

# A prosztataspecifikus antigén-szint meghatározásának első öt éve során szerzett tapasztalataink összefoglalása

Bánfi Gergely,<sup>1</sup> Kiss Ferenc,<sup>2</sup> Kádár Anna,<sup>2</sup> Romics Imre<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, <sup>1</sup>Urológiai Klinika, <sup>2</sup>II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

A szerzők a prosztataspecifikus antigén- (PSA) szint meghatározása első 5 évének klinikai tapasztalatait elemzik. Prosztatarák gyanúja miatt először vizsgált férfiak dűlmirigyéből vett 386 biopszia szövettani leleteinek alapján felméri a markerszint meghatározásának, rektális digitális vizsgálattal (RDV) való kombinációjának alkalmazhatóságát a prosztata betegségeinek diagnosztikájában, különös tekintettel a karcinómára. A szerzők elemzik azokat az okokat, amelyek a kórismézésben alkalmazott PSA-tesztek határértékeinek és az általuk számított határértékeknek a különbségét eredményezhették. A fenti időszak alatt az újonnan bevezetett vizsgálattal kapcsolatos bizonytalanságok megszűntek, a módszer napjainkra elnyerte helyét a prosztata betegségeinek diagnosztikájában. *Magyar Onkológia 47:165-168, 2003*

The authors determined serum PSA levels in combination with digital rectal examination (DRE) and evaluated their role in the differential diagnosis of prostate diseases with special reference to cancer. The possible causes of differences between the observed cut-off level of PSA and the standard level PSA were analyzed. In the last few years the PSA determination found its clinical role in the diagnosis of prostate cancer. *Bánfi G, Kiss F, Kádár A, Romics I. Summary of our clinical experiences with the determination of serum prostate-specific antigen level in the first 5-year period. Hungarian Oncology 47:165-168, 2003*



## Bevezetés

A prosztataspecifikus antigén (PSA) Wang 1979-ben közölt tanulmánya óta ismert (10). A felfedezést követő kezdeti lelkesedés nem sokkal később mérséklődni látszott, amikor a PSA-szint meghatározásának klinikai alkalmazása során szerzett tapasztalatok alapján közlemények arról számoltak be, hogy a marker a prosztatarákos betegek alig 50–60%-ában emelkedett (4, 9), meghatározásának prosztatakarcinómára vonatkoztatott specifitása pedig csak 50% körüli (1). A markerrel kapcsolatos következtetések levonásának pontosságát célzó kísérletek, mint a PSA denzitása (8), sebessége (6), illetve a szabad-kötött PSA aránya meghatározásának lehetősége tovább árnyalta a módszerrel kapcsolatos képet, de az alapvető metódus a PSA szérum-szintjének meghatározása maradt.

Retrospektív vizsgálatunk célja az volt, hogy a klinikai alkalmazás első 5 éves időintervalluma

alatt végzett prosztatabiopsziák eredményeinek, a betegek laboratóriumi és klinikai paramétereinek összevetésével megítéljük a PSA-szint meghatározásához társuló klinikai tapasztalatainkat, levonjuk a módszer diagnosztikai használhatóságával kapcsolatos következtetéseket.

## Betegek és módszerek

1993. november elseje és 1998. november elseje közötti időszakot vizsgáltuk. A felmérés során a fenti periódust öt egyéves időszakra osztottuk, amelyek rendre november elsején kezdődtek, illetve zárultak.

### Betegek

A fenti időszak alatt prosztatakarcinóma gyanúja miatt 436 prosztatabiopszia történt a SE Urológiai Klinikáján, amelyeket a SE II. sz. Patológiai Intézetében leleteztek. A vizsgált szövetszövetmintákat 362 betegből nyertük, átlagéletkoruk 69,63 év volt (32–90 évesek).

A felmérésben kizárólag a karcinóma gyanúja miatt először vizsgált betegeket vettük figyelembe és kizártunk minden, a prosztata működését befolyásoló kezeléssel átesett beteget és a kont-

Közlésre érkezett: 2002. június 30.  
Elfogadva: 2003. március 27.

Levelezési cím: Dr. Bánfi Gergely, SE Urológiai Klinika, Budapest, Üllői út 78/b., Telefon: 210-0330/1135, Fax: 210-0305, e-mail: banfigergely@freemail.hu

roll biopsziás vizsgálatokat. Így kizáró okká vált az előzetes radikális prosztatektómia, a mirigy irradiációja, az antiandrogén- és citosztatikus kezelés. Ismert, hogy a malignus folyamat az esetek túlnyomó részében a prosztatata perifériás területein keletkezve indul; ugyanakkor a transzuretrális prosztataresekció (TURP) és a transzvezikális adenomektómia a centrális területeket érinti, viszont a PSA termelésében a mirigyszerte egyenletesen előforduló acinusi és duktális epitelsejtek vesznek részt, ezért az előbbi beavatkozásokon át eseteket sem vontuk be a vizsgálatba. Így 386 biopszia alapján vontuk le következtetéseinket.

### PSA-meghatározás

Prosztatakarcinóma gyanúja esetén 1995-től határozták meg a PSA szérumszintjét, azonban a pre- és posztanalitikai szabályok az alkalmazás során fokozatosan kristályosodtak ki és váltak általánossá; a bevezetést követő években még nem voltak standardizáltak a vérvétel körülményei.

A klinikán kétféle tesztet alkalmaztak a marker szintjének meghatározására: 1997. október elsejéig a DELFIA-rendszert, ezután a BYK-Sangtec LIA-MAT módszerét. Mindkét metódus ún. első generációs PSA-vizsgálat. Az eljárások normálértékei sorrendben 4 és 3 ng/ml voltak. A normálértékek eltérése miatt egy beteg esetében csak ugyanazon módszerrel végzett vizsgálat eredményeit lehet összevetni, ezért, ha ugyanazon betegnél két különböző teszttel végzett meghatározás is történt, a kapott eredményeket egymástól függetlenül, külön értékeltük. A tanulmányban természetesen az egyes vizsgált időszakokban alkalmazott tesztek normálértékeit alapul véve vontuk le következtetéseinket. A dolgozatnak nem volt tárgya, hogy a két meghatározási módszer eredményeként kapott abszolút PSA-értékek azonosak-e vagy sem.

### Biopszia

Tapintási eltérés esetén perineális „six random” biopsziát végeztek (mindkét prosztatalebensből 3–3 szövethenger vételével). 1998 januárjától bizonytalan tapintási lelet esetén transzrektális ultrahang (TRUH) vezérelte túbiopsziás módszer

váltotta fel a fenti, digitálisan „vezérelt” módszert, amelynél a tumor találati biztonsága a vizsgáló szubjektív tapintási leletének függvénye volt.

### Gleason-pontszám

A vizsgálódást nehezítette az az ismert megfigyelés, mely szerint a prosztatakarcinóma Klinikán is használt szövettani grade-jének, a Gleason-pontszámának a különböző patológusok általi reprodukálhatósága nem éri el a 80%-ot (7). Hogy adataink standardizálva legyenek, a felmérésbe vont biopsziák szövettani metszeteit ismét áttekintettük, és ahol kellett, a korábbi nézeteket revideálva, egységes felfogás szerint, az ún. consensus gráding-módszerrel a Gleason-pontszámot újraértékeltük.

### Statistikai módszerek és szoftverek

A dolgozat adatainak feldolgozásakor statisztikai módszerként kétmintás t-eloszlást és a lineáris regressziót alkalmaztuk, Microsoft Excel 5.0 és Microcal Origin 6.0 programokat használtunk.

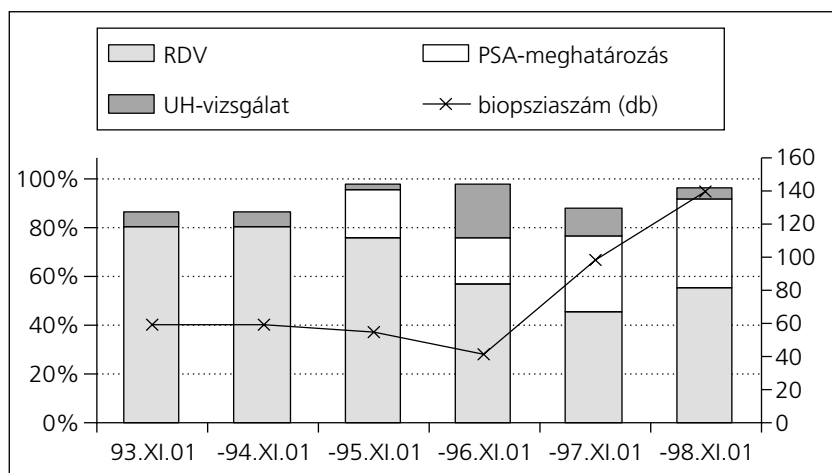
A fenti időszak alatt vizsgáltuk a patológiai eredmények százalékos előfordulását, a biopsziák számát az egyes időszakokban, a prosztatakarcinóma gyanújához vezető diagnosztikai módszerek arányát, a leggyakoribb diagnosztikai módszerek specificitását, szenzitivitását, pozitív-negatív prediktív értékeit. A prosztatakarcinóma diagnózisához mindig szükséges biopszia, és fordítva: a biopszia elsődleges célja a karcinóma diagnózisának megerősítése vagy elvetése, ezért az egyes módszerek specificitását és szenzitivitását a rákra vonatkoztatva határozhattuk meg. Kiszámoltuk az egyes patológiai eredményekre jellemző átlagos PSA-szinteket. Vizsgáltuk a karcinóma incidenciáját a PSA különböző szintjeinél és megfigyeltük, hogy a PSA-szint és a RDV kombinációja hogyan utal a karcinóma valószínűségére. Vizsgáltuk továbbá, hogy milyen összefüggés látható a karcinómák Gleason-pontszámmal kifejezhető malignitása és a PSA-szintjeik között.

### Eredmények

A biopsziák leleteinek százalékos megoszlása: 32,64% prosztatakarcinóma, 24,35%-ban benignus prosztata-hiperplázia (BPH), 22,54%-ban normális prosztataszövet, 10,88%-ban prosztatitisz, 9,59%-ban a biopszia megismétlését kérték. Utóbbi oka a szövetszám elégtelen mennyisége, vagy anyagfeldolgozási hiba volt. A BPH szövettani leletének leírásában minden alkalommal talákoztunk krónikus prosztatitisz leletével is, ezért itt csak az ettől eltérő önálló entitásokat vettük figyelembe.

Az 1. ábra mutatja az egyes intervallumokban végzett biopsziák számát és a három leggyakoribb elsőként kóros leletet adó diagnosztikai módszer (RDV, PSA-meghatározás, UH-vizsgálat) részvételét a prosztatakarcinómák körismézésében. A kóros RDV előfordulásának csökkenése mellett az emelkedett PSA-szint szerepének nö-

1. ábra.  
Különböző  
diagnosztikus eszközök  
szerepe a prosztatarák  
diagnosztikájában



vekedését tapasztaltuk, az eredmények értékelésénél azonban figyelembe kell venni az utolsó három időszakban tapasztalt biopsziaszám-duplá-zódást, majd -háromszorozódást. A fenti öt év vonatkozásában az eltérést mutató vizsgálatok közül a leggyakoribb a RDV volt (57,22%). A PSA-szint meghatározása csak 1995-től került a diagnosztikai palettára. A második vizsgált időintervallumban az összes eset 20%-ában, a harmadikban 18,92%-ában, a negyedikben 31,18%-ában és végül, az ötödikben 35,8%-ában volt az emelkedett PSA-érték a biopszia önálló indikációja. A vizsgált öt évre vetítve az emelkedett marker-szint 28,08%-ban hívta fel a figyelmet rosszindulatú folyamat lehetőségére. Az UH-vizsgálat 7,61%-ban vetette fel elsőként malignitás gyanúját, ismert metasztázis 4,46%-ban, aspirációs citológiai vizsgálat 1,05%-ban, emelkedett alkalikus foszfatáz-érték 0,79%-ban, azotémia 0,52%-ban, a Westergreen-érték emelkedése pedig 0,27%-ban volt gyanúok.

Az 1. táblázat a patológiai eredményekre jellemző átlagos PSA-szinteket tükrözi. Tapasztaltuk, hogy a marker szélsőértékei igen tág határok között mozoghatnak.

A 2. táblázatban az egyes diagnosztikai módszerek specificitását és érzékenységét, a jellemző pozitív-negatív prediktív értékeket (PÉ) is leírtuk. Az UH-vizsgálattal kapcsolatban ilyen meghatározást nem készíthettünk, mert TRUH-ot csak bizonytalan RDV, normálérték-közeli PSA-szint, esetleg egyéb gyanúok esetén indikáltunk.

A 3. táblázatból leolvasható azon vizsgálatunk eredménye, hogy a különböző PSA-szintek milyen valószínűséggel utalnak karcinómára.

A 4. táblázat a fenti két leggyakoribb diagnosztikai módszer kombinált alkalmazásának lehetőségeit mutatja a karcinóma kórismézésében.

A PSA-szintek és a karcinómák Gleason-pontszámmal kifejezett malignitása kapcsolatának vizsgálatok a helyenként kevés esetszám miatt a betegeket csoportosítottuk: 2-3-4-es Gleason-pontszám esetében jól-, 5-6-7-nél közepesen-, és 8-9-10-nél rosszul differenciált karcinómáról beszéltünk (5. táblázat).

## Következtetések

Retrospektív vizsgálatunk nem szűrővizsgálat volt, hanem a biopsziák eredményeinek feldolgozása, tehát nem randomizált beteganyag feldolgozása. Ezért a kapott adatok csak bizonyos kritikai értékeléssel fogadhatók el.

A vizsgált öt év alatt a prosztatobiopsziák 67,88%-ban a mirigy betegségét tárták fel, ezen elváltozások 48,09%-át prosztatákarcinóma tette ki. A kórismézés első lépése a klasszikus RDV, de tapasztalataink szerint a karcinómák 21%-át nem észlelték a vizsgálat során. Ez az adat irányítja a figyelmet más diagnosztikai módszerek (például a PSA-meghatározás) alkalmazására. Vizsgálataink szerint a prosztatákarcinómás betegek 6,52%-ának normális szint alatti és 93,48%-ának kóros tartományba eső a PSA-szintje. Az utóbbi eredmény aláhúzza a markerszint meghatározá-

sának fontosságát, míg az előző más diagnosztikai módszerek alkalmazására figyelmeztet. A két legáltalánosabb vizsgálatot összevetve, a PSA-szint meghatározása a specifikusabb eljárás a karcinóma diagnosztizálása tekintetében, ugyanakkor alacsonyabb érzékenysége miatt a kórismézésben egyedülként való alkalmazása célszerűtlen. A marker szintjének meghatározását az egyszerű és olcsó RDV-vel kiegészítve viszont elérhető a 96,15%-os (az egyes módszereket külön-külön

1. táblázat:  
A patológiai eredmények és jellemző átlagos PSA-szintjeik, ill. szélsőértékeik

Diagnózis	n (db)	Átlagos PSA-szint (ng/ml)	Szélsőértékek (ng/ml)
Prosztatákarcinóma	84	59,52 ± 6,87	1,66–265,8
BPH	48	14,48 ± 2,94	0,8–121,2
Prosztatitisz	27	14,27 ± 2,52	0,1–59
Normális prosztataszövet	51	4,5 ± 1,9	0–6,2

2. táblázat: A két legáltalánosabb diagnosztikai módszer jellemzői

Módszer	Specificitás (%)	Szenzitivitás (%)	Pozitív PÉ (%)	Negatív PÉ (%)
RDV	33,33	79	40,1	73,75
PSA-meghatározás	71,82	61,64	59,21	73,83

3. táblázat: A karcinóma incidenciája a különböző PSA-szinteknél

PSA-szint (ng/ml)	n (db)	Karcinóma előfordulása (%)
0 – normálérték	36	5,55
normálérték – 10	58	22,03
10 felett	116	58,97

4. táblázat: A RDV és a PSA-meghatározás együttes alkalmazása a diagnosztikában

Kombináció	n (db)	Tumorvalószínűség (%)
Normális PSA és negatív RDV	11	0
Normális PSA és pozitív RDV	25	18,18
Normálérték és 10 ng/ml közötti PSA és negatív RDV	15	7,14
Normálérték és 10 ng/ml közötti PSA és pozitív RDV	39	27,03
10 ng/ml feletti PSA és negatív RDV	48	40,43
10 ng/ml feletti PSA és pozitív RDV	72	63,38

5. táblázat. A grading és a PSA-szint közötti összefüggés

Malignitás foka	n (db)	Átlagos PSA-szint (ng/ml)
Jól differenciált karcinóma	26	46,81
Közepesen differenciált karcinóma	26	66,04
Rosszul differenciált karcinóma	32	63,91

jellemző szenzitivitásnál lényegesen nagyobb érzékenység.

Az 1. táblázatból leolvasható, hogy a prosztatata, de nem prosztatatacarcinóma-specifikus PSA koncentrációja a normális szinttől eltérő lehet még a prosztatata más betegségeiben is: BPH-ban, prosztatitiszben szintén emelkedett a marker szérum-szintje. A kétmintás t-próba eredményei szerint szignifikáns eltérés a karcinóma vs. BPH/prostatitisz/normális prosztataszövet ( $p < 0,00001$ ) és a BPH/prostatitisz vs. normális prosztataszövet ( $p < 0,0002$ ) viszonylatában adódott a PSA-szint tekintetében. Nem találtunk szignifikáns különbséget a BPH vs. prostatitisz átlagos PSA-értékei között ( $p > 0,95$ ). Ennek alapján megállapítható, hogy a PSA-szint meghatározása a karcinómától eltérő betegségek esetén a differenciáldiagnózisra nem alkalmas.

Az 1. táblázatban leírt átlagértékek, valamint a 3. és 4. táblázat adatainak figyelembe vételével a 10 ng/ml-es határt választottuk a karcinóma/normális szövet korrelációjában a malignus daganat diagnosztizálására, a prosztatatacarcinóma vs. BPH/prostatitisz viszonyában pedig differenciáldiagnosztikájára. Így a PSA-meghatározás korábbi, 61,64%-kal alacsonyabbnak tartható szenzitivitása 79,35%-osra emelkedett, specificitása 59,42%-osnak adódott. A vizsgálat pozitív prediktív értéke ezen határértékkel 56,59%, negatív prediktív értéke 81,19% lett.

Az 5. táblázat adatait felhasználva – mások vizsgálataival ellentétben (2) – nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a karcinómák Gleason-pontszámmal kifejezhető malignitása és PSA-szintjeik között.

Számunkra a legfontosabb következtetések azonban nem az egyes számszerű eredményekből, hanem a felvetődő kérdésekből, bizonytalanságokból adódtak. Az általunk kiszámolt átlagos PSA-értékek és az egyes tesztek határértékei közötti markáns különbség a meghatározáshoz szükséges mintavétel körülményeinek esetleg nem standard voltára figyelmeztet. Az általunk vizsgált időszak elején kevésbé volt ismert a dűl-mirigyét érő hatások (pl. RDV, cisztoszkópia) és a PSA-szint interakciója (3), vagyis az a preanalitikai ajánlás, hogy ezek után csak a marker szérum-szintjének rendeződését követően végezzék el a meghatározáshoz szükséges vérvételt.

A biopsziák megismétlésének 10% körüli szükségessége és a nem prosztatatacarcinómás diagnózissú betegek jellemző, az irodalomban leírtakat sokszor meghaladó felső PSA-értékek azt is jelezhetik, hogy (főleg 1998, tehát a TRUH-célzott biopszia bevezetése előtt) akár jelentős arányban is előfordulhatott, hogy a tumoros gócot nem találták el a biopsziás tűkkel, ezért a patológiai diagnózisok között akár jelentős számú „fals negatív” eredmény is lehetett. Emellett az 1. táblázat prosztatatacarcinómára jellemző átlagértékének magas volta figyelmeztet arra, hogy sok prosztatatacarcinómás eset-

ben a betegség késői stádiumában történik vérvétel (metasztázisok jelenléte emelheti a PSA-szintet! (5)), tehát a malignus folyamatot gyakran már csak előrehaladott esetben ismerjük fel.

Legfőbb tanulság a PSA-szint meghatározása standardizálásának igényében és a TRUH-célzású biopsziák bevezetésének szükségességében foglalható össze. A felvetődő kérdések és bizonytalanságok felhívják a figyelmet az új laboratóriumi módszer bevezetésénél szükséges pre- és posztanalitikai szabályok rögzítésére és szigorú betartására.

A '90-es éveket megelőzően hasonlóan használható marker a dűl-mirigy betegségeinek diagnózisára nem állt rendelkezésre. Mint a részben összefoglaló történeti célú felmérésünk adatainak feldolgozásából is következtethető, a fenti, kezdeti időszak jócskán járt bizonytalanságokkal. Ezek tisztázódtával azonban napjainkra a PSA-szint meghatározása hazánkban is elfoglalta az őt megillető helyet a prosztatata betegségeinek diagnózisában, differenciáldiagnosztikájában, a rák stádiumának meghatározásában, terápiájának tervezésében és követésében, valamint a prognózis meghatározásában.

## Irodalom

- Allhoff EP, Liedke SG, Gonnermann O, et al. Efficient pathway for early detection of prostate cancer concluded from a 5-year prospective study. *World J Urol* 11:201-205, 1993
- Badalament RA, Drago JR. Correlation of prostatic specific antigen with Gleason grade in prostate cancer. *In Vivo* 3:381-382, 1989
- Collins GN, Martin PJ, Wynn-Davies A, et al. The effect of digital rectal examination, flexible cystoscopy and prostatic biopsy on free and total prostate specific antigen, and the free-to-total prostate specific antigen ratio in clinical practice. *J Urol* 157:1744-1747, 1997
- Drago JR, York, JP. Prostate-specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasound in predicting the probability of cancer. *J Surg Oncol* 49:172-175, 1992
- Grande M, Carlstrom K, Lundh Rozell B, Enorth P, Stege R, Pous A. Tissue concentrations of tissue polypeptide antigen (TPA) and prostatic specific antigen (PSA) in 42 patients with prostatic carcinoma. *Prostate* 45:299-303, 2000
- Ito K, Kubota Y, Yamanaka H. The clinical value of prostate-specific antigen velocity as a method for prostate cancer detection. *Nippon Rinsho* 56:2021-2025, 1998
- Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. Prostatic carcinoma: Problems in the interpretation of prostatic biopsies. *Hum Pathol* 23:223-241, 1992
- Romics I, Frang D, Bodrogi I. Significance of examination of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in patients with prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 29:449-455, 1997
- Voisin E, Piaton E, Rivain T, Duco F. Early diagnosis of prostatic cancer with digital rectal examination, PSA determination, and endorectal echography. Correlations with the morphologic diagnosis in 200 consecutive cases. *Prog Urol* 2:973-979, 1992
- Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 17:159-163, 1979