

A prosztatarák szűrése – múlt, jelen, jövő

SZALONTAI JÁNOS, HORVÁTH ANDRÁS, SZÚCS MIKLÓS, NYIRÁDY PÉTER

Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Szalontai János, Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika
és Uroonkológiai Centrum, 1082 Budapest, Üllői út 78.,
e-mail: szajanos@outlook.com, tel.: +36-20-663-2225

Közlésre érkezett:

2022. július 27.

Elfogadva:

2022. augusztus 11.

A prosztatarák gyakoriságánál fogva az egyik legnagyobb jelentőségű daganatos megbetegedés a férfiak körében. Ezen összefoglaló az epidemiológiai és az etiológiai adatok mellett áttekintést nyújt a szűrésben leginkább használt prosztataspecifikus antigén legfontosabb ismérveiről és azokról a további markerekről, melyek segíthetnek diagnosztizálni a betegséget. Bemutatjuk a prosztatarák szűrésével foglalkozó jelentősebb nemzetközi és magyar tanulmányokat, érintve a gazdasági vonatkozásokat is. Egyre inkább teret hódítanak a genetikai vizsgálatok, a DNS- és RNS-alapú biomarkerek, amelyek segítségével még hatékonyabbá tehető a szűrés, elkerülve a túldiagnosztizálást. A jövőbeni kutatások egyik fő célja lehet olyan módszerek kidolgozása, melyek alkalmazásával korai, gyógyítható stádiumban felfedezhető a kezelést igénylő prosztatarák. *Magy Onkol* 66:219–222, 2022

Kulcsszavak: prosztata, szűrés, daganat, prosztataspecifikus antigén, korai felismerés

Prostate cancer is one of the most significant cancers among men. In addition to epidemiological and etiological data, this summary provides a description of the most important features of prostate specific antigen, used most, and other markers that can make easier to diagnose the disease. It presents the major international and Hungarian studies dealing with prostate cancer screening, including the economic aspects. Genetic tests, DNA- and RNA-based biomarkers are gaining more and more space, they can even help us in screening and avoiding overdiagnosis. The main goal of the future researches should be to develop methods that can be used to detect prostate cancer at an early, curable stage.

*Szalontai J, Horváth A, Szűcs M, Nyirády P. Prostate cancer screening – past, present, future. *Magy Onkol* 66:219–222, 2022*

Keywords: prostate, screening, cancer, prostate specific antigen, early detection

BEVEZETÉS

A férfiak körében a prosztaták a második leggyakrabban diagnosztizált daganatos elváltozás, évente világszerte 1,4 millió beteg felismerésére kerül sor. A prosztatadaganat előfordulása Ausztráliában, Új-Zélandon és Észak-Amerikában a leggyakoribb Észak- és Nyugat-Európa mellett. Kelet- és Dél-Európában, valamint Ázsiában az incidencia alacsonyabb, de növekszik. A mortalitás szintén variábilis, magas az afrikai populációban, közepes az Amerikai Egyesült Államokban, míg a legalacsonyabb Ázsiában [1]. Magyarországon a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2009-ben 3769 új prosztatákos beteget fedeztek fel; a szám 2019-re 4800-ra nőtt. Évente legalább 1600 beteg halálát okozza ez a kórkép [2]. Az életkor, az etnikum és a családi anamnézis szintén befolyásolja a betegség előfordulását. 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 fellépésére. Kettő vagy több, prosztaták által érintett elsőfokú rokon esetében ez a rizikó akár 5–11-szeresére is emelkedhet. Prosztatákban szenvedő férfiak kis hányadában (9%) bizonyítottan tekinthetjük a családi örökletességet. Mindezek mellett a prosztatadaganat kialakulásában egyéb exogén és endogén tényezők is szerepet játszhatnak, mint a metabolikus szindróma, a magas vérnyomás vagy az etilizmus.

A daganatos megbetegedések gyakoriságának és halálozásának csökkentése, az életminőség javítása érdekében dolgozták ki a Magyar Nemzeti Rákkontroll Programot. A program céljai között szerepel a szekunder prevenció, vagyis a betegségek szűrése, korai felismerése. Jelenleg három ingyenes lakossági szűrőprogram érhető el, az emlődaganat, a vastag- és végbél-, valamint a méhnyakrák szűrésére van ilyen módon lehetőség.

Ezen közleménnyel szeretnénk felhívni a figyelmet a prosztaták fontosságára, időben történő diagnosztizálásának meghatározó szerepére, az egészségtudatosság, valamint az onkológiai tudatosság kiemelt jelentőségére [1–3. ábra].

A PROSZTATÁRSZŰRÉS ALAPJAI

A prosztaták korai felismerésének két alappillére a prostata tapintása rektális digitális vizsgálat (RDV) során, valamint a prosztataszpecifikus antigén (PSA) szintjének vérvétellel történő ellenőrzése. Önmagában a dűlmirigy fizikális vizsgálata 60% alatti szenzitivitást és specifitást mutat, így önállóan nem értékelhető. A kifejezetten tömött, göbös, akár fixált, porckemény tapintatú prostata kórjelző a daganatos elváltozásra, azonban legtöbb esetben ezen fizikális jelek már előrehaladott betegségre utalnak. A PSA egy glikoprotein, a prostata epitélisejtjei által kiválasztott kallikrein-peptidáz, amit a KLK3 gén kódol. A prosztataszpecifikus 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 és inaktív PSA-ra. A 4 ng/ml feletti PSA-érték tekinthető kórosnak. Ezen érték alatt is kialakulhat a betegség, ezért fontos az RDV-vel történő együttes értékelés. A PSA-denzitás a PSA-érték és a prostatavolumen hányadosát jelenti. 0,15 ng/ml feletti érték esetén gondolni kell daganatos elváltozásra. A PSA-velocitás a prostataszpecifikus antigén éves növekedését jelenti, 0,35 ng/ml/év felett tekinthető kórosnak, amennyiben a PSA 2,5 ng/ml alatti. 4 és 10 ng/ml közötti PSA esetén 0,75 ng/ml/évnél magasabb



1. ÁBRA. A kék szalag jelképezi a prosztaták elleni küzdelmet



2. ÁBRA. November hónapban bajusz növesztésével hívhatjuk fel a figyelmet a prosztatákra



3. ÁBRA. Mozgással az életért, a rák ellen

érték esetén kell prosztatatarákra gondolnunk. A PSA duplázási ideje szintén segítségünkre lehet a prosztatatarák korai diagnosztikájában, 10 hónap alatti időintervallum tekinthető kórosnak. 40 és 50 év között javasolt az első PSA-vizsgálat. Amennyiben 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].

KLINIKAI VIZSGÁLATOK

Több klinikai vizsgálat foglalkozott a prosztatatarák szűrésének fontosságával. Ezek közül említést érdemel a European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) és a Prostate, Lung, Colorectal and Ovary (PLCO) vizsgálat [3, 4]. Az ERSPC 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 kontrollkarra. 4 évig követték őket RDV-vel és PSA-vizsgálattal. Kezdetben 4 ng/ml-es PSA-érték és gyanús prosztatatapintási lelet, majd perzisztensen 3 ng/ml-es érték felett prosztatabiopsziát végeztek. Az intervenciós karra 72 890 férfi került, közülük 5990 prosztatatarákos beteget találtak és 214-en hunytak el a betegség következtében. Ez 3,57%-os halálozást jelent. A kontrollkarra 89 353-an kerültek, 4307 daganatos beteg felfedezésére került sor és 326-an hunytak el. Ez 7,57%-os mortalitás.

A PLCO vizsgálatba 76 693 pácienszt vontak be 10 centrumból az Amerikai Egyesült Államokból, az intervenciós karra 38 343-at, a kontrollkarra 38 350-et. Hasonló kritériumok szerint vizsgálták őket, mint az ERSPC studyban. Az előbbi karon 2820, az utóbbin 2322 prosztatatarákos beteget fedeztek fel, 1,77%-os (50 beteg) és 1,9%-os (44 beteg) halálozás volt detektálható. A CAP vizsgálat (Cluster Randomised Trial of PSA Testing for Prostate Cancer) 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 utánkövetés során a szűrt csoportban 8054 (4,3%), míg a kontrollcsoportban 7853 (3,6%) esetben fedeztek fel prosztatatarákot. A halálozás mindkét karon 0,29%-os volt [5]. További hosszú távú követés igazolhatná a prosztatatarák szűrésének fontosságát.

A 2008-ban publikált osztrák Tirol vizsgálatban, amelybe 45 és 75 év közötti betegek kerültek, többek között a prosztatatarák korai felismerésének előnyeit is tanulmányozták. A tirolai 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 detektáltak daganatot. A szűrést követően

prosztatárakkal diagnosztizált betegek 80%-ánál lokalizált betegséget találtak. Ez a szám a PSA-szűrést 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 prosztatatarák-specifikus halálozás és az áttétes megbetegedések száma. A vizsgálat értékét növeli a Magyarországhoz való földrajzi közelség [6].

Született egy irodalmi áttekintés, mely magyar szerzők tollából származik. Ebben a prosztatatarák gazdasági terheit 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 \$) sokkal magasabbak, mint Európában (3171–5851 €). A NEAK 2011-es, a prosztatatarák finanszírozásáról szóló anyaga alapján Magyarországon az összes éves költség 2007-ben 10,56 milliárd Ft volt, 2010-ben pedig közel 12 milliárd Ft. Következtetésük alapján az európai trendeket figyelembe véve Magyarországon az új prosztatatarák-betegek számának növekedésére számíthatunk, ezért lenne fontos a prosztatatarák betegségterhének pontos megismerése, hogy szakmailag megalapozott egészségpolitikai és finanszírozási döntések születessenek, beleértve a szűrőprogramokat is [7].

Belga, holland és német kutatók létrehoztak egy kockázatalapú szűrési sémát a prosztatatarák korai felismerésére. A betegeket alacsony és magas rizikócsoportba sorolták az Európai Urológus Társaság irányelveinek megfelelően, figyelembe véve az életkort és családi halmozódást is. Az alacsony rizikójú betegeknek követést javasoltak, míg a magas rizikójú betegeknek kismencedei MRI-vizsgálatot. Ezen képkalkotó alapján PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) szerinti osztályozást követően a PI-RADS1-2 és 3-as betegek ismételt kockázatbesorolását tartották szükségesnek, a PIRADS 4-es és 5-ös betegek automatikusan a magas kockázati csoportba kerültek. A magas rizikócsoportba sorolt betegeknél szisztémás és/vagy célzott biopszia végzését javasolták [8].

MEGFONTOLÁSOK

A VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK ALAPJÁN

Az ismert vizsgálatok eredményét figyelembe véve hogyan tudnánk eredményesen szűrni a prosztatatarákot? A klinikailag nem szignifikáns elváltozások felfedezése túldiagnosztizáláshoz, túlkezeléshez vezethet [8]. A prosztatatarák 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 kezeléseknak, akár az antiandrogén terápiának, a műtétnek vagy a sugárterápiának is lehetnek veszélyei, szövődményei. A szűrés sok embert vonz, de potenciálisan kevesebben nyernek vele [10, 11].

Ugyanakkor hogyan tudnánk hatékonyabbá tenni a szűrést, elkerülni a túlkezeléseket? A PSA küszöbértéke 4 ng/ml-ben lett meghatározva. Ezen érték emelésével el lehetne kerülni a felesleges prosztatabiopsziákat? Ebben az esetben viszont féltő, hogy klinikailag szignifikáns prosztata daganatok felismerésére nem kerül sor. 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 gyulladása vagy megnagyobbodása esetén is megemelkedhet az értéke. A kismedencei mpMRI-vizsgálat segítségünkre lehet a prosztatarák korai felismerésében a PI-RADS osztályozás alkalmazásával.

A PSA helyett tudunk más, érzékenyebb markereket alkalmazni? A vizeletből vizsgált PCA3 és a vérből detektált proPSA alkalmasak lehetnek? A PCA3 teszt egy genetikai vizsgálat, 70-80%-os biztonsággal tudja előre jelezni a prosztatarákot. Sajnos a primer daganat felismerésére nem alkalmas, nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket. Negatív biopszia után emelkedő PSA-szint esetén lehet segítségünkre a mintavétel megismétlésének indikációjában, de ebben is hatékonyabbnak minősül a kismedencei mpMRI. A proPSA vizsgálatok három értékből – teljes PSA, szabad PSA és [-2]proPSA – úgynevezett phi (prostate health index) számolásával biztonsággal meg lehet jósolni, hogy az emelkedett érték mögött daganat vagy jóindulatú megnagyobbodás húzódik. 2015-ben írták le az IsoPSA-t, mely 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 prosztatabiopsziák számát. A SelectMDX egy mRNS-biomar-

ker vizeletből történő izolálását jelenti. A vizsgálat alapját az a tény adja, hogy a HOXC6 és DLX1 mRNS-szintje korrelál a prosztatarák előfordulásával. Ugyancsak 40-45%-kal csökkentheti a felesleges mintavételek számát [1]. A BARCODE1 pilot vizsgálatban nyálmintákból származó DNS extrakcióját végezték 130 germinális egy pontos nukleotidpolimorfizmust vizsgálva, melyeknek szerepe lehet a prosztatarák kialakulásában. 5000 beteg bevonását tervezik [12].

KÖVETKEZTETÉS

Az ezen cikkben említett főbb vizsgálatok alapján nem egyértelmű a prosztatarák szűrésének szerepe a jelenlegi ismereteink alapján. Az Európai Urológus Társaság irányelveiben megfogalmazottak szerint nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték szisztematikus szűrés kezdeményezésére, de korai, egyénre szabott ráksűrő eljárások kidolgozása megváltoztathatja ezt a véleményt [1]. Az ESMO iránymutatása ehhez nagyon hasonló, nem ajánlja a férfiak populációalapú PSA-szűrését a túldiagnosztizálás, túlkezelés miatt [13]. Az Amerikai Onkológus Társaság, az NCCN szerint meg kell találni az egyensúlyt a prosztatarák mortalitásának csökkentése és a kezelések okozta életminőség-romlás, mellékhatások között. Az individualizált szűrések fontosságára hívja fel a figyelmet [14]. Mindezek alapján összefoglalva elmondható, hogy népegészségügyi szempontból jelenleg nem ajánlott a prosztatarák szűrése. Mivel minden ráksűrő fő feladata, hogy a lehető legtöbb daganatos megbetegedést felismerjük, a jövőbe tekintve fontos lenne olyan szűrési módszerek kialakítása, amelyek nem befolyásolják a prosztatarák előfordulását, de a klinikailag szignifikáns daganatokat korai stádiumban kimutatják.

IRODALOM

1. <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
2. Káslér M, Ottó Sz, Kenessey I. A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. *Orv Hetil* 158:84–89, 2017
3. Schroder F, Roobol M. ERSPC and PLCO prostate cancer screening studies: what are the differences? *Eur Urol* 58:46–52, 2010
4. Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, et al. Screening for prostate cancer: a review of the ERSPC and PLCO trials. *Rev Urol* 11:127–133, 2009
5. 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. *Eur J Cancer* 46:3095–3101, 2010
6. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int* 101:809–816, 2008
7. Rencz F, Brodsky V, Varga P, et al. A prosztatarák gazdasági terhe nagy betegregiszterek alapján. *Orv Hetil* 155:509–520, 2014
8. Van Poppel H, Hogenhout R, Albers P, et al. A European model for an organised risk-stratified early detection programme for prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 4:731–739, 2021
9. Goldberg H. The future of prostate cancer screening is here, the 21st Annual Meeting of the Society of Urologic Oncology (SUO), 2020
10. 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* 362:k3519, 2018
11. Kramer B, Brown M, Prorok P, et al. Prostate cancer screening: what we know and what we need to know. *Ann Intern Med* 119:914–923, 1993
12. Benafif S, Kote-Jarai Z, Eeles R, et al. The BARCODE1 Pilot: a feasibility study of using germline single nucleotide polymorphisms to target prostate cancer screening. *BJU Int* 129:325–336, 2022
13. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31:1119–1134, 2020
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer Early Detection Version 1, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf