

A prosztatatarák szűrése

Szalontai János dr., Horváth András dr., Riesz Péter dr.,
Szűcs Miklós dr., Nyirády Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika és Andrológiai Centrum, Budapest (igazgató: Nyirády Péter dr.)

Levelezési cím:
Dr. Szalontai János
SE Urológiai Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78/b
E-mail: szalontaijanos@med.
semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A prosztatatarák az egyik leggyakoribb, ennél fogva az egyik legjelentősebb daganatos megbetegedés a férfiak körében. Ezen összefoglalóban az epidemiológiai és az etiológiai adatok mellett részletesen kitérünk a szűrésben leginkább használt prosztataspecifikus antigén legfontosabb ismérveire és azokra a további markerekre, amelyek segíthetnek diagnosztizálni a betegséget. Bemutatjuk azokat a fajsúlyos nemzetközi és magyar tanulmányokat, amelyek a prosztatatarák szűrésével foglalkoznak.

KULCSSZAVAK

PROSZTATA, SZŰRÉS, DAGANAT, PROSZTATASPECIFIKUS ANTIGÉN, KORAI FELISMERÉS

Screening of the prostate cancer

SUMMARY

Prostate cancer is one of the most common and therefore one of the most significant cancer among men. In this summary, in addition to the epidemiological and etiological data, we discuss the most important attributes of the prostate-specific antigen, which is commonly used in the screening, and the additional markers that can help diagnose the disease. The most important international and Hungarian studies, which deal with prostate cancer screening, are presented.

KEYWORDS

PROSTATE, SCREENING, CANCER, PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN, EARLY DETECTION

A prosztatatarák a férfiak egyik leggyakrabban diagnosztizált daganatos megbetegedése. Évente világszerte 1,4 millió beteget ismernek fel, ezzel a harmadik helyet foglalja el az előfordulást tekintve. Ausztráliában, Új-Zélandon, Észak-Amerikában, Észak- és Nyugat-Európában a legmagasabb az incidenciája, Kelet- és Dél-Európában, valamint Ázsiában alacsonyabb, de növekszik. A mortalitás szintén variabilis, magas az afrikai populációban, közepes az Amerikai Egyesült Államokban, míg a legalacsonyabb Ázsiában (1). Magyarországon a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2009-ben 3769 új prosztatatarákos beteget fedeztek fel; a szám 2019-re 4800-ra nőtt. Évente 1600 beteg halálát okozza ez a kórkép (2). A családi anamnézis, az etnikum és az életkor ugyancsak befolyásolják a betegség előfordulását. A 40 év alatti férfiak esélye a daganat kialakulására 1:10 000, 40 és 59 év között 1:103, míg 60 és 79 év között 1:8. Ha elsőfokú rokonok között előfordult a betegség, abban az esetben kétszeres a kockázat a daganat kialakulására. Kettő vagy több, prosztatatarák által érintett elsőfokú rokon esetében ez a rizikó akár 5–11-szeresére is emelkedhet. Mindezek mellett a prosztata daganat kialakulásában egyéb exogén és endogén tényezők is szerepet játszhatnak, mint a metabolikus szindróma, a magas vérnyomás vagy az etilizmus. Prosztatatarákban szenvedő férfiak kis hányadában (9%) a családi örökletesség kiemelt etiológiai faktor.

A prosztatatarák korai felismerésének két alappillére a prosztata tapintása rektális digitális vizsgálattal (RDV), valamint a prosztataspecifikus antigén (PSA) szintjének ellenőrzése. Önmagában a dűlmirigy fizikális vizsgálata 60% alatti szenzitivitást és

specifitást mutat, így önállóan nem értékelhető. A PSA egy glikoprotein, a prosztata epithelsejtjei által kiválasztott kallikrein-peptidáz, amit a *KLK3* gén kódol. A prosztataspecifikus antigén 84%-át alkotja a teljes PSA, 16%-át a szabad PSA. A teljes PSA további alcsoportokra bontható, PSA- α 1-antikimotripszinre és PSA- α 2-makroglobulinra, a szabad PSA pedig proPSA-ra, BPSA-ra (benign PSA) és inaktív PSA-ra. Fontos az RDV-vel történő együttes értékelés. Egyéb markerek is a rendelkezésünkre állnak a prosztatatarák diagnosztizálását segítőként. A PSA-velocitás a prosztataspecifikus antigén éves növekedését jelenti, 0,35 ng/ml/év felett tekinthető kórosnak, ha a PSA 2,5 ng/ml alatti. 4 és 10 ng/ml közötti PSA esetén 0,75 ng/ml évnél magasabb érték esetén kell prosztatatarákra gondolnunk. A PSA-denzitás a PSA-érték és a prosztata volumen hányadosát jelenti. 0,15 ng/ml feletti érték esetén gondolni kell daganatos elváltozásra. A PSA-duplázódási idő esetén 10 hónap alatti időintervallum tekinthető kórosnak.

40 és 50 év között javasolt az első PSA-vizsgálat. Ha annak értéke 1 ng/ml alatti, a további rendszeres szűrés 50 éves kor felett ajánlott, pozitív családi anamnézis esetén 45 éves kortól. Az afrikai populációhoz tartozók szűrése ugyancsak 45 éves kortól javasolt, míg a *BRCA1/2*-génmutációt hordozóké 40 éves kortól. Azon férfiak, akiknél 40 éves korukban 1 ng/ml feletti, valamint 60 éves korukban 2 ng/ml feletti PSA-érték igazolódik, fokozottabb kockázatnak vannak kitéve a betegség kialakulását illetően (1).

Több kiemelt vizsgálat foglalkozott a prosztatatarák szűrésének fontosságával. A Cluster Randomised Trial of PSA Testing for

Prostate Cancer vizsgálat az Egyesült Királyságban zajlott, 50 és 69 év közötti férfiakat válogattak be 2002 és 2008 között. 189 386 férfinál történt egyszeri PSA-szűrés, míg 219 439-nél nem. 10 éves követés során a szűrt csoportban 8054 (4,3%), míg a kontrollcsoportban 7853 (3,6%) esetben fedeztek fel prosztatarákot. A halálozás mindkét karon 0,29%-os volt (2). További hosszú távú követés igazolhatná a prosztatarák szűrésének fontosságát.

A European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer egy 1993-ban indult nemzetközi vizsgálat, Belgium, Hollandia, Svájc, Franciaország, Olaszország, Svédország, Spanyolország és Finnország részvételével zajlott 2003-ig. 50 és 69 év közötti férfiakat választottak be a vizsgálatba az intervenciós és a kontrollkarral. 4 évig követték őket RDV-vel és PSA-vizsgálattal. Kezdetben 4 ng/ml-es PSA-érték és gyanús prosztataapiantási lelet, majd perzisztensen 3 ng/ml-es érték felett prosztatabiopsziát végeztek. Az intervenciós karral 72 890 férfi került, közülük 5990 prosztatarákos beteget találtak, és 214-en hunytak el a betegség következtében. Ez 3,57%-os halálozást jelent. A kontrollkarral 89 353-an kerültek, 4307 daganatos beteget fedeztek fel, és 326-an hunytak el. Ez 7,57%-os mortalitást jelent.

A Prostate, Lung, Colorectal and Ovary vizsgálatba 76 693-an kerültek az Amerikai Egyesült Államok 10 centrumából. Az intervenciós karral 38 343-an, a kontrollkarral 38 350-en. Hasonló kritériumok szerint vizsgálták őket, mint az ERSPC studyban. Az előbbi karon 2820, az utóbbin 2322 prosztatarákos beteget fedeztek fel, 1,77%-os (50 beteg) és 1,9%-os (44 beteg) halálozás volt detektálható (4, 5).

Német, belga és holland kutatók létrehoztak egy kockázatalapú szűrési sémát a prosztatarák korai felismerésére. A beteget alacsony és magas rizikócsoportba sorolták az Európai Urológus Társaság irányelveinek megfelelően. Az alacsony rizikójú betegeknek követést javasoltak, míg a magas rizikójú betegeknek kismedencei MRI-vizsgálatot. Ezen képalkotó alapján, PI-RADS-osztályozást követően a PI-RADS 1-es, 2-es és 3-as betegek ismételt kockázatbesorolását tartották szükségesnek, a PI-RADS 4-es és 5-ös betegek automatikusan a magas kockázati csoportba kerültek. A magas rizikócsoportba került betegeknél lehetőség szerint célzott prosztatabiopszia végzését javasolták (6).

Az osztrák Tirol-vizsgálatot 2008-ban mutatták be. 45 és 75 év közötti betegek esetén, többek között a prosztatarák korai felismerésének előnyeit is vizsgálták. A tiroli férfiak 86,6%-ánál történt legalább egy alkalommal PSA-vizsgálat 1988 és 2005 között, ez 454 356 mintát jelentett. 7074 prosztatabiopsziát végeztek el, 2–4 ng/ml-es PSA-értékek között 24%-ban, 4–10 ng/ml-es értékek között pedig 40,2%-ban ismerték fel a daganatot. A szűrés követően prosztatarákkal diagnosztizált betegek 80%-ánál lokalizált betegséget találtak. Ez a szám a PSA-szűrés megelőző érában 20–30% volt. Összességében elmondható, hogy a vizsgálat igazolta az 50 év feletti férfiak rendszeres PSA-szűrésének szükségességét. Tirolban a többi tartományhoz képest radikálisan csökkent a prosztatarák-specifikus halálozás és az áttétes megbetegedések száma. A vizsgálat értékét növeli a Magyarországhoz való földrajzi közelség (7).

Magyar szerzők tollából is született egy irodalmi áttekintés, amelyben a prosztatarák gazdasági vonatkozásait vizsgálták nagy betegregiszterek alapján. A szerzők Medline-keresést végeztek angol nyelvű folyóiratokban a 2003. január 1. és 2013. október 1. közötti időszakra. Azt találták, hogy az egy betegre fordított éves egészségügyi kiadások az Egyesült Államokban (1464–93 393 dollár) sokkal magasabbak, mint Európában (3171–5851 euró). A NEAK prosztatarák-finanszírozásáról szóló anyaga alapján Magyarországon az összes éves költség 2007-ben 10,56 milliárd Ft volt, 2010-ben pedig közel 12 milliárd Ft. Mindezek alapján az európai trendeket figyelembe véve Magyarországon az új prosztatarákos betegek számának növekedésére számíthatunk. Ezért lenne fontos a prosztatarák betegségterhének pontos megismerése, hogy szakmailag megalapozott egészségpolitikai és finanszírozási döntések születhessenek, beleértve a szűrőprogramokat is (8). Ugyancsak magyar szerzők munkája egy 2017-ben megjelent cikk, amely a prosztatarákos beteget érintő hosszú távú költségeket és a túlélést vizsgálta radikális prostatectomia és konzervatív kezelés után. 2002. január 1. és 2013. október 31. közötti adatokat elemeztek ki a NEAK adatbázisa alapján, olyan betegeket, akiknél a prosztatarákot 2002 és 2005 között fedezték fel. A kiszűrt 17 642 beteg közül 2185 esetben (12%) történt műtéti ellátás. A prosztata-daganatos megbetegedésének éves incidenciája 4177 és 4736 között volt, az átlagéletkor a radikális prostatectomia idején 59,4 év, míg a konzervatív kezelés esetén 71 év. Az átlagos túlélést a műtétet illetően szignifikánsan hosszabbnak találták, 11,2 év a 7,4 év ellenében. A kumulatív költségek a prostatectomiát figyelembe véve 4448 eurónak, míg a gyógyszeres kezeléseket illetően 8161 eurónak adódtak. Mindezen adatokból levonható a következtetés, hogy a prosztatarák korai stádiumban való felismerése nemcsak hosszabb túlélést jelent a betegek számára, hanem költséghatékonyabb szempontjából is előnyös (9).

Az ismert vizsgálatok eredményét figyelembe véve hogyan tudnánk eredményesen szűrni a prosztatarákot? A klinikailag nem szignifikáns elváltozások felfedezése túldiagnosztizáláshoz, túlkezeléshez vezethet (10). A prosztatarák csökkenő mortalitása félrevezető lehet a szűrés megítélését illetően. A daganatspecifikus halálozás javulása nem vetíti előre az élettartam növekedését, mert figyelembe kell venni a társbetegségeket is. Az élethosszon kívül fontos szempont az életminőség, mert maguknak a kezeléseknél is vannak veszélyei, szövődményei. A szűrés sok embert vonz, de potenciálisan kevesebben nyerne vele (11, 12). Ugyanakkor hogyan tudnánk hatékonyabbá tenni a szűrést, elkerülni a túlkezeléseket? A PSA emelésével el lehetne kerülni a felesleges prosztatabiopsziákat. Ebben az esetben viszont féltő, hogy klinikailag szignifikáns prosztata-daganatokat nem ismerik fel. A PSA-szint az életkorral növekszik. Kérdés, hogy ez a növekedés milyen mértékű, lineáris vagy exponenciális. A prosztataspecifikus antigén sajnos nem rákspecifikus, így nemcsak daganat esetén, hanem a prosztata-gyulladás vagy megnagyobbodása esetén is megemelkedhet az értéke. A kismedencei multiparametrikus MRI- (mpMRI-) vizsgálat segítségünkre lehet a prosztatarák korai felismerésében a PI-RADS-osztályozás alkalmazásával.

A PSA helyett tudunk más, érzékenyebb markereket alkalmazni? A PCA3-teszt egy genetikai vizsgálat, 70%-os biztonsággal tudja jelezni a prosztatatarákot. Negatív biopszia után emelkedő PSA-szint esetén lehet segítségünkre a mintavétel megismétlésének indikációjában, de ebben is a kismedencei mpMRI hatékonyabb. A proPSA vizsgálatok három értékből – teljes PSA, szabad PSA és (-2)proPSA – az úgynevezett PHI (prostate health index) kiszámolásával biztonsággal meg lehet jósolni, hogy az emelkedett érték mögött daganat vagy jóindulatú megnagyobbodás húzódik.

2015-ben írták le az IsoPSA-t, amely a vérben lévő PSA koncentrációját mutatja meg. Egy 2019-es vizsgálat szerint, amelyben 261, prosztatabiopsziára előjegyzett férfi vett részt, 40%-kal csökkentette az IsoPSA mérése a szükségtelen mintavételek számát.

A SelectMDX egy mRNS-biomarker vizeletből történő izolálását jelenti. A vizsgálat alapját az a tény adja, hogy a *HOXC6* (Homeobox C6) és a *DLX1* (Distal-Less Homeobox 1) gének mRNS-szintje korrelál a prosztatatarák előfordulásával. Ugyancsak 40-45%-kal csökkentheti a felesleges mintavételek számát.

Olyan új eljárások, mint az Mi Prostate Score és az ExoDx assay még kísérleti stádiumban vannak (1). A BARCODE1-pilotvizsgálatban nyálmintákból származó DNS extrakcióját végezték

130 germinális egyponos nukleotid-polimorfizmust vizsgálva, amelyeknek szerepe lehet a prosztatatarák kialakulásában. 5000 beteg bevonását tervezik (13).

Az ezen témában publikált tanulmányok alapján nem egyértelmű a prosztatatarák szűrésének a szerepe. Az Amerikai Onkológus Társaság szerint meg kell találni az egyensúlyt a prosztatatarák mortalitásának csökkentése és a kezelések okozta életminőség-romlás között. Az individualizált szűrések fontosságára hívja fel a figyelmet (14). Az Európai Urológus Társaság irányelveiben megfogalmazottak szerint nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték szisztematikus szűrés kezdeményezésére, de a korai, egyénre szabott rákszűrő eljárások kidolgozása megváltoztathatja ezt (1). Az ESMO iránymutatása ehhez nagyon hasonló, nem ajánlja a férfiak populációalapú PSA-szűrését a túldiagnosztizálás, túlkezelés miatt (15). Mindezek alapján elmondható, hogy népegészségügyi szempontból jelenleg kérdéses a prosztatatarák szűrése. Mivel minden rákszűrés fő feladata, hogy a lehető legtöbb daganatos megbetegedést felismerjük, a jövőbe tekintve fontos lenne olyan szűrési módszerek kialakítása, amelyek nem befolyásolják a prosztatatarák előfordulását, de a klinikailag szignifikáns daganatokat korai stádiumban kimutatják.

Irodalom

1. <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
2. Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. The current situation of cancer morbidity and mortality in the light of the National Cancer Registry, *Orv Hetil* 2017 Jan; 158(3): 84–89. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30654>
3. Lane J, Hamdy F, Martin R, et al. Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment: The CAP and ProtecT studies. *European Journal of Cancer* 2010 November; 46(17): 3095–3101. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.016>
4. Schroder F, Roobol M. ERSPC and PLCO Prostate Cancer Screening Studies: What Are the Difference? *European Urology* 2010; 58: 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.03.033>
5. Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, et al. Screening for Prostate Cancer: A Review of the ERSPC and PLCO Trials. *Rev Urol* 2009; 11(3): 127–133.
6. Van Poppel H, Hogenhout R, Albers P, et al. A European Model for an Organised Risk-stratified Early Detection Programme for Prostate Cancer. *European Urology Oncology* 2021 October; 4(5): 731–739. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.06.006>
7. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int* 2008 Apr; 101(7): 809–16. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07502.x>
8. Rencz F, Brodsky V, Varga P, et al. A prosztatatarák gazdasági terhe nagy betegregiszterek alapján. *Orvosi Hetilap* 2014; 155(13): 509–520. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.29837>
9. Brodsky V, Nyirády P, Riesz P et al. Long-term costs and survival of prostate cancer: a population-based study. *Int Urol Nephrol* 2017 Oct; 49(10): 1707–1714. doi: 10.1007/s11255-017-1669-9.
10. Goldberg H. The Future of Prostate Cancer Screening Is Here, the 21st Annual Meeting of the Society of Urologic Oncology (SUO) December 3–5. Virtual Conference.
11. Ilic D, Djulbegovic M, Hung Jung J, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 362: k3519. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3519>
12. Kramer B, Brown M, Prorok P, et al. Prostate Cancer Screening: What We Know and What We Need to Know. *MHS* <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-9-199311010-00009>.
13. Benafif S, Kote-Jarai Zs, Eeles R, et al. The BARCODE1 Pilot: a feasibility study of using germline single nucleotide polymorphisms to target prostate cancer screening. *BJU Int* 2022; 129: 325–336. doi:10.1111/bju.15535.
14. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf
15. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39898-/full-text#secsectitle0020](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39898-/full-text#secsectitle0020)