

Dr. Keszthelyi Attila, Prof. Romics Imre

A PROSZTATARÁK KORAI DIAGNÓZISA: A PSA VIZSGÁLAT JELENTŐSÉGE

Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika

A prosztata rosszindulatú daganatos megbetegedésére is érvényes az a tény, hogy minél korábban kerül felismerésre, annál inkább van esély a daganat kuratív kezelésére.

A kérdés jelentőségét az adja, hogy a statisztikai adatok alapján az USA-ban, 1996-ban 317 000 új prosztata-karcinómáról számoltak be, ugyanakkor ebben az évben az AIDS új eseteinek száma ennek töredéke: 72 000 volt. Nyugat-Európában a tüdőrákot követően a második helyen van a rosszindulatú tumorok előfordulási gyakoriságát tekintve, a férfiak halálozásának 12%-t adja. Németországban évente 22 000 új esetért és 9 000 férfi elvesztéséért tehető felelős ez a daganat. A hazai adatok is hasonló komor statisztikát tükröznek, évente 1400 beteget veszünk el e daganat miatt.

E gyakran előforduló tumor az urológus által időben felismerhető, így megvan a kuratív kezelés lehetősége, hiszen az előrehaladott prosztatarák kezelése palliatív, a beteg tünet és panaszmentes állapotba hozható, de ez a hormon érzékeny sejtek pusztulását követően megfordul, a tumor hormonrezisztensé válik és a betegség. Nem véletlen, hogy az USA-ban ilyen mértékű az új daganatos esetek felismerése, mert ott nagy jelentőséget tulajdonítanak az 50 éve feletti férfi lakosság szűrésének.

Az American Cancer Society és az American Urological Association ajánlása szerint korai diagnózishoz lehet jutni a következő szempontok figyelembevételével:

- az 50–75 éves férfi populáció évenként történő urológiai vizsgálata ajánlott.
- ha a vér szerinti rokonok között prosztatadaganat fordult elő 45 éves kortól ajánlott az urológust felkeresni.
- ha a PSA alacsony értéket mutat, 0,1–2 ng/ml között mérhető, a vizsgálat két évente elégséges.

A prosztatadaganat diagnózisa szövettani, melyet semmilyen más vizsgálat nem tud pótolni, más vizsgálatok csak a tumor lehetőségét veti fel. Amíg azonban a beteg a szövettani mintavételhez, a prosztatabiopsziáig eljut a daganat gyanú a következő vizsgálatok elvégzése alapján merül fel:

- a végbélen át történő prosztata tapintás : rektális digitális vizsgálat (RDV)
 - a hol áldásként, hol átokként szereplő marker, a prosztata specifikus antigén (PSA) vérből történő mérése
 - a transzrektálisan végzett ultrahang (TRUS) vizsgálat
- A prosztata daganat szűrés által történő korai diagnosztizálása növeli a frissen felismert, kuratíván kezelhető betegek számát. Schröder adatai is ezt bizonyítják:

1. táblázat: A prosztata daganat előfordulása a szűrt és nem szűrt férfi populációban

Szűrt	82 400 férfi	Rák: 2256 esetben
Nem szűrt	98 000 férfi	Rák: 695 esetben

A korai felismerés diagnosztikája:

Rektális digitális vizsgálat.

A vizsgálat inkább kellemetlen, mint fájdalmas, a jelentősége viszont nagy a prosztatacarcinoma az esetek 90%-ban a dűlmirigy perifériás részéről indul, így a tapintó ujj számára elérhető helyen van.

A vizsgálat az orvos gyakorlatától, tapasztaltságától függ sok szubjektív tényezőt tartalmaz.

A tapintás során számos információ nyerhető, így a prosztata nagyságáról, érzékenységéről, konzisztenciájáról, a két prosztataleány szimmetriájáról, a környezethez való kapcsolatáról

kaphat az urológus olyan információt, melyeknek a legmodernebb képalkotó eljárások időszakában is van jelentőségük. A vizsgálat előnye az olcsósága, jelentős intézményi háttérrel sem igényel, mindenki által elvégezhető, a szakrendelőben éppen úgy elvégezhető, mint egy klinikai ambulancián.

A rektális vizsgálat pozitív prediktív értéke – a diagnózis pontosságának mértéke – normál PSA szint esetén 9,7%, emelkedett PSA szint esetén már 17–20%, míg mindez a végbélen keresztül végzett ultrahanggal (TRUS) kiegészítve 50%-os értéket mutat.

A pontosabb diagnózis eléréséhez mindhárom vizsgálatot kombináltan célszerű végezni.

A rektális vizsgálatnak interdiszciplinális jelentősége is van: rektum daganat, aranyér, rektális fisztula ismerhető fel a tapintás során.

Prosztata specifikus antigén (PSA)

A prosztata mirigyei szövettani szerkezetüket tekintve basalsejtek és basalmembrán által határolt egy sejtsor szekretoros epithelsejtből állnak. A PSA, mely maga egy fehérje-szénhidrát lánc, az epithel-sejtekben termelődik, majd a prosztata mirigy lumenébe választódik ki és az ondó fő fehérjekomponensét adja. Az ejakulátumban 0,5–2 mg/ml koncentrációt érhet el. A PSA fő fiziológiás feladata az ejakulációt követően az ondó elfolyósítása. A PSA fiziológiásan megtalálható igen alacsony szinten a parauretrális mirigyekben, tejmirigyekben, pajzsmirigyben, placentában. Szerencsére egyszerűsíti a helyzetet, hogy mérhető vérszintet viszont ezekben a szervekben termelődő PSA nem mutat.

Normál esetben kizárólag a prosztata epithelsejtekben termelődő PSA mérhető a vérszérumban. Emelkedett értéket kaphatunk minden prosztatamirigyért fizikai behatások és patológiás folyamatok hatására mint pl. a jó- és rosszindulatú prosztata megnagyobbodás, gyulladás, ejakuláció után, prosztata masszázst és prosztatabiopsziát követően. Így rektális vizsgálatot, prosztata biopsziát követően természetesen nem végzünk PSA vizsgálatot, de a legegyszerűbb félrevezetően magas eredményt adó kórokat, a prosztata gyulladását célszerű kizárni a marker vizsgálata előtt. A PSA ugyanis, mint ahogy neve is mutatja prosztataspecifikus és nem prosztatarák specifikus enzim. Ezért fontos a prosztatát érő manipulációk után is legalább 2 napot várni, figyelembe véve hogy a PSA fél életideje a szérumban 48 óra. Így elkerülhető, hogy pl. prosztatamasszázs után álpozitív eredményt kapjunk.

2. táblázat. **A rektális digitális vizsgálat és a PSA szenzitivitásának, specificitásának összehasonlítása**

	Rektális vizsgálat	PSA
Szenzitivitás	40%	80%
Specificitás	90%	69%

Égészséges férfi esetében a PSA szérum értéke 0,1–4 ng/ml között van. A 4 és 10 ng/ml közötti régió az ún. szürke zóna. E határok között mért magasabb PSA érték nem feltétlenül jelenti rosszindulatú daganat előfordulását. A 10 ng/ml feletti érték esetén viszont igen erős a gyanú prosztatakarcinomára.

3. táblázat. **Prosztatakarcinoma előfordulási valószínűsége a PSA értékének függvényében**

PSA szint ng/ml	Prosztatakarcinoma incidenciája %-ban
4 alatt	4–5
4–10	25–28
10 felett	33–42

A PSA vérszintjének vizsgálata igen nagy segítség az urológus számára a prosztatakarcinoma kórismézésében. A PSA „érzékenyebb” vizsgálat ugyan, mint a rektális tapintás, de emelkedett szintje azonban koránt sem egyenlő a prosztatakarcinoma diagnózisával.

A PSA vizsgálat egyik „átkaként” szerepel, hogy amint a fenti táblázatból látható volt a normál PSA szint mellett is előfordulhat prosztatakarcinoma, még ha igen kis százalékban is. A PSA szint mérése és a prosztata tapintási lelete viszont egymást kiegészítő vizsgálat, hiszen normál tapintási lelet mellett mért normál PSA koncentráció esetén kicsi az esély a rosszindulatú prosztatadaganatra.

A PSA szint ismerete nemcsak a prosztatarák diagnózisához segítheti hozzá az urológust, hanem valódi „áldásként” igazán alkalmas a már diagnosztizált betegség követésére.

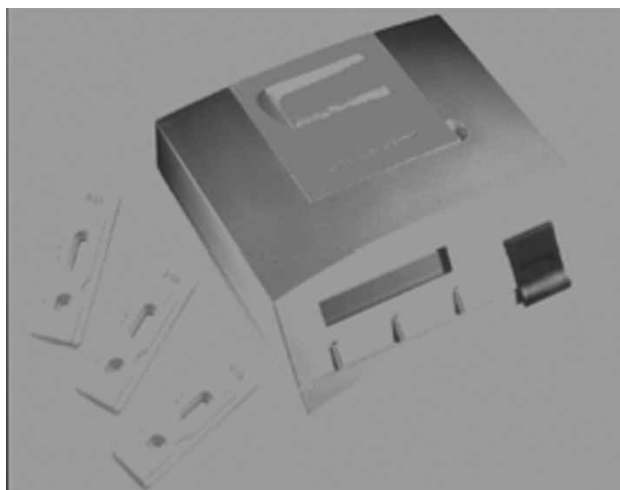
D’Amico (1) 2004-ben publikált adatai alapján a PSA kezelés előtti szintjéből mind a túlélésre, mind a daganatspecifikus elhalálozásra lehet következtetni. Akinek a PSA szintje a diagnózis előtti évben több, mint 2,0 ng/ml-t emelkedett, nagy a rizikója, hogy prosztatadaganatban fog elhalálozni.

4. táblázat: **PSA szintet befolyásoló tényezők**

PSA szintet emeli	PSA szintet csökkenti
Rektális tapintás	5-alfa-reduktáz bénítók
Prosztatabiopszia	
Cystoscopya	
Ejakuláció	
Prosztatitis	
Prosztatakő	

A betegek szűrésére a végbélen át történő vizsgálat olcsósága, könnyű kivitelezhetősége miatt alkalmas, az ezt támogató PSA vizsgálatnak ebben az esetben nem kell tizedes pontosságúnak lenni, így az ún. szemikvantitatív érték ismerete elegendő lehet. A szemikvantitatív meghatározásra alkalmas PSA Reader kromatográfiás elven működik, egy kis kazetta leolvasó és kijelző készülék, mely egy csepp vérből 8 perc alatt meghatároz egy tól-ig tartó értéket.

1. ábra. PSA Reader készülék



A szemikvantitatív vizsgálat előnye a gyorsasága és egyszerű kivitelezhetősége.

Alkalmasnak tartjuk e tulajdonságai alapján a vizsgálatot szűrésre. Ekkor fontos a néhány percen belüli válasz, hogy a beteget ne kelljen ismét visszarendelni, valamint nem lényeges a tizedes pontosságú eredmény. Igen jól használható a szemikvantitatív vizsgálat konzílium során, mikor a kérdés a primer tumor keresése, van-e a betegnek prosztatatakarinómája pl. a csontfájdalmak mögött. Belgyógyászati kivizsgálás során talált magas acid-foszfataz értékkel is gyakran érkeznek betegek, eldöntendő az urológiai eredetet. Egy normál értékhatárok közötti, azonnal megkapott eredmény sokat segíti a beteg további kivizsgálását, zárja ki az urológiai daganat lehetőségét.

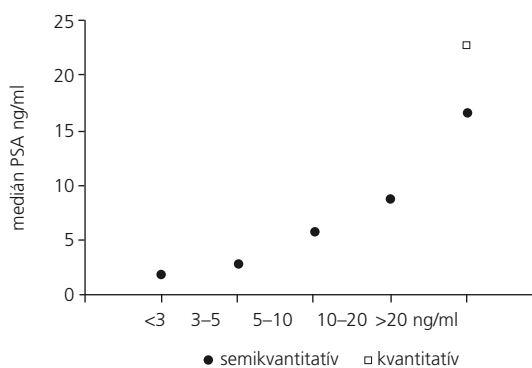
A PSA Reader a következő PSA tartományokat érzékeli:

- Kevesebb, mint 3 ng/ml
- 3,1–5 ng/ml
- 5,1–10 ng/ml
- 10,1–20,0 ng/ml
- 20,0 ng/ml feletti érték

Fontos kérdés, hogy a szemikvantitatív érték mennyiben fedi a vérszérumból meghatározott kvantitatív PSA szintet. Klinikánkon erre nézve 134 beteget vizsgáltunk meg, a PSA kvantitatív értékét MEIA módszerrel (Abbot) összevetve a PSA Reader (77 Elektronika Kft) által adott szemikvantitatív eredményekkel.

Az általunk végzett vizsgálat során 90 minta esetében (67%) a tartomány értékek megegyeztek mindkét módszerrel. 23 minta esetén (17%) mértünk magasabb, míg 21 mintánál (16%) a teszttel alacsonyabb értéket kaptunk, mint a szérumból történő „hagyományos” mérés során. Az átlagos téves mérési eltérés 0,33 ng/ml volt. Az alábbi táblázatból jól kitűnik, hogy a szemikvantitatív és a kvantitatív mérések közötti különbség leginkább a magas, a 20 ng/ml-t meghaladó PSA szint felett volt.

Az egyes vizsgálati módszerek medián értékei



A PSA szint ismerete könnyebbség a beteg és az orvos számára is, ha az a normál határértéken belül van. Mivel az emelkedett marker szint nem egyértelműen jelzi tumor jelenlétét rögtön a PSA szint ismerete, mint „átok” is jelentkezik.

Természetes, hogy a normál érték a 3 ng/ml szintet meghaladó eredmény aggodást, cancerofóbiát okozhat a beteg számára, mely végül szövettani vizsgálat végzésére, biopsziára kényszeríti mind az orvost, mind a beteget. A biopszia negatív eredménye pedig csak azt mutatja meg, hogy a kivett anyagban nincsen tumor. E gondolatmenet végül is ismételt PSA vizsgálathoz, majd ismételt biopsziához vezet. Természetesen ezek a kérdések nemcsak a beteget, de az orvost is aggodásra készítetik. Néhány kiegészítő vizsgálat segít a kórismezésben.

A PSA szintjének vizsgálata mellett a pontosabb diagnózis érdekében az ún. szabad PSA (free PSA) szint mérése segítheti a pontosabb műtéti indikáció felállítását. A szeminális plazmában lévő proteázok a PSA molekulák egy részét elhasítják, így ezek enzimatikusan inaktívak lesznek, nem képeznek komplexeket a vérben keringő fehérjékkel, így szabad PSA formában maradnak. A szabad rész 10–20%-ot tesz ki az össz PSA frakcióból. A gyakorlatban a szabad-totál PSA arány meghatározása terjedt el, melynek normál értéke 10–20% között van.

A prosztatatakarinoma esetén a PSA molekulák hasításáért felelős enzimek alacsony szinten vannak jelen, ezért a szabad PSA frakció alacsony lesz, a szabad-totál PSA hányados 10 alatti értéket mutat. Jó indulatú prosztata megnagyobbodás fennálltakor a prosztatában bőségesen jelen vannak a hasítóenzimek, a szabad PSA frakció magasabb lesz, a szabad-totál arány 20% feletti értéket mutat.

5. táblázat: Szabad és teljes PSA specificitás és szenzitivitás prosztatatakarinómában

	Szabad PSA	Teljes PSA
Szenzitivitás	90%	90%
Specificitás	65–80%	32–43%

A PSA szint kontrollja évente ajánlott, mivel a PSA szint nem állandó egy életen át. Ismert tény, hogy a kor előrehaladtával a normál PSA szint is magasabb értéket mutat. 60–70 év között 10%-kal, 70–80 között pedig 20%-kal emelkedik. Ez megfordítva is igaz, egy kis mértékben emelkedett, a korábban emlegetett „szürke zónába” tartozó PSA szint mást jelenthet az 50 és mást a 70 éves férfi számára.

6. táblázat. **A PSA szint normálértéke a különböző életkorokban**

Kor (év)	PSA (ng/ml)
40–49	2, 5
50–59	3, 5
60–69	4, 5
70–79	6, 5

Azonban hogy mégiscsak „átok” is legyen a korszpecifikus értékek között: ismert hogy a 70 év feletti férfiak 30%-ának 3 ng/ml érték alatt van a normál PSA szintje. A PSA szintjének évenkénti emelkedését figyelembe véve állapították meg az ún. PSA velocitást, mely normál esetben maximum 0,75 ng/ml/év lehet. A növekedési sebesség pontos megállapításához legalább évenként 3 mérés szükséges.

Hasonló szoros betegkövetést feltételez a PSA kettőződési idő, a PSA DT (doubling time). Itt a 8 hónapon belüli vagy a 8 hónapot meghaladó PSA szint megduplázódásnak van jelentősége.

A dűlmirigy nagyobb mérete önmagában emelkedett PSA értéket eredményezhet, ez az érték rendszerint a 4–10 ng/ml-es „szürke zónába” esik. A diagnózis pontosításához az egységnyi prosztataterfogatra számított PSA értéket vizsgálhatjuk. Ez a PSA Denzitása (PSAD). A megnagyobbodott (20 grammnál nagyobb) prosztata és a PSA közti kapcsolat értékelésében a kettő hányadosa ad egy arányszámot, amennyiben ez 0,15 felett van, a tumort ki kell zárni.

PSA Denzitása = PSA koncentráció (ng/ml) / Prostatavolumen (ml)

A tumor valószínűségének és a PSA szint viszonyát a következő táblázat szemlélteti :

7. táblázat. **PSAD és a tumor előfordulási gyakorisága**

PSAD	Tumor valószínűség
< 0,1	6%
0,1–0,5	11%
>0,5	42%

A PSA denzitást azonban a volumen meghatározás erősen szubjektív volta miatt – függ a vizsgáló orvos személyétől, a prosztata alakjától – megfelelő kritikával kell kezelni, annál is inkább, mert BPH mellett is előfordulhat rák.

Összefoglalva tehát a PSA vizsgálat önmagában ritkán mutat egyértelműen daganatos elváltozásra. A PSA szintet árnyaltan kell értékelni, számos finomítási lehetőséggel célszerű élni, hogy ne átokként nehezítse, hanem áldásként segítse a pontos kórisme felállítását.

IRODALOM

1. D’Amico et al.: N.Engl.J.Med. 2004.125. 351-355
2. Merrill RM, Stephenson RA. Trend sin mortality rates in patients with prostate cancer during the area of prostate specific antigen screening. J Urol. 2000;163:503-510
3. Romics I, Bodrogi I, Frang D. Eredményeink prosztataspécifikus antigén és prosztataspécifikus antigéndenzitás vizsgálatával prosztata hiperpláziás és prosztatatarákos betegeken Orv. Hetil. 1995;136:1599-1603
4. Szűcs M, Romics I : A prosztatatarák szűréséről. Háziiorvosi Továbbképző Szemle 2003; 8:628-632

A **BROSS Security Zrt.** felajánlja pénz- és értékszállítási szolgáltatásait azon háziiorvosok számára, akiknek gondot okoz a pénzzállítás. Szolgáltatásukban vállalják a háziiorvosi rendelőkben a pénz begyűjtését és elszállítását a megjelölt pénztintézetbe, minimális térítés ellenében.

A **BROSS Security Zrt.** 1990. óta van jelen a vagyonvédelmi piacon. Ez idő alatt megszerezte az MSZ EN ISO 9001:2001 minőségbiztosítási tanúsítványt. 2006. júniusától a társaság az AQAP 2120 követelménynek megfelelő tanúsítással rendelkezik. További információ: www.bross.hu <<http://www.bross.hu/>> , bross@bross.hu