

¹Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum, Urológiai Klinika, Debrecen (Igazgató: Tóth Csaba dr.)

²Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum, Patológiai Intézet, Debrecen (Igazgató: Nemes Zoltán dr.)

A 4 ng/ml alatti szérumsz prosztatataspecifikus antigénszint mellett felfedezett prosztatatarák jellegzetességei klinikánk betegeiben

Tóth György dr.¹, Morshed Ali Salah dr.¹, Dezső Balázs dr.²,
Flaskó Tibor dr.¹, Berczi Csaba dr.¹, Tóth Csaba dr.¹

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők saját betegekben vizsgálták a prosztatatarák előfordulását 4 ng/ml alatti prosztatataspecifikus antigénszint esetében. 82 betegben végeztek transzrectalis vékonytű-biopsziát, valamint 17 betegben elvégzett radikális perinealis prostatectomia szövettani eredménye alapján vizsgálták a szignifikáns daganatok előfordulási arányát. 82 biopsziából 17 (21%) esetben igazolódott prosztatatarák, amelyből egy betegben észleltek úgynevezett szignifikáns daganatot. A radikális prostatectomián átesett betegek között 10 esetben igazolódott szervre lokalizált daganat, melyek között két esetben alacsony differenciáltságú (Gleason 8–10) szignifikáns daganatot észleltek. A szerv határain túlterjedő daganatos esetek között egy esetben alacsony (Gleason score 3), 3 esetben közepes (Gleason score 5–7), míg 2 esetben magas grádusú rákot találtak. Megállapítják, hogy a rutinszerűen alkalmazott 4 ng/ml szérumsz prosztatataspecifikus antigénszint – a marker szenzitivitását és specificitását figyelembe véve – elfogadható küszöbérték. A korszpecifikus szérumsz marker értékek alkalmazásával a felesleges biopsziák száma csökkenthető anélkül, hogy a szignifikáns daganatok felfedezési aránya romlana.

THE CHARACTERISTICS OF PROSTATE CANCER DETECTED AT SERUM PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN LEVEL LOWER THAN 4 NG/ML. EVALUATIONS OF DATA OF OUR PATIENTS IN OUR DEPARTMENT

SUMMARY: The authors report their experiences in detection of prostate cancer at serum prostate specific antigen level lower than 4 ng/ml. They examined the ratio of significant cancers in 82 patients who had transrectal ultrasound guided fine needle prostate biopsy and in 17 patients who underwent radical perineal prostatectomy. 17 of 82 (21%) patients proved to be positive in the biopsy and 1 of 17 patients had significant cancer. 2 of 10 patients who had organ confined disease in the radical perineal prostatectomy had significant cancer (Gleason score 8-10). In the group of patients with locally advanced disease 1 patient had a well (Gleason score 3), three patients had a moderately (Gleason score 5-7), while two patients had poorly differentiated tumors. The authors emphasize that the 4 ng/ml serum prostate specific antigen level is an acceptable threshold and using age specific reference ranges we can eliminate the great number of unnecessary biopsies without missing significant prostate cancers.

KEY WORDS: prostate cancer, low PSA, significant cancer

A prosztatarák diagnosztikájában a prosztataspecifikus antigén (PSA) rutinszerű bevezetése a betegség incidenciájának gyors emelkedését okozta. A PSA alapú szűrőprogramok hatására növekedett a korai rákok felfedezési aránya, a szervre lokalizált daganat jobb kezelhetősége, pedig magával hozta a marker még szélesebb körben való elterjedését (1).

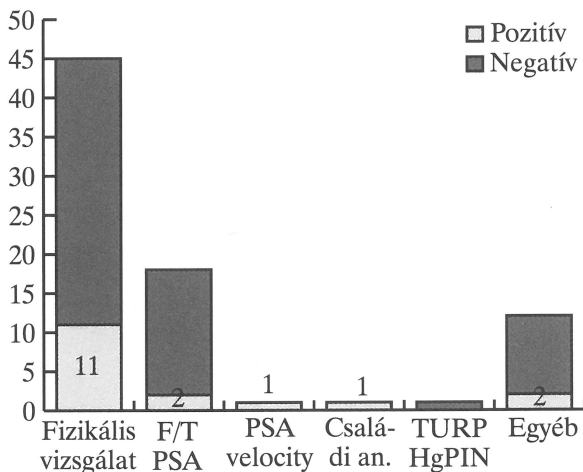
A mindennapi gyakorlatban alkalmazott 4 ng/ml szérumszintnél kisebb PSA-érték elfogadható küszöbértéknek bizonyult a marker szenzitivitását és specificitását vizsgáló tanulmányokban. Az alacsonyabb szérumszint alkalmazásával a szenzitivitás ugyan fokozható, de a marker specificitása csökken. A 4 ng/ml alatti PSA-érték esetében a negatív biopsziák aránya emelkedik, valamint az úgynevezett nem szignifikáns, azaz a beteg élete során panaszt nem okozó daganatok számának növekedését is megfigyelhetjük (2, 3).

Tanulmányunkban vizsgáltuk a normál, 4 ng/ml szérumszintnél kisebb PSA-érték mellett felfedezett daganatokat. Elemeztük a biopsziák és a radikális prostatectomia során eltávolított preparátumok szöveti jellegzetességeit.

Betegek és módszer

1996. január 1. és 2003. december 31. között 82 betegben végeztünk transrectalis vékonytű prosztatabiopsziát <4 ng/ml PSA-érték esetén. A betegek átlagos életkora 63 év (43–82 év), az átlagos PSA-érték 2,57 ng/ml (0,02–4 ng/ml) volt. A mintavétel indikációja 46 (56%) esetben a prosztata fizikális vizsgálata során észlelt eltérés volt. A negatív tapintási lelettel és 4 ng/ml alatti PSA-szinttel rendelkező betegek között egy esetben a PSA-emelkedés gyorsasága, (PSA velocity), 20 esetben az alacsony szabad/kötött PSA (F/T PSA) arány, egy esetben a megelőző transurethralis reszekció során a szövettani vizsgálatban jelzett high grade prosztata intraepithelialis neoplázia (PIN), szintén egy esetben a családban előforduló prosztatarák, míg 13 esetben (16%) egyéb ok képezte a mintavétel indikációját (1. ábra). A hisztológiai vizsgálat 17 esetben malignus, 65 esetben benignus elváltozást igazolt.

Vizelési panaszok miatt végzett transurethralis reszekció során további 5 betegben igazolódott prosztatarák alacsony PSA (0,02–1,88 ng/ml) és negatív fizikális vizsgálat mellett.



A fenti 87 beteg közül 16 esetben történt radikális perinealis prostatectomia (RPP). Egy esetben, más intézetben végzett biopszia során igazolódott prosztatacarcinóma 4 ng/ml alatti szérumszint mellett. Ebben az esetben szintén RPP-t végeztünk.

1. ábra: A biopsziák indikációi és a pozitív esetek aránya

A 17 RPP-s betegben a szövettani vizsgálat 10 esetben szervben belüli, 6 esetben a szerv határain túl terjedő daganatot igazolt, míg 1 esetben pontos stádium meghatározás nem történt. A betegek átlagos életkora 60 év (46–74 év), átlagos PSA-értéke 2,6 ng/ml (1,07–4 ng/ml) volt.

A preoperatív staging vizsgálatok (rectalis ultrahang, komputertomográfia, csontszcintigráfia, cisztoszkópia) egy esetben sem igazoltak extraprosztatikus terjedést. A PSA-vizsgálatok „Roche Elecsys 2010 for free and total PSA” reagenssel történtek. A szövettani feldolgozás során rutinszerűen hematoxin-eozin festést és immunhisztokémiai módszereket alkalmaztak.

Eredmények

Intézetünkben 82 biopszia történt <4 ng alatti szérums PSA-szint esetében. A fizikális vizsgálat 15 esetben talált tumorra jellegzetes elváltozást a prosztatában, míg 31 esetben a vizsgáló csak tumorra gyanús tapintási leletet írt le. A 15 tumorra jellegzetes tapintási lelettel rendelkező eset között a mintavétel csak egy betegben igazolta a tumort. A 31 tapintással gyanúsnak ítélt esetben végzett biopszia 10 betegben mutatott daganatos elváltozást. Összesen a tapintás miatt végzett mintavételek 24%-ában (46/111) igazolódott a daganat.

A negatív tapintási lelettel biopsziázott 35 beteg közül 6 esetben sikerült daganatot kimutatni. A pozitív családi anamnézis miatt indikált és a PSA-emelkedés üteme miatt végzett biopszia mindkét esetben igazolta a daganatot (1. ábra).

A 82 biopsziás esetből 33 alkalommal volt ismert az F/T PSA-ráta. 30 esetben az F/T PSA-arány a pozitívnak tekintett 0,19 érték alatti volt. A tapintási lelet ezekben a betegekben 8 esetben (30/8) volt pozitív, vagy gyanús, míg 22 esetben (30/22) negatív. Pozitív fizikális vizsgálat és F/T PSA-ráta esetén 2 (8/2) betegben igazolódott a tumor. Negatív fizikális lelet és pozitív F/T PSA-ráta esetén 4 (22/4) betegben találtunk daganatot. Pozitív vagy gyanús tapintás és negatív F/T PSA-ráta arány mellett egy betegben találtunk daganatot, míg negatív fizikális lelet és negatív F/T PSA-ráta mellett a mintavétel 2 betegben igazolt malignus tumort.

A biopsziás esetek szövettani vizsgálata során 65 esetben prosztatatumorra negatív volt a lelet. 41 esetben (65/41) benignus prosztatatahíperplázia (BPH), a BPH mellett 2 esetben (65/2) atrófia, 15 esetben (65/15) gyulladásos komponensek, 2 esetben (65/2) intraepithelis neoplázia (PIN) igazolódott. Egy esetben (65/1) a prosztatára terjedő G3 hólyagdaganatot, míg 1 esetben (65/1) kóros elváltozást nem mutató szövetszerkezetű prosztatát találtunk (1. táblázat).

A biopsziák 17 esetben igazoltak prosztatákarcinómát. Egy esetben találtunk differenciálatlan, magas grádusú daganatot (Gleason score >7). Hat esetben közepes

1. táblázat: Tumorra negatív megoszlása a szövettani eredmény

BPH	41
BPH+Gyulladás	15
BPH+Atrophia	2
BPH+PIN	2
Hólyag daganat propag.	1
Sine morbo	1

2. táblázat: A tumorra pozitív biopsziák megoszlása differenciáltság szerint

Gleason Score	Betegek száma
Gleason 2–4	8
Gleason 5–7	6
Gleason 8–10	1
Gleason X	2

(Gleason score 5–7), 8 esetben magasan differenciált daganatot (Gleason score 2–4) észleltünk. Két esetben pontos grádus meghatározást a patológiai vizsgálat nem adott meg (Gx) (2. táblázat). Az RPP-n átesett betegek között 10 esetben a szövettani vizsgálat szerven belüli daganatot talált. Öt esetben magas (Gleason 2–4), 3 esetben közepes (Gleason 5–7), 2 esetben alacsony differenciáltságú (Gleason 8–10) daganatot észleltünk.

A szerv határain túlterjedő daganatos esetek között egy esetben alacsony grádusú (Gleason score 3), 3 esetben közepesen differenciált (Gleason score 5–7), míg 2 esetben alacsonyan differenciált rákot találtunk. Egy esetben pontos patológiai stádium meghatározására nem volt lehetőség. A daganat ebben az esetben alacsony grádusúnak bizonyult (Gleason score 4).

A radikális prostatectomias anyagokban 5 esetben észleltünk a daganat mellett high grade PIN-t (3. táblázat).

Megbeszélés

A prosztatabiopszia indikációja 4 ng/ml alatti PSA-szint esetében általában a fizikális vizsgálat során észlelt eltérés. Mivel a marker specificitása nem kellően magas, a rákok mintegy 25%-a nem kerülne felfedezésre, ha csak a PSA alapján végeznénk el a mintavételt (1). Mindez alátámasztja a fizikális vizsgálat jelentőségét a daganat felfedezésében, másrészt felfedi a csak PSA-alapú szűrőprogramok hiányosságait (4, 5).

A PSA vizsgálatával a daganat korábban fedezhető fel. A prosztatarákos betegek szérumában a PSA-szint általában már évekkel korábban magasabb értéket mutat. A negatív PSA-értékkel rendelkezők közül ma még nem tudjuk azokat a betegeket kiemelni, akikben a daganat kifejlődése megindult, különösen nehéz ez abban az esetben, ha az elváltozás fizikális vizsgálatnál sem ismerhető fel (6).

Több tanulmány vizsgálta a 4 ng/ml alatti PSA-szintnél felfedezett rákok jellegzetességeit. Felvetődik a kérdés, hogy az alacsony PSA-szint mellett meglévő rákok milyen jelentőséggel bírnak.

Epstein és mtsai. vizsgálataikban a daganatok méretét és gradusát vizsgálva, a PSA alapján felfedezett rákok 80-90%-át klinikai jelentőséggel bíró elváltozásnak találták. Patológiai jellegzetességük (méret, grádus) alapján ezek a daganatok közelebb álltak a korábban rectalis digitális vizsgálatnál (RDV) felfedezett daganatokhoz, mint a transurethralis reszekció során felfedezett, ún. incidentális rákokhoz (7).

Catalona és mtsai. 22%-ban találtak prosztatarákot olyan betegeknél, akikben a PSA-szint 2,6–4 ng/ml volt. A betegek fizikális vizsgálata nem utalt daganatra. A ra-

3. táblázat: Az RPP-esetek stádium és differenciáltság szerint

Patológiai stádium	Betegek száma	Gleason 2–4	Gleason 5–7	Gleason 8–10	HgPIN
pT ₁	5	4	0	1	3
pT ₂	5	2	2	1	1
pT ₃	4	1	2	1	1
pT ₄	2	0	1	1	0
pT _x	1	1	0	0	0

dikális prostatectomián átesett betegek között 81%-ban a daganat szervre lokalizált volt. 17%-ban találtak klinikailag szignifikáns daganatot, figyelembe véve a daganat méretét és grádusát (8).

Schroder és mtsai. prosztatarrákszűrés során a 4 ng/ml-nél alacsonyabb PSA-szint alatt felfedezett daganatok 50%-át találták klinikailag szignifikánsnak (Gleason grade 7 vagy nagyobb, Gleason komponens 4 vagy 5). Az értékelésben figyelembe vették a pozitív tapintási lelet miatt indikált mintavételeket is. Erre vezethető vissza a klinikailag jelentős daganatok magas aránya (9).

A prosztatarrák miatt kezelt betegeket életkor szerint vizsgálva megállapítható, hogy a fiatalabb életkorban általában jellemző a kisebb tumortérfogát és a kevésbé agresszív szövettani típus. Mindkét tényező kedvezőbb prognózist jelent. *Carter és mtsai.* vizsgálataikból azt a következtetést vonták le, hogy a PSA-küszöbérték csökkentése, illetve a daganat kimutatására tett próbálkozás negatív tartományba eső PSA-értékek esetében elsősorban a fiatalabb életkorban hozzák meg a kezeléssel járó kívánt előnyt (10, 11).

A PSA szenzitivitásának javítására alkalmazott eljárás a korszpecifikus PSA-értékek figyelembe vétele. A fiatalabb életkorban az alacsonyabb szérumszint növeli a klinikailag jelentőséggel bíró rákok felfedezését. A magasabb szérumszint alkalmazása idősebb életkorban a kivizsgálással kapcsolatos morbiditás csökkenését eredményezi (4. táblázat).

A 4. táblázat szerinti korszpecifikus értékeket alkalmazva, a 40–50 év közötti korosztályba tartozó 9 beteg közül, 2 betegben nem történt volna mintavétel. A szövettani vizsgálat mindkét betegben tumorra negatív volt. Az 50–60 évig terjedő korcsoportba 26 beteg tartozott. Ezek között 11 betegben nem történt volna mintavétel a korszpecifikus értékeket alkalmazva. A 11 beteg közül 2 betegben a szövettani vizsgálat daganatot igazolt. A 60–70 év közötti korosztályba 20 eset tartozott, amelyek a korszpecifikus érték alapján nem kerültek volna biopsziára. Ebben a csoportban 2 betegben tudtunk prosztatarrákot kimutatni. A 70 év fölötti korcsoportba 27 beteg tartozott. Ebben a betegcsoportban 7 prosztatarrák igazolódott. A korszpecifikus értékeket figyelembe véve a 82 biopsziából 60 mintavétel nem történt volna meg, mellyel összesen 11 daganat nem került volna kimutatásra. Az *Epstein* által javasolt kritériumok alapján a 11 daganatból 1 volt szignifikáns.

A PSA specificitásának növelésére alkalmazott teszt a szérumszabad és kötött PSA arányának meghatározása. Betegeinkben a 0,19 F/T PSA-ráta alatti érték volt

pozitív. Bár az F/T PSA-ráta alkalmazása elsősorban az úgynevezett szürke zónában lévő PSA-érték (4–10 ng/ml) esetén informatív, alkalmazására alacsonyabb szérumszintű értékek esetén is történtek vizsgálatok (12, 13).

Betegeinkben 33 esetben (82/33) volt ismert az F/T PSA arány a biopszia előtt. 30 esetben 0,19 ng/ml alatti értéket találtunk. A mintavétel 6 esetben (30/6) igazolt daganatot. Abban a 3 esetben, ahol az F/T PSA-arány negatív volt 1 esetben (3/1) igazolódott prosztatarrák.

4. táblázat: Alkalmazott korszpecifikus PSA-értékek

PSA életkor szerinti Roche Elecsys 2010 ti normálértékei

Életkor	Referenciatartomány
<40 év	<1,4 ng/ml
40–50 év	<2 ng/ml
50–60 év	<3,1 ng/ml
60–70 év	<4,1 ng/ml
>70 év	<4,4 ng/ml

Következtetések

A rutinszerűen alkalmazott 4 ng/ml szérumban PSA-szint a marker szenzitivitását és specifitását figyelembe véve megfelelő küszöbértéknek bizonyult. A szérumban küszöb alatti PSA esetében, a korszpecifikus értékek alkalmazásával a felesleges biopsziák számát jelentősen csökkenthetjük anélkül, hogy a szignifikáns daganatok felfedezési aránya csökkenne.

A rákszűrés leghatásosabb módszere a PSA, az RDV és a transzrektális UH együttes alkalmazása. A negatív PSA-szint mellett elvégzett RDV segítségével az irodalmi adatokkal egybevetően 24%-ban igazoltunk daganatot. Ugyanakkor ezek között egy esetben igazolódott csak ún. szignifikáns daganat.

Irodalom

1. Pajor L, Kisbenedek L, Romics I. A prosztatatarák kezelése: Módszertani levél. Magyar Urológia 2003; 33: 574–9.
2. Romics I, Szűcs M. A prosztatatarák kezelése és gondozása. Klinikai Orvostudomány 2001; 3: 173–177.
3. Tóth Gy, Tállai B, Tóth Cs. A prosztatata karcinóma korai diagnosztizálásának aktualitásáról. Endoscopia 1999; 2: 89–91.
4. Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ, et al. Cost-effective prostate cancer detection. Cancer 1994; 74: 3146.
5. Stone NN, DeAntoni EP, Crawford ED. Screening for prostate cancer by digital rectal examination and prostate-specific antigen: Results of prostate cancer awareness week, 1989–1992. Urology 1994; 44: 18.
6. Carter HB, Pearson JD. PSA and the natural course of prostate cancer. In Schroder FH, editor. Recent Advances in Prostate Cancer and BPH. New York: Parthenon; 1997. p. 187–193.
7. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (Stages T1a and T1b) and on needle biopsy (Stage T1c). J Urol 1994; 152: 1721.
8. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA 1997; 277: 1452.
9. Schroder FH, van der Cruysen-Koeter I, de Koning HJ, et al. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. J Urol 2000; 163: 806.
10. Carter HB, Epstein JI, Partin AW. The influence of age and prostate specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with non-palpable disease. Urology 1999; 53: 126.
11. Stamey TA, Raimonda M, Yemoto C, et al. Effect of aging on morphological and clinical predictors of prostate cancer progression. J Urol 2000; 163 (Suppl 4): 58.
12. Haese A, Dworschack RT, Partin AW. Percent free prostate specific antigen in the total prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng/ml range. J Urol 2002; 168 (2): 504–8.
13. Hammerer P, Graefen M, Henke RP, et al. Ratio free/total PSA (%f-PSA) in men with total PSA 0.5-3 ng/ml: improvement for prostate cancer detection? Prostate Cancer Prostatic Dis 2000; 3 (Suppl 1): S19.