml feletti értékek patológiásnak tekinthetők, de számos tényező – gyulladás, nagy prosztata volumen – emeli a PSA-szintet. Különböző PSA „derivátumokat” alkalmazunk, hogy a tévedési lehetőségeket, amennyire lehet, elkerüljük [9].

- PSA-denzitás. A prosztata volumennel nő a PSA-szint. Ahhoz, hogy a jóindulatú prosztata-megnagyobbodás mértéke és a PSA-szint közötti kapcsolatot értékelni tudjunk, a kettő hányadosát, azaz az 1 g prosztataszövetre eső PSA-szintet számoljuk ki. Amennyiben ez a szám 0,15 feletti, tumorgyanú áll fenn. Mivel a volumen meghatározásának nagy a hibahatára, önmagában ezzel a vizsgálattal a daganatok felét elnéznénk; így tehát a többi vizsgálattal együtt szabad csak értékelni.
- Korspecifikus PSA. A PSA-szint életkortól is függ. A korspecifikus érték 60-70 év között 10%-kal, 70-80 év között 20%-kal emelkedik. Különösen kritikusan kell kezelniük az idősebb korosztálynál a 4-10 ng/ml közötti értékeket. Az előbbieket átlagértékek; a 70 év feletti férfiak 20%-ának 3 ng/ml alatti PSA-értéke van.
- PSA-velocitás. Az évi PSA-szint emelkedését jelenti, amelynek felső értéke 0,75 ng/ml/év. Ennek a vizsgálatnak is van tévedési lehetősége; csak azonos reagenssel végzett, többszörös vizsgálat alapján mutatható ki pontosan az emelkedés.
- A szabad frakció aránya. A teljes PSA-érték egy része szabad (nem fehérjéhez kötött) formában mérhető. A normál szabad PSA-arány az össz-PSA 16-18%-ánál több. Ha kevesebb, utalhat prosztatatarákra. Sajnos ez sem mindig igaz; találkoztunk már 150 ng/ml-es PSA-szint mellett 50%-os (!) szabad PSA-értékkel is.
- Cave! A BPH-ban (benignus prostata hyperplasia) használt 5-alfa-reduktáz bénító 50%-kal csökkenti a PSA-szintet.

Csak a pozitív prosztatabiopszia bizonyítja a daganat jelenlétét, minden egyéb vizsgálat csak felvetheti a tumor gyanúját. A mintavételt rektális ultrahangvezérléssel végezzük, mindkét lebenyből minimum 6-6 – gyakran több – szeletet veszünk. Amennyiben az egyéb staging-vizsgálatok eredményével a hisztológiai eredmény nem korrelál, ismételt biopszia elvégzése szükséges. Aspirációs cytológiai vizsgálat alkalmatlan prosztatatarák kórismézésére.

Legjobban azok a vizsgálatok értékelhetők, amikor a screening vizsgálat randomizált, kontrollált és a végpont a tumorspecifikus mortalitás.

Egy nagy, a fenti kritériumoknak megfelelő európai vizsgálat befejeződött. A vizsgálat, mely során 9 évig több mint 160 ezer embert követtek, közel 30%-os prosztatatarák mortalitási csökkenést bizonyított.

A 72890 szűrt férfit populáció 8,2%-ában találtak daganatot, 214 halt meg.

A 89353 nem szűrt beteg között a prosztatatarákos arány 4,8%, 326 beteg halt meg prosztatatarák miatt.

A szűrt betegek között 0,23/1000 arányban találtak beteget csontáttétellel vagy több mint 100 ng/ml PSA-szinttel. Ez az arány a nem szűrt betegek között 0,39/1000 férfi volt. 7 vagy annál magasabb Gleason score-ú betegek aránya az előbbi csoportban 27,8%, az utóbbiban 45,2% volt [14].

Mi a kritikája a szűrésnek? [7]

Overdetection. Azaz olyan tumor felfedezése, mely a betegnek soha panaszt, betegséget, áttétet nem adott volna, soha nem is derült volna ki.

Túlkezelés. Ha már a daganat bizonyított, ritkán kerül csak követésre, megfigyelésre sor, active surveillance taktikát – bár egyre gyakrabban, de még ritkán – követnek. A terápia vagy sugár vagy műtét vagy hormon, pedig alacsony differenciáltságú, kis volumenű tumor idősebb betegben nem mindig követel kezelést.

De mi van az érem másik oldalán?

- A szűrés felfedezi a még gyógyítható, meggyógyítható betegséget!
- 30%-kal csökken a betegség mortalitása!
- El lehet kerülni a drága és mellékhatással járó hormonterápiát, sebészi terápiával meggyógyítható.

A PSA-szint értékelése gyakran nehézséget okoz.

A PSA-szint nő prostatitisz esetén, akár többszöröseire megemelkedhet, az esetek egy részében 3 hónap múlva is észlelhetünk patológiás PSA-értéket. Legalább 6 hónap múlva normalizálódik a PSA a megfelelő kezelés után. A krónikus prostatitiszes betegek többször is kerülhetnek

biopsziára a PSA-érték miatt, ha a prosztatitisz tünete-szerű, és nem merül fel a prosztatitisz lehetőségének gondolata a biopsziát indikáló orvosban. A biopsziás szeletek a gyulladást nem mindig reprezentálják, esetleg nem kerül leírásra, hiszen a feltett kérdés alapján a patológus daganatot keres.

Ha bármilyen gyanú fennáll, hogy a betegnek esetleg gyulladás okozza a PSA-szint emelkedését, antibiotikus kezelésnek kell megelőznie a biopsziát. A biopsziák száma így csökkenthető.

Krónikus prosztatitisz bizonyítéka a masszázis utáni vizeletben a pyuria – de annak hiánya sem zárja ki a prostatagyulladást. Egyéb tényezők is adhatnak fals pozitív eredményt, mint pl. biciklizés és finasterid gyógyszer, mely épp 50%-kal csökkenti a valós PSA-értéket.

A PSA diurnális változása eléri a 10-20%-ot.

Mi legyen azzal a beteggel, akinek PSA-ja folyamatosan nő, és a biopsziák mind negatívak? Az ok lehet a „betegben”, és a biopszia technikájában. Magyarázat lehet a már sokszor említett panasz- és tünetnélküli gyulladás. Ha a betegnek prosztatákövei vannak, ami egyébként panaszt nem okoz, kezelni sem kell – de körülötte mindig egy gyulladós zóna alakul ki. Biciklizés, lovaglás, ejakuláció vagy épp rektális vizsgálat a vérvétel előtt emeli a PSA-szintet.

A biopszia technikájában több hiba lehet. Azokra a hibákra nem érdemes kitérni, amelyek értékelhetetlen szövettani anyagot eredményeznek, a patológus jelzi, és nem értékeli.

Az ultrahangvezérlés nélkül már alig végeznek biopsziát, de a vakon végzett biopszia sok hibalehetőséget rejt magában. Ultrahangvezérléssel is lehet hibás technikával mintát venni, a patológus azt nem tudhatja, hogy pl. egymáshoz igen közeli prosztataterészből származik az anyag, és jelentős prostataterületből nem lett anyag kivéve, ahol lehet carcinoma.

A minta lehet rövid, „gyűrött”, melyekből véleményint lehet mondani, téveset is.

Legutóbb említtem, ha prosztaták csontáttétje okoz fájdalmakat, aligha fogunk normál PSA-szintet mérni.

De ha a röntgen gyanús árnyékot sejtet a csontban, és a PSA normális, a prosztaták biztosan kizárható.

Bizonyított rák esetén a PSA mint rendszeres követés paramétere, nélkülözhetetlen. Hormonrezisztencia kialakulása estén érhet meglepetés, azaz progresszió változatlan PSA-szint mellett is előfordulhat, de leggyakrabban a PSA-emelkedés, hormonkezelés alatt gyógyszerkezelést indikál. A radikális prostatectomia kuratív célzatú műtét.

A műtét során eltávolítjuk a prosztatát az ondóhólyaggal, és legtöbbször a regionális nyirokcsomókat (az utóbbit 10 ng/ml alatt nem szükséges, mi el szoktuk végezni). Igyekszünk a húgycsövet az apex alatt átvágni, a hólyagnyakról leválasztani, hogy prostataszövet ne maradjon vissza. A műtét után 8 héttel végzett 0,0 ng/ml PSA-szint a bizonyítéka a sikeres műtétnek.

A betegeknek 10 év alatt mégis 30%-ban újra mérhető PSA-koncentrációjuk lesz (biochemical failure).

Ha daganatszövet maradt vissza, a műtétet követő 8. héten is mérhető PSA-szintet kell tapasztaltunk – de a legtöbb esetben nincs.

A biochemical failure magasabb azok között, akiknek preoperatív PSA-ja „magas” volt (amit nehéz meghatározni, mi magas, de önkényesen legyen > 25 ng/ml). Ugyancsak gyakori a PSA-recidíva, ha a tumor ki volt törve (stádiuma több mint pT2), a Gleason score-ja (differenciálatlansága) magas, 8-as fokozatú, vagy annál több.

De miért lesz valakinek radikális műtét után 3 vagy 5 évvel – betegek közt, volt, akinek 9 (!) évvel a műtétje után – mérhető PSA-ja, nem tudom. Más se!

A PSA *áldás* annak, akinek prostatatárakja korai stádiumban felismerésre kerül.

A PSA *átok* annak, akinek prostatatárakját korai stádiumban felismerik, de a histológiai feldolgozás során egy inszignifikáns (< 0,2 cm³) tumort találtak. Lehet, a beteg ezzel élt volna sokáig és panaszmentesen, meghalt volna más betegségben, így kapott egy műtétet, esetleg annak szövődményeivel együtt.

A PSA *átok* annak, akinek PSA-szintje magasabb (több mint 4 ng/ml), igaz, nagy a prostatatája (pl. 80 g), ami a magasabb PSA cc-t magyarázhatja, de a gondolat, aggodás benne van a betegben és orvosban, lehet neki BPH-ja és rákja egy időben is. Biopsziára kerül nagy valószínűséggel.

A PSA *áldás* annak a betegnek, aki 6-8 éven át járt PSA-vizsgálatra, többször biopszia is történt, melyek közül az utolsó bizonyította a rákot. 74 éves korában brachiterápiával meggyógyították.

A PSA *átok* annak a betegnek, aki műtétre került lokális kiterjedésű prostatatárak miatt, belekerült abba az 1%-ba, akinek totális inkontinenciája lett. A korrekciós műtét legalább sikeres volt.

A PSA *áldás* annak a 3 gyerekes 52 éves férfinak, aki műtéttel daganatmentes lett, 1 szem Viagrával potens is, neveli 3 gyermekét. PSA-ja 0,0 ng/ml 10 éve.

A PSA *átok* mindazoknak, akiket magasabb PSA miatt biopsziázunk. Vár a kórházi felvételtre, vár a szö-

vettani leletre, addig izgul. Ha pozitív, még jobban, ha negatív, akkor is benne marad a félsz; hisz magas a PSA-koncentráció [4].

Áldás annak, akinek műtét után PSA-ja mérhetetlen, kontinens és még potens is. Ez – műszóval „trifecta” – a cél, és nem kevés betegen el is érjük.

Hányszor lehet ezeket az ellentmondásokat feloldani? A PSA-ról nem mondhatunk le. Minden kritika ellenére nincs jobb!

Amerikai férfiak 80-100%-a tudni akarja PSA-értékét, Európában ez az arány (még) csak 30-50% [6].

Ismételjük meg a PSA-t, ha kétségeink vannak!

Adjunk *ex iuvantibus* antibiotikumot, antiphlogisztikumot a feltételezett prosztatitisz gyógyítására, és a gyógyszeres kezelés után ismételjük meg a PSA-vizsgálatot. Akkor is ez a kezelés, ha bizonyítottuk a gyulladást. Cave, egy prosztatán belül lehet gyulladás és tumor is!

Mérjük meg a vizelés utáni reziduumot, ha nagy, az is okozhat PSA-emelkedést.

A vért PSA-ra rektális vizsgálat előtt vegyünk!

Várjuk az új markereket, amelyek prosztatarák-specifikusak.

Irodalom

1. Ankerst DP. et al – Yearly Prostatespecific Antigen and Digital Rectal Examination Fluctuations in a Screened Population, *J Urology*, 2009, 181:2071-2076.
2. Caire AA. et al – Public Survey and Survival Data Do Not Support Recommendations to Discontinue Prostatespecific Antigen Screening in Men at Age 75, *J Urol*, 2010, 5:75.
3. Cooperberg MR., Konety BR. – Management of localized prostate cancer in men over 65 years, *Current Opinion in Urology*, 2009, 19:309-314.
4. Döbrössy B. et al. – A szűrés nemkívánatos lélektani mellékhatásai, *OrvHetil*, 2007, 148: 1707-1711.
5. Heidenreich A., Abrahamsson PA., Artibani W. et al. – Early detection of prostate cancer, *Eur Urol*, 2013, 64:347-354.
6. Konety BR – Why we need to continue screening for prostata cancer in men older than 65 years, *AUA News*, 2007, 25:10-12.
7. Murphy AM., McKiernan JM., Olsson CA. – Controversies in prostate cancer screening, *J Urology*, 2004, 172:1822-1824.
8. Romics I. – Prosztatárászűrés. Lehetőségek és realitások, *Kórház*, 1998, 6:16-18.
9. Romics I. – PSA: Pro és kontra, *Uroonkológia*, 2008, 2:51-54.
10. Romics I., Bach D. – A prostata specifikus antigénnel szerzett tapasztalataink prostatadaganatos betegekben, *OrvHetil*, 1989, 130:2797-2800.
11. Romics I., Fischer G., Bély M., Lovász S., Kállai L., Torda I., Nemere Gy. – Tapasztalataink prosztatarászűréssel, *MagyUrol*, 1998, 10:428-432.
12. Romics I., Schumann B., Ottó Sz., Kásler M. – Preparation and establishment of programm of early detection for prostate cancer in Hungary, *J Tumor Marker Oncol*, 1999, 14:70-71.
13. Shariat SF. Karakiewicz PI. – Screening for prostate cancer in 2007: The PSA era and its challenges are not over, *Eur Urol*, 2007, 53:457-460.
14. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. – Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study, *N Engl J Med*, 2009, 360:1320-1328.