

# **A rosszindulatú daganatok epidemiológiája. A prosztata betegségei, különös tekintettel a prosztatákra. A prosztata specifikus antigén diagnosztikai jelentősége.**

**Dr. Salgó László**

Ny. főorvos, Szeged

A szerző ismerteti a prosztatát érintő betegségeket, és részletesen tárgyalja a prosztaták (PCa) kiemelkedő jelentőségét. Magyarország az Európai Unióban a rákhalálozás terén listavezető, ezért összefoglalva mutatja be a carcinomák általános és magyarországi epidemiológiai adatait. A XIX. század közepétől a PCa okozta morbiditás és mortalitás aránya számos országban jelentősen emelkedett. Az 1980-as években bevezetett prosztata specifikus antigén (PSA) meghatározás alapjaiban változtatta meg a PCa korai diagnosztikát és a terápia eredményességének értékelését, azonban rövid időn belül kimutatták, hogy a PSA specificitása elmarad a kívánatos szinttől, melynek magyarázataként megállapították, hogy ez a tumor marker prosztata szövet, de nem rák specifikus. A szerző részletesen ismerteti a PSA-ra vonatkozó alapvető ismereteket, így a diagnosztikai szerepét, a befolyásoló tényezőket, és a marker felhasználhatóságát. A diagnosztikai eredményesség javítása érdekében fejlesztettek ki új biomarkereket, illetve dolgozták ki a PSA származtatott paramétereit és a különböző matematikai formulákat. A PSA alapú rákszűrés bevezetése néhány országban jelentősen növelte a PCa incidenciát, csökkentette a PCa agresszív formáinak előfordulását, de erőteljesen fokozta a prosztata biopsziák számát.

A prosztata a férfiak belső nemi mirigyes szerve, mely a szeméremcsont mögött, a végbél előtt, közvetlenül a húgyhólyag teste és nyaka alatt, a hólyagnyak és a húgycső külső záróizma között helyezkedik el. Körülveszi a húgycső kezdeti szakaszát, ez az oka annak, hogy a lokális kompressziója vizelet elfolyási akadályt képez. Mirigyek, simaizom- és kötőszövet alkotja, külsőleg kötőszövetes tok veszi körül. Fiziológiailag a prosztata sejtek androgén dependensek, melyek stimulálják növekedésüket, és proliferációjukat. A prosztata epithel sejtekben a tesztoszteront az 5- $\alpha$  redukáz 5- $\alpha$ -dihidrotesztoszteronná (DHT) alakítja, melynek androgénszerű stimuláló hatása tízszer hatásosabb, mint a tesztoszteroné.

A humán prosztata a gesztációs időszak kb. 10. hetében indul fejlődésnek és a 16. hét végére mind a bazális, mind a prosztata specifikus antigént (PSA) termelő szekretoros és a neuroendokrin sejtek kifejlődnek. A fiatal férfiak prosztata méretei: nagysága  $20 \pm 6$  ml, tömege 10-15g (születéskor 1-2 g, 12 éves korban 4 g, míg 70 éves kor körül 30-60 g). A prosztata négy zónára osztható, megkülönböztethető perifériás, átmeneti (tranzicionális), centrális és elülső fibromuscularis rész; ezeknek eltérő a betegségek iránti fogékonysága, így a perifériás zónában fordul elő leggyakrabban (70-80%) a prosztaták (PCa), míg a benignus prosztata hipertrófia (BPH) főleg az átmeneti zónában alakul ki. A prosztata számos betegség „célpontja”, de a két legjelentősebb elváltozása a daganat és a gyulladás. A daganatos elváltozások két alapvető formája a jóindulatú BPH; és a malignus PCa. A PCa-k abszolút többsége – mintegy 95% – a mirigyállományból származó adenocarcinoma. A BPH hisztológiai diagnózist jelent, az elváltozást és az okozott tüneteket a rutin gyakorlatban szélesebb körben értelmezik és használják (alsó húgyúti traktus tünet együttes [LUTS] megnevezéssel) [257].

A prosztata szekréuma az ejakuláció során a húgycsőbe ürül, elkeveredve a heréből jövő spermiumokkal, valamint a két ondóhólyag tartalmával. A sperma mennyiségének kb. 20-25%-át alkotja a prosztata által termelt nedv, melynek jelentős szerepe van az urogenitális rendszer alsó részének antibakteriális védelmében. A prosztata nedvben levő cink a

legfontosabb prosztatavédő mikroelem, magas koncentrációja jelentős szerepet játszik a hormonális anyagcsere folyamatokban, így gátolja az 5- $\alpha$ -reduktázt; illetve a prolaktin termelés gátlásában van. Lekili és munkatársai [168] vizsgálata igazolta, hogy PCa-ban szignifikánsan alacsonyabb a szérumszint, mint BPH-ban (62,81  $\mu\text{g/ml}$  vs 93,53  $\mu\text{g/ml}$ ). A prosztata mirigy hámrétege három sejt típust tartalmaz: luminális, bazális és neuroendokrin sejteket. A húgy- és ivarszervek közül a humán prosztata tartalmazza a legtöbb neuroendokrin sejtet, melyek számos neuropeptidet termelnek [70]. Szerepük még nem teljesen tisztázott, de valószínűleg számos intracelluláris folyamatot indítanak el, és alapvető szerepet játszhatnak a prosztata normális működésében.

## 1. Benignus prosztata hipertrófia

A BPH az idősödő férfiak egyik leggyakoribb betegsége Magyarországon is [255]. A BPH a húgycsövet körülölelő prosztata belső állományának (kötőszövet-, simaizom- és mirigysejtek) sejtszaporulata, és a panaszokat a húgycső átmérőjének szűkülése, valamint a húgyhólyag irritációja okozza. A betegség nem csak szövetszaporodással jár, hanem bizonyos ideg- és izomfunkciók változásakor a prosztátán áthaladó húgycső és a hólyag találkozásánál lévő záróizom (trigonum) tökéletlen működése is jellemzi. A középkorú és az idősödő férfiaknál igen gyakori a BPH, pl. 50 éves kor után 25-50%-nál, míg a 80 évesek 75%-nál mutatható ki az elváltozás (mintegy 40-45%-nak okoz panaszokat) [27, 166, 255]. A betegség elsősorban az európai és a fehér bőrű amerikai férfiakat érinti, az afrikai népességben az előfordulása ritkább. A kóroki tényezők nem ismertek, de valószínűleg a férfi hormonok jelentős szerepet játszanak a kialakulásában. Jellemző tünet a vizeletürítéssel kapcsolatos nehézség és az irritatív panaszok. A prosztata térszerkezete miatt a húgycső szűkül, ezért a vizelet – főleg reggel – nehezen indul, a vizeletsugár meggyengül és szakaszossá válik, a hólyag teljes kiürítése akadályozott, gyakori a sürgető vizeleti inger és az éjszakai vizelet, az utócspepegés. A hólyagban pangó vizelet ugyanakkor táptalajul szolgálhat a húgyúti fertőzések és a hólyag kövesség kialakulásához, valamint a hólyagfali diverticulumok létrejöttéhez. A diagnosztika alapját a rektális digitális vizsgálat (RDV; ennek során a prosztata nagyságát, a felszínét, a két lebeny szimmetriáját, konzisztenciáját és érzékenységét érzékelik), és a szérumszint meghatározása jelenti. Stamey és munkatársai [291] szerint 1g BPH szövet 0,2 ng/ml-rel növeli a szérumszintet.

A diagnosztikához tartozik még a transzabdominális ultrahang vizsgálat és az uroflowmetria is.

## 2. Prosztatagyulladás

A prosztatagyulladás az 50 év alatti férfiak egyik leggyakoribb urológiai megbetegedése. Az urológiai panaszokkal jelentkező 18-65 év közötti férfiak több, mint 25%-ában fordul elő, és a férfi lakosság fele életében legalább egyszer megbetegszik [185, 255]. A prosztatagyulladás lehet: akut bakteriális, krónikus bakteriális, krónikus nem bakteriális stb. A kórokozók nem különböznek a szokásos vizeletfertőzést okozó mikrobáktól. A fertőzést okozók leggyakrabban a húgycső alsó szakaszán telepsznek meg, és különböző módon juthatnak el a prosztatába (a szexuális kontaktusnak van a legjelentősebb szerepe). A kórképre a változó intenzitású, különböző régiókra korlátozódó fájdalmak, illetve az alsó húgyúti vizeleti zavarok jellemzők. A prosztatagyulladás akkor tekinthető krónikusnak, ha a tünetek és a panaszok már legalább 3 hónapja fennállnak.

A prosztata váladékának besűrűsödése gyakran kövek kialakulásához vezethet, ezek körül is gyulladásos góccok keletkezhetnek.

## 3. Rosszindulatú daganatos elváltozás

A magyar lakosság egészségi állapota még ma is nagyon kedvezőtlen, és elmarad attól a szinttől, amit a hazai társadalmi/gazdasági fejlettség mértéke lehetővé tenné. A magyarországi daganatos megbetegedések és a halálozás tekintetében Európában nagyon rossz a

helyzetünk. E multifaktoriális betegség kialakulásában a genetikai tényezőkön kívül jelentős szerepe van a környezetnek, a nem megfelelő táplálkozásnak, a helytelen életmódnak, stb. [111, 137, 152, 250, 326]. A malignus megbetegedések a magyar lakosság össz halálozásának mintegy 25-30%-áért felelősek [156, 157, 158]. A carcinomák (a dolgozatban főleg ezt a daganattípust tárgyalom) egyik legjellemzőbb tulajdonsága a térben és időben történő folyamatos növekedés.

Daganatot biológiai, fizikai vagy kémiai tényezők bármelyike előidézhet, illetve befolyásolhat, így a dohányzás, a jelentős alkoholfogyasztás, a diétás anomáliák, a szabad gyökök, egyes vírusfertőzések [pl. HPV, EBV, HHV, HCV, CMV, stb.]), de a földrajzi elhelyezkedés és az elmaradott gazdasági helyzet is. Bizonyítottan rákkeltő anyagok: aflatoxin, benzol, benzidin, radon222, Rtg és  $\gamma$ -sugárzás, dohányfüst, kátrány, stb. [111]. Plummer és munkatársai [234] a 2012. év 14 millió új rákos esetét elemezték és 2,2 millió (15,4%) embernél egyértelműen fertőzések eredetét mutattak ki. A leggyakoribb kórokozó a Hp volt, majd a HPV (kiemelkedő a 16, 18, 31, 35, 39, 51-52, 56, 58-59 típus), a HBV, a HCV, az EBV, stb. Számos ételviszony ismert, mely csökkentheti a daganatok kialakulását, illetve tumor ellenes hatással is rendelkezhet, így a bőséges zöldség és gyümölcsfogyasztás (kiemelt szerepe van a fokhagymának, a paradicsomnak, a céklának, a káposztának), a vitaminok, a flavonoidok, stb. [61, 97, 146, 170, 248, 290].

### 3.1. A daganatos elváltozások megelőzésének lehetőségei

- Primer prevenció: a megfelelő életmód kialakítása, különös tekintettel a rák okozó „anyagok és étek” kerülése (dohányzás, mértéktelen alkoholizmus, túlzott napozás stb.).
- Szekunder prevenció (szűrés): elváltozások (pl. polipok), daganatok korai felfedezése.
- Harmadlagos megelőzés: a kezelés fő célja a tumor progressziójának megakadályozása.
- Negyedleges megelőzés: az életminőség romlásának megakadályozása.

### 3.2. A carcinomák incidenciája és mortalitása

2004-ben az EU 25 államában 2 886 800 új rákbeteget és 1 711 000 halálesetet regisztráltak [34]. Az új esetek sorrendje: tüdőrák (I. hely: 13,2%); CRC (II. hely: 13%) és emlőrák (III. hely: 12,8%); míg a halálozási sorrend: tüdőrák (I. helyen: 20%-kal); CRC (II. helyen: 11,9%-kal) és a gyomorrák (III. helyen: 8,1%-kal). 2008-ban világszerte 12,7 millió új esetet és 7,6 millió halálesetet okoztak a rosszindulatú daganatok. A fejlett és a kevésbé fejlett gazdasággal rendelkező országok rák incidenciáját és halálozását az 1. és a 2. táblázatban mutatjuk be [137].

#### 1. Táblázat:

*Fejlett és kevésbé fejlett gazdasággal rendelkező országok rák incidenciája a nemek (sorrendiség és számszerűség) vonatkozásában 2008. évben [137]*

Rák lokalizációja	Fejlett országok férfiak	Kevésbé fejlett országok férfiak	Fejlett országok nők	Kevésbé fejlett országok nők
PCa	I.: 648 400	VI.: 255 000		
Emlő			I.: 692 200	I.: 691 300
Tüdő	II.: 482 600	I.: 612 500	III.: 241 700	III.: 272 000
CRC	III.: 389 700	IV.: 274 000	II.: 337 700	V.: 232 400
Hólyag	IV.: 177 800	n.a.	n.a.	n.a.
Gyomor	V.: 173 700	II.: 466 900	V.: 102 000	IV.: 247 000
Vese	VI.: 111 100	n.a.	n.a.	n.a.
Máj	n.a.	III.: 440 700	n.a.	VI.: 186 000
Nyelőcső	n.a.	V.: 262 600	n.a.	n.a.
Méhnyak			n.a.	II.: 453 300
Méhtest			IV.: 142 200	n.a.
Petefészek			VI.: 100 300	n.a.
<b>Összes (bőr tumorok nélkül)</b>	<b>2 975 200</b>	<b>3 654 000</b>	<b>2 584 800</b>	<b>3 453 600</b>

Jelentős különbségek találhatóak a daganatok előfordulásában a földrajzi helyzet (PCa, CRC), a rasszok, a nemek alapján, valamint a szociális és gazdasági fejlettség alapján (bár a különbségek egyre szűkülnek).

### 2. Táblázat:

*Fejlett és kevésbé fejlett gazdasággal rendelkező országok rák halálózása a nemek (sorrendiség és számszerűség) vonatkozásában 2008. évben [137]*

Rák lokalizációja	Fejlett országok férfi halálózása	Kevésbé fejlett országok férfi halálózása	Fejlett országok női halálózása	Kevésbé fejlett országok női halálózása
PCa	III.: 136 200	VI.: 121 900		
Emlő			I.: 189 500	I.: 268 900
Tüdő	I.: 412 000	I.: 539 000	II.: 188 400	III.: 239 000
CRC	II.: 166 200	V.: 154 400	III.: 153 900	VI.: 232 400
Hólyag	IV.: 177 800	n.a.	n.a.	n.a.
Gyomor	V.: 110 900	III.: 353 500	V.: 70 800	IV.: 202 900
Máj	n.a.	II.: 402 900	n.a.	V.: 177 700
Nyelőcső	n.a.	IV.: 223 000	n.a.	n.a.
Méhnyak			n.a.	II.: 242 000
Méhtest			VI.: 64 500	n.a.
Petefészek			VI.: 100 300	n.a.
Hasnyálmirigy	VI.: 82 700		IV.: 79 100	n.a.
<b>Összesen (bőr tumorok nélkül)</b>	<b>1 528 200</b>	<b>2 697 500</b>	<b>1 223 200</b>	<b>2 122 600</b>

A GLOBOCAN 2012. évi statisztikája 14,1 millió új esetet (7,4 millió férfi és 6,7 millió nő) és 8,2 millió halálesetet tartalmazott [81]. A leggyakrabban azonosított rosszindulatú elváltozás a tüdőrák (13,0%), majd az emlőrák (11,9%), és a CRC (9,7%); míg a negyedik helyen a PCa volt (7,9%). A halálózási sorrend: tüdőrák (1,6 millió), májrák (745 ezer) és a gyomorrák (723 000 eset). A 2000-es évek körül a hazai daganathalálózás helyzete elkeserítő volt, hiszen 36 európai ország összesítésében a nemzetek kor standardizált halálózási rátája alapján a magyar férfiak az I., míg nőknél a II. helyen álltunk az össz-daganatos halálózási sorrendben [157, 158, 160, 220, 221, 223]. A magyarországi daganatos halálózási adatokat a KSH szolgáltatja, illetve az utóbbi években a gyakorisági adatokat már a Nemzeti Rákregiszter (NR) összegezi [143]. A magyarországi daganatos esetszám változása a XX. század második felében: 1948-ban 12 060 fő; 1960-ban 17 390 fő; 1970-ben 22 632 fő; 1980-ban 27 937 fő; 1990-ben 31 221 fő; 1999-ben 34 255 fő. Mintegy 50 év alatt az emelkedés mértéke 2,8-szoros [157]. A rákesetek 2001 és 2010 közötti lokalizációját és sorrendjét a 3. táblázat összegezi [158].

### 3. Táblázat:

*Magyarországon újonnan diagnosztizált leggyakoribb rosszindulatú daganatok száma és megoszlása 2001 és 2010 között [158]*

Sorrend és lokalizáció	2001	2002	2003	2004	2006	2008	2010
1. Tüdő	11 620	11 079	10 571	10 042	10 481	11 892	10 564
2. Bőr (melanománkívül) (C44)	9 555	9 751	9 593	9 923	11 080	12 011	11 319
3. CRC	8 947	8 712	8 658	8 841	9 022	9 424	9 545
4. Emlő	7 448	8 551	8 400	7 744	7 585	6 938	6 610
5. Ajak és szájüreg	3 894	3 771	3 628	3 815	3 686	n.a.	n.a.
6. PCa	2 839	3 102	4 396	4 031	3 774	3 790	3 635
7. Nyirok- és vérképzőrendszer	3 466	3 036	3 148	3 271	3 511	3 822	3 688

2013-ban 10 773 új tüdőrákot, 10 672 új CRC-t, 7 925 új emlőrákot és 4660 új PCa-t diagnosztizáltak.

A KSH [158] statisztikai adatainak elemzése alapján mutatjuk be 1999-2010 közötti daganatos halálozás alakulását (4. táblázat)

4. Táblázat:  
Magyarországi daganatos halálozási sorrend és esetszám 1999 és 2010 között [158]

Sorrend és lokalizáció	1999	2000	2001	2002	2003	2005	2010
I. Tüdő	7 883	7 824	7 902	7 939	8 201	7571	8 648
II. CRC	4 912	4 886	4 852	4 790	5 098	4 557	4 965
III. Emlő	2 387	2 356	2 342	2 270	2 349	2109	2 011
IV. Gyomor	2 306	2 310	2 166	2 114	2 035	1 722	1 626
V. Nyirok- és vérképzőrendszeri	1 997	1 895	1 936	1 934	1 847	1 695	1 725
VI. Ajak és szájüregi	1 618	1 531	1 737	1 717	1 760	1 567	n.a.
VII. Hasnyálmirigy	1 562	1 546	1 561	1 670	1 658	1 611	n.a.
VIII. PCa	1 387	1 413	1 372	1 292	1 308	1 077	1 209
IX. Máj	972	946	893	916	987	842	n.a.
X. Epehólyag és -utak	867	843	862	877	810	694	n.a.
XI. Húgyhólyag	795	815	842	804	848	559	n.a.
XII. Vese	851	838	805	743	787	n.a.	n.a.
XIII. Agy	712	723	756	723	682	n.a.	n.a.
XIV. Nyelőcső	723	722	675	675	705	695	n.a.
XV. Petefészek	637	652	617	612	679	612	675
XVI. Gége	650	586	595	602	573	n.a.	n.a.
XVII. Méhnyak	500	481	539	513	465	416	379
XVIII. Méhtest	520	496	465	528	426	375	386
XIX. Melanoma	315	314	325	328	330	n.a.	n.a.
<b>Összesen</b>	<b>33 821</b>	<b>33 280</b>	<b>33 318</b>	<b>33 013</b>	<b>33 530</b>	<b>31 615</b>	<b>32 460</b>

Kiemelendő a gyomorrák számának igen jelentős csökkenése, mely főleg a Hp rutinszerű kimutatásának és korszerű terápiájának lehet a következménye.

A halál oka statisztika értékelését és összehasonlíthatóságát nehezíti az a tény, hogy 2005. évtől a halál okát másképpen kell megállapítani az új Halottvizsgálati Bizonyítvány miatt (ez a program a legrégebben fennálló betegséget jelöli meg oki tényezőnek).

Az USA-ban évente ismertetik az aktuális tumor-statisztikát [9, 132, 135, 244, 280, 281, 285]. 2002-ben 1 284 900, (2011-ben 1 596 670) új rákos esetet diagnosztizáltak és 555 500 (2011-ben 571 950) fő halt meg daganatos betegségben [132, 244]. Siegel és munkatársai [281] a 2017. év adatait összegzi, mely szerint az USA-ban 1 688 780 új daganatos beteget (854 630 nő és 836 150 férfi [az első helyen a PCa 19%-kal állt]) diagnosztizáltak, és 600 920 fő (318 420 férfi és 282 500 nő) halt meg. Siegel és munkatársai [279, 281] összesítették 1975 és 2007 között a rákos esetek alakulását. A férfiak tumor incidenciájának kiemelkedő csúcsát a PCa-os esetek jelentették 1991-1992-ben (1975-ben 95/100 000 fő értékről 240/100 000 főre emelkedett, majd a 2000-es évek elején 160-180/100 ezer fő körül alakult). Nőknél nem találtak ilyen mérvű növekedést, hiszen az emlőrák adta a legtöbb új rákos esetet már 1975-ben is (105/100 000 lakos), míg 2007-re ez a szám 120/100 000 főre szaporodott. Az USA 1990-2017 közötti rákstatisztikáját az 5. táblázatban mutatjuk be [9, 132, 133, 135, 136, 244, 280, 281, 285].

5. Táblázat:

USA rákstatistika [9, 132, 133, 135, 136, 244, 280, 281, 285]

Idő (év)	Új esetek száma (n)	Meghaltak száma (n)
1990	1 040 000	510 000
1995	1 252 000	547 000
2000	1 220 100	552 200
2004	1 368 030	563 700
2008	1 437 180	565 650
2012	1 638 910	577 190
2016	1 685 210	595 690
2017	1 688 780	600 920

Az USA-ban 1995 és 2003 között évente 0,3%-kal nőtt a női tumorok incidenciája, míg mindkét nem esetében, az életkorhoz viszonyított halálozás 13,6%-kal csökkent (az abszolút számok emelkedő tendenciájúak). Az életkor és a malignus daganatok összefüggése egy

nagyon lényeges szempont. Általánosságban elmondható, hogy a daganatos betegségek zöme az ötödik-hatodik évtized után jelentkezik.

A magyarországi rosszindulatú megbetegedések 2002. évi gyakoriságát és megoszlását mutatjuk be életkor és nemek szerinti megoszlásban a 6. táblázatban [157, 158].

6. Táblázat:

Magyarországi malignus tumorok 2002. évi megoszlása életkor és nemek szerint [157, 158]

Életkor (év)	Férfiak			Nők		
	népesség hazai létszáma	évi új eset	/10 000 fő	népesség hazai létszáma	évi új eset	/10 000 fő
0 – 14	836 827	176	2,1	796 861	161	2,0
15 – 39	1 822 275	1 650	9,1	1 763 761	2 109	12,0
40 – 59	1 345 532	11 898	88,4	1 465 521	11 778	80,4
≥ 60	813 822	25 274	311,0	1 297 763	24 392	188,1

Az adatokból egyértelműen kitűnik, hogy a 60 év feletti korosztály a legveszélyeztetettebb, ebben az életkorban fordul elő a legtöbb daganat (ez világszerte hasonló [229]).

A leggyakoribb tumorok 2010. évi hazai előfordulását és az életkorról való összefüggését mutatjuk be a 7. táblázatban [158].

7. Táblázat:

PCa, emlőrák, méhnyakrák, CRC és tüdő+hörgőrák új esetszáma az életkorok szerinti megoszlásban [158]

Életkor (év)	PCa	Emlőrák	Méhnyakrák	CRC	Tüdő+hörgőrák
20 – 24	3	6	7	16	9
25 – 34	7	124	66	73	45
35 – 44	6	533	172	215	227
45 – 54	115	1 197	217	754	1 440
55 – 64	801	1 952	246	2 265	3 644
65 – 74	1 458	1 581	121	3 017	3 009
≥ 75	1 268	1 415	121	3 240	2 120
<b>Összesen</b>	<b>3 658</b>	<b>6 808</b>	<b>950</b>	<b>9 580</b>	<b>10 494</b>

Külön ki kell emelni a hölgyek rákos megbetegedése egyre fiatalabb korban is előfordul, mely komoly figyelmeztető tényező a 20-40 évesek számára. Ez is alátámasztja a szűrésen való megjelenés fontosságát.

**Tumormarkerek**

A daganatos elváltozások abszolút többségének kezdetén hiányoznak a tünetek, ezért kerestek már régóta olyan biológia anyagokat, melyek változása (mennyiségi és/vagy minőségi) segíti a

korai diagnosztikát, a tumor minél korábbi kimutatását. Ezek a tumor markerek, mely molekulákat elsődlegesen a daganatsejtek expresszálják, és jelzik az egészséges és kóros sejtek közti biokémiai és/vagy molekuláris biológiai különbséget [77, 190, 222, 306]. Az értékelést megnehezíti, hogy nem csak a tumoros elváltozás során emelkedik a szintjük, hanem egyéb folyamatokban is, pl. gyulladásban, nekrozisban. Szinte egyikük sem rendelkezik az elváltozás specificitásával, de jellemző tulajdonságaikat növelni lehet, ha a markert a szérum mellett a kérdéses szövetből is ki lehet mutatni, vagy különböző markerek kombinációit használják. Az FDA az alábbi tumormarkerek meghatározását javasolta a második évezred első éveiben a daganatok korai diagnosztikájára: PSA, CA 125; AFP [190].

Magyarországon végzett tumormarker vizsgálati szám és a leggyakrabban meghatározottak alakulása 1998 és 2006 között:

- 1998-ban: 226 412 (CEA: 48 504; CA 125: 12 610; AFP: 23 694; CA 15-3: 16 889)
- 1999-ben: 234 477 (CEA: 53 808; CA 125: 14 411; AFP: 24 010; CA 15-3: 18 923)
- 2000-ben: 296 598 (CEA: 66 636; CA 125: 18 903; AFP: 30 059; CA 15-3: 24 301)
- 2001-ben: 379 792 (CEA: 89 938; CA 125: 27 816; AFP: 33 845; CA 15-3: 33 161)
- 2002-ben: 525 491 (CEA: 108 072; CA 125: 38 665; AFP: 40 051; CA 15-3: 44 171)
- 2006-ban: 905 922 (CEA: 193 103; CA 125: 71 980; AFP: 71 350; CA 15-3: 83 788)

#### 4. prosztaták

A PCa a férfiak egyik leggyakoribb daganata (a legrégebbi esetet egy kb. 2700 éve élt szkíta uralkodónál találták), amely zömmel a 60 év feletti férfiakat veszélyezteti. A PCa diagnózisának felállítása átlagosan a férfiak 67. életévében kerül sor, míg az általa okozott halálesetek zöme 81 éves korban következik be [120].

A PCa diagnózisának felállítása és az általa okozott halálozás életkor szerinti megoszlását mutatja be az USA-ban 2001-2005 közötti időszakban a 8. táblázat [37].

##### 8. Táblázat:

*PCa diagnózisa és halálozása életkorok szerint [37]*

Életkor (év)	PCa diagnózisa (%)	PCa halálozása (%)
35 – 44	0,6	0,1
45 – 54	8,6	1,4
55 – 64	28,0	6,9
65 – 74	36,1	20,4
75 – 84	22,0	41,5
≥ 85	4,7	29,7

A PCa diagnózisának döntő többségét a 60-75 év közötti férfiaknál találták, majd az életkorral meredeken csökkent. A PCa okozta halálozás zöme 10-20 évvel később következik be.

#### A PCa klinikai formái

- a. preklinikai forma: – latens PCa (csak a boncolás során derül ki a tumor jelenléte),  
– incidentalis PCa (prosztata hiperplázia miatti műtéti anyag feldolgozása során véletlen leletként mutatják ki a daganatsejteket);
- b. okkult forma (klinikailag néma, csak áttétek formájában kerül kimutatásra);
- c. klinikai forma (klinikailag és/vagy szövettanilag is kimutatható a tumor).

A tumor az esetek mintegy 80-90%-ában a prosztata perifériás zóna mirigyhámsejtjeiből indul ki. A centrális részből kiinduló tumorok szövettanilag általában kevésbé változatosak, differenciáltabbak, és általában jobb prognózisúak, mint a perifériás forma. A prosztata daganat növekedése során elér ve annak tokját, beszűri, majd áttöri azt, és a periprostatikus, valamint a környező szervekre terjed. A daganat regionális terjedése során áttétet okozhat a közeli, esetleg távolabbi nyirokcsomókban, illetve egyes szervekben (pl. csontokban, májban, stb.).

## PCa incidencia és halálozás

A PCa a világ fejlett országainak zömében, így hazánkban is, a férfiak egyik kiemelkedő népegészségügyi problémája, a rákos megbetegedések egyik leggyakoribb – második-ötödik – oka [105, 106, 249, 271]. Európában a férfiak összes daganatos megbetegedésének 22,8%-áért, míg a halálozásuk 9,6%-áért felelős [80]. 16,48% annak a valószínűsége, hogy egy férfinak élete során PCa-t diag nosztizáljanak. Az USA-ban a nem bőr eredetű daganatok közül ez a leggyakrabban diagnosztizált elváltozás, s a teljes élettartamot tekintve az előfordulási kockázata 15,9%, míg a halálozásé 2,8% [201]. Boncoláskor a 40 évesek 3-43%-ánál; a 60 évesek 14-70%-ánál és a 70 évesek 31-83%-ánál volt kimutatható a PCa [37]. A PCa jelenlétét alapvetően a 60 év feletti férfiaknál diagnosztizálják, de már 50 év alatt is egyre gyakoribb, s ezek az esetek agresszívebbek, kevésbé differenciáltak és a beteg túlélése is rosszabb [191].

Postma és Schröder [236] adatai szerint a PCa incidencia a legmagasabb az USA-ban 140,8/100 ezer férfi; míg a legalacsonyabb Kínában 1,5/100ezer férfi. A PCa halálozás 100 000 férfire vonatkoztatva a legmagasabb a Karib-tengeri Közösségben, majd É-Európában 36,3 és Ny-Európában 34,3; míg a legalacsonyabb Kínában 0,9; (világviszonylatban 100.000 férfire vonatkoztatva a PCa incidencia 17,8; míg a halálozása 6,7). Center és munkatársai [54] összeállítása szerint a PCa incidenciák közötti különbség világszerte huszonnégyszeres, a sorrend: Ausztrália/Új-Zéland > Ny-Európa > É-Amerika > a Karib-tengeri Közösségben; míg a legalacsonyabb D- és Közép-Ázsia > É-Afrika és Kelet-Ázsia.

2002-ben a PCa korszpecifikus új eseteinek és halálozásainak adatait 100 000 férfire vonatkoztatva az alábbi sorrendet állították fel [132]:

- a. incidencia: É-Amerika (119,9); Ausztrália/Új-Zéland (79,9); Ny-Európa (61,6); É-Európa (57,4); Karib-térség (52,4); D-Amerika (47,0); D-Afrika (40,6); D-Európa (35,6); Közép- Amerika (30,6); Közép-Afrika (24,5);...Japán(12,6);... Kína (1,6)
- b. halálozás: Karib-térség (28,0); D-Afrika (22,4); Közép-Afrika (21,1); É-Európa (19,7); Ausztrália/Új-Zéland (18,1); D-Amerika (18,0); Ny-Európa (17,5); Ny-Afrika (16,0); É- Amerika (15,8); Közép-Amerika (15,6); D-Európa (13,2);...Japán (5,7);.. Kína (1,0)

Shibata és munkatársai [278] vizsgálatai szerint Japánban a PCa előfordulása és halálozása relatíve alacsony értékű, de az USA-ban élő vagy oda kivándorolt japán férfiak körében már jelentősen emelkedik a tendenciája.

A PCa incidenciája és mortalitása életkortól, földrajzi elhelyezkedéstől, etnikumtól, stb. függően jelentős különbséget mutat [100, 117, 237, 337]. Általánosságban kijelenthető, hogy az elmúlt 15-20 évben a PCa okozta halálozás csökkent az USA-ban és számos európai országban, míg Ázsiában (főleg D-Koreában), a Kelet-Európai államokban, valamint Trinidad és Tobagoban emelkedett [2, 91, 177, 240]. Siller és munkatársai [282] vizsgálatai szerint a XX. század utolsó évtizedében a PCa halálozás minden európai országban emelkedett, de különböző mértékben, pl. hazánkban 100 000 főre vonatkoztatva 2,5-szeresére; míg a többiekben kb. 50%-kal, illetve az USA-ban 1991 és 2005 között az 50-84 éves férfiak körében 42%-kal csökkent (103/100 000-ről 60/100 000 főre) az 1987 évben bevezetett PSA szűrés eredményeként. Az USA-ban végzett két nagy adatbázisú vizsgálat (CPDR és CaPSURE) összehasonlította az 1989/1990 év szűrés eredményeket a 2001/2002 évivel: kis kockázatú PCa-t diagnosztizáltak 1989/1990-ben 31%-ban, míg 12 évvel később 47%-ban; 41%-ban mutattak ki nagy kockázatú PCa-t 1989/1990-ben, míg 12 év után 15%-ban; előrehaladt folyamatú daganatot diagnosztizáltak 1989/1990-ben 19,2%-ban, míg 2001/2002-ben 3,3%-ban, és az áttétes esetszám (100 000 főre) 1989/1990-ben 20,1% volt, majd 12 évvel később már csak 7,0% [60]. Welch és Albertsen [340] összeállításában a 2005. évi PCa-s adatokat vetették össze az 1986-os értékekkel, különböző életkorban. A legjelentősebb emelkedést (relatív incidencia) az 50 év alatti populációnál mutatták ki (7,23-szoros volt).



2012-ben az USA-ban 241 740 új PCa-t diagnosztizáltak (ez az összes új rákeset 29%-a), és 28 170 fő halt meg (a tumor okozta összes eset 9%-a) ebben a ráktípusban (1993-ban 165 000 új esetet és 35 000 halottat regisztráltak); 2015-ban 220 800 új esetet mutattak ki, és 27 540-en haltak meg; míg 2017-ben 161 360 új esetet jelentettek be (ez az összes új rákos eset 19%-a), és 26 730 fő halálát (az összes daganatos beteg 8%-a) okozta [46, 114, 279, 280, 281]. Előrejelzések szerint 2030-ban világszerte már 1,7 millió új PCa-s beteg és fél millió haláleset várható (WHO).

Brawley [38] vizsgálta az USA lakosságának etnikum szerinti PCa incidenciáját és halálozását 2003 és 2007 között: az afro-amerikai férfiaknál találta legmagasabbnak az incidenciát (233,8/100 000 férfi) és a halálozást (54,2/100 000 férfi). Az etnikai különbségek a PCa incidencia tekintetében az USA-ban (2013-ban): afro-amerikaiak 229/100 000 férfi; fehér bőrű lakosság 141/100 000 férfi; spanyol ajkúak 125/100 000 fő; amerikai indiánok 99/100 000 és ázsiai származásúak 77/100 000 [100]. Preston és munkatársai [237] szerint az afro-amerikai férfiaknak nem csak a szérum PSA szintjük magasabb, de a PCa súlyossági foka is általában jelentősebb, mint a fehér bőrű amerikai férfiaké.

A hazai irodalom is részletesen foglalkozik a magyarországi PCa előfordulásával és halálozásával [14, 26, 69, 255, 266, 288, 313]. A statisztikai adatok szerint a PCa incidencia a férfi malignus daganatos elváltozások harmadik, míg a halálozás szempontjából a negyedik helyén állt a XXI. század elején [80, 245]. Magyarországon 2012-ben 4 034 új esetet regisztráltak és 1 280 fő halt meg.

#### 9. Táblázat:

*A PCa magyarországi incidenciája és mortalitása 2001-2009 között 100 000 férfire vonatkoztatva [158]*

Évek	P PCa incidencia (/100 000 fő)	P PCa mortalitás (/100 000 fő)
2001	57,23	28,28
2002	61,89	26,72
2003	80,18	27,15
2004	70,11	26,54
2005	76,49	22,47
2006	78,49	24,67
2007	68,95	24,32
2008	79,47	24,87
2009	76,53	25,05

Magyarországon a 2000-es években a PCa incidencia enyhe emelkedést mutatott, míg az évtized második felében a halálozási arány is nőtt.

#### 10. Táblázat:

*PCa életkori előfordulása Magyarországon 2001 és 2014 között (KSH Statisztikai Évkönyv és Rákregiszter)*

Év	Életkor (év)							Összes
	< 25	25– 34	35– 44	45– 54	55– 64	65– 74	≥ 75	
2001	2	8	7	103	464	1 081	1 174	2 839
2002	3	2	14	163	719	1 070	1 294	3 102
2003	4	8	11	341	925	1 555	1 552	4 396
2004	2	7	11	211	882	1 493	1 425	4 031
2005	1	3	20	210	928	1 457	1 408	4 027
2006	0	6	15	167	854	1 401	1 330	3 773
2007	1	5	10	99	644	1 124	1 133	3 016
2008	0	6	9	124	740	1 329	1 363	3 571
2009	0	4	4	119	822	1 354	1 238	3 541
2010	3	7	6	115	801	1 458	1 268	3 658
2011	0	1	12	96	864	1 707	1 521	4 201
2012	0	1	5	107	869	1 589	1 463	4 034
2013	1	1	6	116	967	1 923	1 646	4 660
2014	0	0	10	108	920	1 953	1 585	4 576

Figyelmet érdemlő tény, hogy kb. 2005-ig a 75 éven felülieknél diagnosztizálták a legtöbb rákot, melynek oka abban is keresendő, hogy a szérumban PSA meghatározása nem rutinszerű, sőt... (háziorvosi kérést nem finanszírozza az OEP), a férfiak ritkábban fordulnak orvoshoz, stb.

Bár a PCa az egyik leggyakoribb férfi rák típus, az okozott halálozás mintegy 12%-os [260]. Murphy és munkatársai [202] szerint a 2003-ban született amerikai fiúknak 15%-os az „esélyük” van, hogy életük során PCa-ban megbetegedjenek és 2%-uk halálát várhatóan ez a daganat okozza.

### Kockázati tényezők

A PCa kockázati tényezői [24, 32, 41, 50, 99, 114, 126, 134, 237, 254, 262, 307, 312, 347, 348]; életkor: 50 év alatt ritka az előfordulása, míg 70 év felett történik a legtöbb haláleset; pozitív családi anamnézis: 2,0-3,5-szor magasabb a betegség kialakulásának a kockázata, ha az apának PCa-ja volt; etnikai hovatartozás: a fekete bőrű népességben (afro-amerikai rassz) diagnosztizálható a legmagasabb előfordulás, míg az ázsiaiak esetében a legalacsonyabb a daganat kialakulásának az esélye. A genetikai tényezők szerepe is jelentős, pl. HPC-1, 1q24-25 (akár 20-30 év után válik a tumor klinikailag kimutathatóvá, legalább 5-10 mutáció szükséges ahhoz, hogy megjeleníthető rák alakuljon ki). Egyes gének esetében felmerült, hogy abnormis működésük, vagy mutációjuk szerepet játszik különböző ráktípusok kialakulásában, pl. a BRCA1 és a BRCA2 gén mutációja jelentős kockázati tényező a petefészekrák és az emlőrák kialakulásában, de szerepük van a PCa létrejöttében is [140]. A környezeti tényezők szerepe is valószínűsíthető, de még nem kellően bizonyítottak; hormonális változások/eltérések, pl. a magas androgén koncentráció (az eunuchoknál nem alakul ki PCa, az afro-amerikaiak tesztoszteron szintje kb. 15 %-kal meghaladja a fehér bőrűekét, és a prosztatata méretük is jelentősen nagyobb; a japán férfiak  $5\alpha$ -reduktáz aktivitása alacsonyabb az amerikai fehér bőrű férfiakhoz képest) hatása is jelentős; a földrajzi elhelyezkedés (pl. az USA-n belül is 10-30%-os eltérést mutat: É felől D-re haladva csökkenő tendenciájú) is befolyásolja a PCa incidenciát; stb. A D-vitamin hiány valószínűen rizikótényező [93, 121, 208], és összefüggést mutat az agresszívebb (Gleason score  $\geq 7$ ) tumorral [94], de újabban már kételkedő vélemények is megjelentek az irodalomban [203]. Leitzmann és munkatársai [167] szerint a szexuális aktivitásnak (ejakulációs frekvencia) nincs hatása a PCa kialakulására. Közismert tény, hogy a dohányzásnak jelentős szerepe van a daganatok létrejöttében (pl. tüdőrák, hólyagrák), de a PCa kialakulásában direkt összefüggést nem igazoltak [251]. A szelén sokrétű szerepét (pl. antioxidáns) számos szerző kiemeli a PCa prevenciójában és a terápiában is [40, 56, 59, 149, 285, 335]. Rizikócsökkentőnek tartják a szelén mellett, az E-vitamint, a hüvelyeseket, stb.; míg a magas Ca (>2000 mg/nap) bevitelnek inkább rizikófaktorról számoltak be [96, 170, 175]. Key és munkatársai [146] megállapítása szerint az étkezésnek és az ételeknek is jelentős hatása van a PCa-ra; a likopen és az  $\alpha$ -tokoferol szintek fordítottan arányosak az agresszív PCa-val, míg a retinollal pozitív a kapcsolat. Dagnelie és munkatársai [61] 41 tanulmány elemzése alapján azt a következtetést vonta le, hogy nem egyértelmű a táplálék szerepe a PCa kialakulásában. Chao és munkatársai [57] szerint a vörösbarnak (polifenolok, rezveratrol, stb.) nincs hatása a PCa kialakulására. Főleg az elmúlt évtizedben került az érdeklődés előterébe az elhízás és a PCa közötti kapcsolat [90, 98, 125, 239]. Ma az általános vélemény az, hogy a >25 kg/m<sup>2</sup> BMI (testtömeg-index) érték (túlsúly/elhízás) és a PCa (valamint a PSA érték is) fordítottan aránylik egymáshoz [83]. Negrón és munkatársai [210] szerint a magasabb BMI mellett gyakoribb a PCa okozta metasztatikus elváltozás kialakulása. Engeland és munkatársai [78] 950 ezer norvég férfi BMI-jét és testmagasságát viszonyították a PCa előfordulásához, megállapításaik szerint 180 cm feletti és az 50-59 évesek obezitása enyhén pozitív összefüggést mutatott a daganattal. A DM – főleg a 2TDM – számos tumorfeleségnek rizikó faktora (pl. hasnyálmirigy, máj, endometrium rák, veserák, CRC, stb.), de a PCa-nak nem, sőt fordított összefüggésről is beszámoltak [142]. Loeb és munkatársai [179] vizsgálata szerint a sztatinok csökkentik a se PSA szintet, sőt a PCa

kiterjedését is redukálják. Markt és munkatársai [188] nem találtak jelentős összefüggést a vércsoport és a PCa (főleg az agresszív formája) között.

## PCa diagnosztika

A PCa diagnosztikában ez első jelentősebb eredményt az 1905-ben bevezetett RDV jelentette. Ezt követően 1936-ban a savas foszfatáz (ACP), majd 1948-ban a prosztaticus savanyú foszfatáz (PSAP) meghatározás segítette a diagnosztikát. A PCa diagnosztikában a valódi „forradalmi változást” a 80-as években bevezetett szérums PSA meghatározás jelentette [334, 340]. A kezdeti nagy lelkesedés rövidesen megváltozott, és az értékelés nehézségei, bizonytalanságai is előtérbe kerültek, így egyértelművé vált, hogy az optimális értéktől elmarad a PSA specificitása és szenzitivitása, illetve a módszer szerv specifikus, de nem rák specifikus.

Ma a legelfogadottabb nemzetközi és magyar diagnosztikai kritériumok szerint a PCa kimutatásának három meghatározó eleme van, ezek: az RDV, a szérums PSA koncentráció meghatározás és a transzrektális ultrahang vizsgálat (TRUV) [145].

A szérums PSA referencia értéke: 0,0-4,0 ng/ml. Azonban ebben a tartományban is jelentős számban fordul elő PCa; így a 0,0-0,5 ng/ml sávban 6,6%-ban; 0,6-1,0 ng/ml PSA értéknél 10,1%-ban; 1,1-2,2 ng/ml marker koncentrációnál 17,0%-ban; 2,1-3,0 ng/ml szintnél 23,9%-ban és a 3,1-4,0 ng/ml PSA értéknél 26,9%-ban [324]. Gilbert és munkatársai [95] 36.316 db biopsziás eset retrospektív elemzése szerint a 2,0 ng/ml PSA érték alatti esetek 18,67%-ában található PCa, míg a 2,5-4,0 ng/ml értékű PSA esetek 27,48%-ában, és a 4,1-10,0 ng/ml szintűek 30,08%-ában mutattak ki PCa-t.

A PCa diagnosztika egyik legnagyobb nehézségét a szürke zónába eső szérums PSA (4,0-10,0 ng/ml) értékű férfiak jelentik, mert ezekben az esetekben kötelező elvégezni a prosztata túbiopsziát (hisztológiai verifikáció), mely az esetek 25-35%-ában negatív eredményt ad [26, 31, 95]. A biopszia során mindkét lebenyből legalább 6-6 minta vétele javasolt, de a negatív biopsziás eredmény sem zárja ki egyértelműen a daganatot, így a beteg gondos követése, és szükség esetén ismételt mintavétel szükséges. Feltétlenül meg kell említeni, hogy a biopsziának (melyet antibiotikus védelemben és altatásban végzik) is vannak mellékhatásai, következményei: néhány százalékban hematospermia, vérzés, láz, proszstatitis, stb. alakulhat ki.

Egyes szerzők vizsgálták a szérums tesztoszteron koncentráció alakulását PCa-ban és BPH-ban. Gurbuz és munkatársai [113] szerint BPH-ban szignifikánsan emelkedett tesztoszteron szintet ( $4,13 \pm 1,52$  ng/ml) vs. PCa-ban ( $3,32 \pm 1,0$  ng/ml), és ugyancsak jelentősen magasabb tesztoszteron/PSA koncentrációt ( $0,74 \pm 0,38$ ) vs. PCa-ban ( $0,55 \pm 0,28$ ) mértek. Ugyanakkor Orakwe és munkatársai [218] szerint nincs szignifikáns különbség a se tesztoszteron koncentráció alapján a BPH-s és a PCa-s betegek értékei között, illetve nem találtak különbséget PCa-ban a Gleason score szerint. Gupta és munkatársai [112] vizsgálata bebizonyította, hogy a japán férfiak prosztatájának szövettani szerkezete eltér a fehér bőrűekétől, több a glanduláris és kevesebb a sztrómális komponens (ez az egyik magyarázata annak, hogy BPH-ban 1 E prosztata szövetre vetítve a japán férfiak több PSA-t bocsátanak ki) tartalmaz. A japán PCa-sok 44%-ának a se PSA értéke  $<4$  ng/ml.

A PCa elfajulás fokát (grade) Gleason [101] szerint jellemzik (öt mintázatot különítenek el), amely 2x 0-5 (0-10) számérték között osztályozza a daganatos gócok szöveti szerkezetet, attól függően, hogy mennyiben térnek el a prosztata normális mirigy sejtjeitől. (Gleason score = a szövettani vizsgálat során meghatározzák a legnagyobb területet meghatározó sejtek elfajulási fokát, majd a második legrepresentatívabb sejtípust, így határoznak meg egy pontszámot, mely korrelál a patológiai képpel, lényeges prognosztikai tényező, jelentősen meghatározza a terápiát és a beteg sorsát is) [31, 101]. Ki kell azonban említeni, hogy a Gleason-pontszám jelentősen függ a biopsziás minta minőségétől, megfelelőségétől (sokszor nem sikerül tökéletesen a tumorból nyerni a mintát, az értékelő vizsgáló gyakorlata jelentősen befolyásolja), stb. (A minták reprodukálhatósági egyezése általában „mérésékelt” értékű – alul vagy túlértékelt –, alapvetően befolyásolja a tumor differenciáltsága [31]). Albertsen és munkatársai [6] a Gleason score és a halálozás között az alábbi összefüggést tartják jellemzőnek: Gleason fok: 2-4, akkor a PCa

halálózása 4-7% (ez jól differenciált tumort jellemez); Gleason fok 5 és 6 esetében a specifikus halálózás 6-30% (mérsékelt differenciált daganat); míg ha a Gleason score  $\geq 7$ , akkor a PCa mortalitás már 42-87% (gyengén differenciált, agresszív daganat).

### PCa terápia

A kezelési eljárások megválasztását a staging, a grading, a beteg általános állapotának és a társuló betegségek figyelembevételével kell végezni. A terápiás paletta jelentősen fejlődött az elmúlt évtizedekben, de meg kell említeni, hogy a kezeléssel kapcsolatos szakmai véleménykülönbségek is igen nagyok [316]. A PCa standard kezelése lokalizált tumor esetben műtét vagy sugárkezelés, melyek a gyógyszeres kezeléssel kombinálva lokálisan kiterjedt esetben is megkísérelhetők. A nagyfokban lokálisan kiterjedt vagy áttétes betegség kezelése gyógyszeres (ebben a stádiumban a betegek daganatmentessé nem tehetők, a kezelés célja palliatív, a betegség krónikus formában tartása, vagyis az élet hosszabbítása, megfelelő életminőség mellett). A nem specifikus terápiába tartozik a fizikai aktivitás fokozása, mely csökkenti a progressziót.

### A PCa terápiás lehetőségek [7, 62, 64, 124, 161, 186, 193, 224, 254, 259]:

- a. *Effektív kezelés nélkül:* „wait and see = várj és figyelj” (szoros megfigyelés); „active surveillance” = fokozott felügyelet (a betegek rendszeres időközönként előre meghatározott vizsgálatokon vesznek részt).
- b. *Kuratív kezelés:* prosztatektómia: TUR (transzuretrális reszekció, ennek során a prosztata szövetet a húgycsövön keresztül távolítják el); sebészi kasztráció (radikális prosztatektómia, a herék és mellékherék eltávolítását jelenti, a here eredetű androgénforrások eltávolításával igen alacsony tesztoszteron szint érhető el); a mai modern daganatsebészet újabb lehetősége, a robotsebészetet, a modern da Vinci Sci telerobot [310]; sugárkezelés, mely lehet primer, posztoperatív és palliatív kezelés; brachyterápia; az első hazai eredményeiről Ágoston és munkatársai [12] számoltak be (az eljárásnak az a lényege, hogy alacsony sugárforrást ültetnek be véglegesen a daganatba, s így próbálják elpusztítani a kóros sejteket).
- c. *Palliatív kezelés:* gyógyszeres kezelés (a hormonterápia célja a tesztoszteron kasztrációs szintre történő csökkentése és/vagy a DHT receptorhoz való kötődésének megakadályozása); total androgénblokáád (az antiandrogént kombinálják sebészi vagy kémiai kasztrációval); kemoterápia (citosztatikum + ösztrogén); definitív sugárkezelés.

### A PCa áttétképzése

Az előrehaladott PCa (és az emlőrák) a véráram útján a csontokba és a vizszerális szervekbe adhat áttétet (85-90%-ban a csontokba). A csont metasztatizisok dominálónan osteoblast típusúak, lokalizáció szerinti gyakoriság: os ileum (83%)> os ischium (78%)> lumboszakrális gerinc (71%)> torakális gerinc (60%)> bordák (53%)> femur (48%), stb. [323]. A csont metasztatikus esetek bisphosponát kezelésének célja elsődlegesen a fájdalomcsillapítás, a fokozott resorptio és a csontszerkezet megváltozásának csökkentése (törések megakadályozása), az élethossz növelése mellett az életminőség lehetőség szerinti megtartása [72, 92, 263]. A bisphosponátok gátolják az osteoclast mediálta csontfelszívódást, csökkentik a hiperkalcémiát, fokozzák az apoptózist, s közvetlenül hatnak a tumor sejtekre. Közvetlen (apoptózis indukció, endothel proliferáció gátlás, a daganatsejt csontmatrixhoz történő adhézio gátlása, stb.) hatásuk mellett közvetett (citikineken keresztül) hatással is rendelkeznek [207, 263].

A PCa-s betegek monitorizálására a sorozatos szérum PSA mérés a leghatékonyabb eljárás. A csökkenés (néhány hónap alatt mintegy 50%-os, majd a nadir elérése) utáni emelkedés korai figyelmeztető jel a betegség progressziójára. Klotz [151] egy új betegség-fogalmat alkotott meg a „PSAdynia”-t (magyarul talán „PSA félelemnek” nevezném). Az 1980-as évek előtt ez a

„betegség” nem létezett, csak amióta a szérums PSA meghatározást bevezették a gyakorlatba. Enyhén emelkedett szérums PSA (4,5-6,0 ng/ml) koncentrációjú pacienseknél az elvégzett biopszia (esetleg a rebiopszia is) nem igazolja a ráksejteket, ennek ellenére az illető állandó félelemben él, hogy ő mégis rákbeteg.

### A PCa szűrővizsgálatának kérdései

A WHO 1968-ban határozta meg a népegészségügyi szűrővizsgálat követelményrendszerét:

- a. a kitűzött célbetegség jelentősége népegészségügyi legyen;
- b. legyen ismert a tumor fejlődésmenete, illetve legyen jól felismerhető a tünetmentes szakasza;
- c. a beteg utak legyenek meghatározottak, egyértelműek és a felismert betegség kezelése is minden tekintetben álljon rendelkezésre;
- d. a vizsgálat elvégzése legyen egyszerű, gyors, hatékony (jó specificitású és érzékenységű, valamint prediktív értékű), veszélytelen, a paciens számára minimális megterhelést jelentsen, s így a ráfordítás álljon arányban a „haszonnal” (költséghatékonyság);
- e. legyen társadalmi elfogadottsága.

### Az egészségügy területén a szűrésnek két módozatát használják:

1. alkalmoszerű (opportunistikus): a résztvevők száma lehet magas is, de nincs szabályozottsága és általában nem reprezentálja a veszélyeztetettek teljes körét; más célból alkalmazott orvosi beavatkozás során végzett szűrési mód;
2. szervezett (organizált): ez népegészségügyi tevékenység, tömegméretű és része az állami egészségpolitikának.

A szűrővizsgálatok alapvető sikere a lakossági compliance függvénye, a jó hatásfokhoz az érdekeltek 60-70%-os aktív részvétele szükséges [47, 75, 154, 204]. Magyarországon 2001-ben kormányzati döntéssel meghirdették a Johan Béla Egészség Évtizedének Népegészségügyi Programját, majd 2003-ban országgyűlési határozattal megerősítették. Ennek keretében három szűrést kívánnak megvalósítani: az emlőrák, a CRC és a méhnyak rák tekintetében (sajnos még 2016-2017-ben is csak mérsékelt részvétellel zajlottak a vizsgálatok).

A PCa diagnosztikában alapvető jelentőségű volt, amikor az USA-ban bevezették a PSA alapú szűrővizsgálatot [47, 340]. A szűrés eredményeként jelentősen nőtt a daganat korai kimutatása (incidencia emelkedés) és csökkent a metasztatikus esetek száma (kezdetben emelkedett a halálozás is). Ugyancsak jelentősen megszaporodott az emelkedett PSA-érték (>4 ng/ml) miatt végzett biopsziák száma, melyek gyakran nem igazolták a tumoros szövet jelenlétét. Ki kell emelni, hogy a PCa-s betegek jelentős részénél a betegség nem, vagy csak olyan lassan progrediál, hogy a beteg „nem a PCa-ban, hanem azzal hal meg”. Ez azt jelenti, hogy „túl diagnosztikára” kerül sor (ennek gyakori következménye a „túlkezelés” is, melynek mellékhatásai is lehetnek, pl. inkontinencia, impotencia, stb.). Mindezek alapján ma világszerte az egyik legvitatottabb kérdés a PSA alapú PCa szűrés.

Az elmúlt 10-20 évben számos országban, illetve régióban vezették be a PCa szűrést, de ennek eredményességéről és értékeléséről úgy a nemzetközi, mind a hazai vélemények erőteljesen megoszlanak [36, 37, 44, 45, 48, 71, 103, 120, 123, 132, 138, 183, 192, 212, 243, 244, 258, 264, 294, 333, 334, 340]. A kérdés főleg azért okoz nagy ellentétet, mert az ellenzők szerint a betegség korai kimutatása és a bevezetett erőteljes kezelés eredménye ellenére sincs jelentős javulás a túlélésben. Külön kiemelik, hogy a PCa klinikailag sokáig néma, lassan növekvő daganat, mely sokszor nem okoz halált, és a szűrés során kapott emelkedett érték szükségtelen félelmet okoz a pacienseknek (túldiagnosztizálás és túlkezelés). 1990-ben a PCa-s esetek 68%-a volt lokális és 20,6%-a adott metasztatizist, míg 2009-ben a

betegeknek már 91%-ánál mutattak ki lokális elváltozást és már csak 4%-nál találtak áttétet; valamint 1996 és 2006 között a 41 400 fős halálozási szám 27 350-re csökkent [71]. A PSA alapú szűrés jelentőségéről és hasznosságáról kérdezték Catalona-t, akinek a válasza igen rövid volt: „Because it works” (mert ez működik). Néhány adat az USA-ban bevezetett szűrés eredményességére vonatkozóan: PSA >10 ng/ml: 1993-ban 25%; 1997-ben 29%; 2001-ben 21% és 2007-ben már csak 12%. 2004-ben az USA-ban a PSA szűrés során a 3,1-4,0 ng/ml közötti értéket találták a leggyakoribbnak (26,9%).

Európában elsőként Tirol (Ausztria) tartományban kezdték el a PSA alapú szűrővizsgálatot (1993 és 1995 között), melynek eredményeként jelentősen csökkent a PCa halálozás, szemben a többi osztrák régióval (11. táblázat) [19, 20, 123, 244].

11. Táblázat:  
Tirol és Ausztria többi régiójának PCa halálozási adata [19, 123]

Év	Tirol (/100 000 lakos)	Ausztria többi része (/100 000 lakos)
1980	22,9	15,3
1985	17,7	15,5
1990	20,3	16,8
1992	18,3	17,1
1994	19,5	16,1
1996	17,8	16,9
1998	11,3	16,1
2000	13,7	16,5
2002	14,0	15,2
2003	11,6	15,5

Heidegger és munkatársai [118] munkájukban újra értékelték a Tirolban végzett biopsziás minták analízisét a szérums PSA és fPSA kombináció alkalmazásával. Az új „cut-off” PSA érték alkalmazásával végzett elemzések szerint 7,5%-kal csökkenthető lett volna az elvégzett biopsziák aránya. Ajánlásuk szerint módosítani kellene a cut-off-ot; a szérums PSA „új” határértéke – amennyiben a fPSA  $\geq 21\%$  –: 69 éves korig 5,0 ng/ml; míg 70 éves korban vagy e felett 6,0 ng/ml.

A PCa szűrés kérdésében számos szervezet is véleményt nyilvánított, így a PSA alapú szűrés ellen foglalt állást többek között az USPSTF és az ACS; míg az NCCN, az AUA és az EAU javasolják megfelelő kautélák melletti használatát [45, 102, 103, 155, 330, 341]. Etzoni és munkatársai [79] a szűrés kapcsán felvetik, hogy jelentős a „túldiagnosztizálás” a paciensek körében: az amerikai fehér bőrű férfiaknál ez 28,8%, míg az afro-amerikaiak körében 43,8%. Jemal és munkatársai [138] értékelése szerint 2010 után csökkent az USA-ban a szűrésen résztvevő férfiak létszáma.

Két nagy létszámú vizsgálatot végeztek a XXI. század elején, Európában az ERSPC (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer) megnevezéssel [ebben 8 európai ország vett részt (18, 69, 147, 219, 236, 262, 270, 272, 273, 3331, 332)]; és az USA-ban PLCO (Prostate, Lung, Colo-rectal and Ovarian Cancer Scening Trial) elnevezéssel [269, 330]. Megnehezíti az összehasonlítást, hogy sok részletben nem volt egyforma a feltételrendszer és az eljárás, pl. a biopszia indikációja az európai vizsgálatban 3,0 ng/ml, míg az amerikaiánál 4,0 ng/ml volt a szérums PSA szint; az ERSPC időtartama hosszabb (10 év) volt és nagyobb számú (162 000 fő vs. 76 693 férfi) [271], stb. Schröder és munkatársai [270] elemezték az ERSPC eredményét, az emelkedett szérums PSA ( $\geq 4.0$  ng/ml) értéket Hollandiában találták a legnagyobb számban (21 210 szűrt férfiből 1 514 adott pozitív eredményt). Összehasonlítva a két vizsgálatot azt a következtetést vonták le, hogy a PLCO szűrés nem jelentett értékelhető előnyt a betegeknek (sem 7 év, sem 10 év elteltével), ugyanakkor az ERSPC során az elemzés 20%-os csökkenést mutatott a halálozásban (a szűrt csoportban 8,2%-ban találtak PCa-t [214 fő halt meg] vs. nem szűrtéknél 4,8%-ban [326 fő halt meg]; a szűrt csoportban

szignifikánsan kevesebb volt a csont áttét és kevesebb volt a  $\geq 7$  Gleason értékű biopsziás eredmény) [71, 192, 271, 330]. Ugyancsak jelentős különbséget jelentett, hogy a PLCO vizsgálatban mind a vizsgálati, mind a kontroll csoportban túlnyomó többségben PSA alapú szűrésen már átesettek vettek részt, míg az ERSPC tanulmány során a már szűrt férfiak aránya minimális volt. Jelentős különbség volt a biopsziák arányában is, stb. [155].

Magyarországon 1995-ben végezték az első PSA alapú szűrővizsgálatot 15 467 férfi részvételével [274]. A szérums PSA koncentráció referencia tartomány felső értékét 3,0 ng/ml-nek határozták meg, mely alapján a vizsgáltak 9,66%-nak (1 495 eset) volt magasabb a szérums marker szintje, s közülük 117 esetben igazolták a malignus sejteket.

A PSA alapú PCa szűréssel kapcsolatos nézeteket áttekintve, alapvetően két nézőpont rajzolódik ki, és ütközik egymással [199, 201, 202, 253, 258, 325, 330]:

❖ kritikus („CONTRA”), szűrés ellenes álláspont [73, 110, 201]:

- a. „overdetection” (túldiagnosztizálás): a betegnek soha nem okozott volna panaszt, valódi betegséget nem okozna, így áttétet sem adna, gyakorlatilag soha nem derült volna ki, felesleges izgalmat, szorongást (vagy pont ellentétesen, hamis biztonságérzetet) jelent a paciens számára a magasabb szérums PSA szint;
- b. „overtreatment” (túlkezelés): nagyon kevés esetben történik a kezdeti szoros megfigyelés („active surveillance”), hanem elvégzik a műtétet, sugárkezelést vagy hormonterápiát alkalmaznak (esetleg együtt); pedig a kis terjedelmű daganatot, mely alacsony differenciáltságú, nem mindig szükséges kezelni időseknél;
- c. mellékhatások: főleg a műtétek okozhatnak potencia- és kontinencia zavart, stb.; a sugárterápia során is bekövetkezhet hematuria, húgycsőszűkület, gyulladás, stb. A hormonterápia is számos mellékhatással járhat (pl. hormon refrakterré válik a tumor, stb.);
- d. anyagi kihatás (jelentősek a kezelési költségek);
- e. az elvégzett biopsziák értékelése során 25-27%-ban alulbecsülik, illetve 9-30%-ban túlbecsülik a szövettani értéket.

❖ szűrést javasoló („PRO”) álláspont [20, 258, 268, 270]:

- a. csak így mutatható ki a korai, még tökéletesen meggyógyítható PCa;
- b. a daganatos halálozás mintegy 20-30%-kal csökkenthető;
- c. az áttétes esetek száma jelentősen csökken;
- d. a betegek életminősége gyakorlatilag nem változik (nem csökken);
- e. számos esetben elkerülhető a hormonterápia;
- f. jelentősen lehet növelni a szérums PSA teszt érzékenységét és specificitását a PSA származékok és a kombinációk alkalmazásával.

Magyarországon sem egységesek a daganatok szűrésével kapcsolatos vélemények, különösen a PCa korai kimutatásának bevezetésével kapcsolatos állásfoglalások ellentmondóak, illetve a CRC szűrési módszere okoz jelentős vitát és hátráltatta a széleskörű és hatékony bevezetést (talán 2018-2019-ben elindul a „két lépcsős” szűrés) [73, 74, 110, 189, 258, 317, 333]. Romics [258] véleménye egyértelmű állásfoglalást jelent, mely szerint nem „tömegszűrést” kell alkalmazni, hanem a „célzott szűrésnek” lenne létjogosultsága, mely a kockázati tényezők ismeretén alapszik. Romics [256] szerint a PSA együtt jelent áldást és átkot. Csak a pozitív prosztata biopsziás lelet eredménye bizonyítja a PCa jelenlétét, minden többi vizsgálat csak a daganat gyanúját veti fel.

Általánosságban áttekintve a különböző országok daganat szűrési stratégiáját és ajánlását, az állapítható meg, hogy többé-kevésbé egységesek az emlő és cervix szűrési tekintetében; a CRC esetében már eltérőek a stratégiák, míg a PCa vonatkozásában jelentős ellentmondásokat találunk (azonos ország szervezetei és társaságai is eltérő véleményen vannak, pl. USA-ban

AUA vs ACS, stb.). Az USA-ban és Európában is frissítik a PCa korai diagnosztikájára és terápiájára vonatkozó ajánlásokat [45, 119, 284]. A legújabb európai irányelv (2016. évi verzió) csak a rizikócsoport szűrését javasolja, mely növeli a lokális tumor felismerését, de nem segíti a PCa-s betegek túlélését [199]. Alpert [8] a PSA szűrés új evidenciáit taglalta, az aktív követés fontosságára hívja fel a figyelmet, szerinte az 55-75 év közötti férfiak évenkénti szűrése során 199 fő vizsgálatával egy életet lehet megmenteni, a PCa halálozást 64%-al, míg az össz mortalitást 24%-al lehet csökkenteni.

### A PCa diagnosztika tumor markerei

A PCa korai diagnosztikában használt (valamint a még kísérletes fázisban levő) tumor markerek: PSA és alformái: tPSA (total PSA), kötött PSA (cPSA), szabad PSA (fPSA), PSA derivátumok, fPSA molekuláris formák: pro-PSA (proenzim PSA) formák; matematikai kombinációk: phi; f/tPSA; PCA 3; TMPRSS2:ERG; human kallikrein 2 (hK2), urokináz plazminogén aktiváció (uPA), TGF- $\beta$ 1, IL-6, endoglin (CD 105), GSTP1 (glutathion S-transzferáz P1), PSMA (prosztata specifikus membrán antigén), AMACR ( $\alpha$ -metilacil-CoA recemáz), szarkozin, engrailed-2, transmembrán proteáz szerin 2, miRNA, tioszulfát, stb. [2, 14, 36, 46, 115, 155, 182, 277, 302, 327].

A PCa esetében a tumor markerek értékelését az alábbi célokra használják: a tumor korai diagnosztikára és differenciál diagnosztikára; a tumor szűrésére, illetve prognosztikára; a daganat állapotának monitorizálására; a terápia hatásának/hatástalanságának kimutatására; posztoperatív vizsgálatban a nadir értékelésére (esetleges kiújulás kimutatása); kockázatbecslésre.

A tumorok diagnosztikai és kezelési költségvonzatára nem kívánok kitérni, csupán hivatkozni szeretnék Rencz és munkatársai [245] munkájára, akik szerint 2001-ben az emlődaganatok OEP által fedezett költsége: 8,58 milliárd Ft; míg a PCa költsége 2007-ben 10,56 milliárd Ft, mely 2010-ben már kb. 12 milliárd Ft volt.

## **5. Prosztata specifikus antigén**

Az 1980-as évek óta a Pub Med és a Web of Science adatbázisa mintegy 40 000 hivatkozást tartalmaz (az elmúlt 10-15 évben erőteljesen emelkedő számban), amely a szérumból PSA meghatározással, differenciáldiagnosztikai szerepével, a PSA alapú szűréssel, stb. foglalkozik, és bizonyítja e tumor marker „forradalmi” jelentőségét [33, 39, 54, 60].

A PSA-t 1966-ban Japánban Hara és munkatársai [116] ondóból mutatták ki, mint „ $\gamma$ -seminoprotein” (elnevezései: protein E, protein p30, EC 3.4.21.77), majd 1970-ben Ablin és munkatársai [1] prosztata szövetben is identifikálták. Wang és munkatársai [336] tisztították és jellemezték, majd 1980-ben Papsidero és munkatársai [227] szérumból is meghatározták. Az 1980-as években a szérumból PSA meghatározást már a PCa monitorizálására használták [162].

### A PSA kialakulása

A PSA a preproPSA-ból szintetizálódik, majd az első hasítás során az inaktív, 244 aminosav hosszúságú prekursor protein, a proPSA képződik. Az ezt követő enzimaktiválódáskor a proPSA N-terminálisáról 7 aminosav szakad le és kialakul az aktív enzim, melyben 5 diszulfid-kötés található és 33 kDa tömegű [1, 13, 318]. A kész, aktív protein N-terminálisán izoleucin van, ez tripszinnel egyszerűen emészthető és aktiválható, de in vivo a fő aktiváló enzim a glandular kallikrein (hK2), mely tripszinszerű aktivitással rendelkezik és a prosztata szekretoros epitheliumában expresszálódik. A PSA talán más prosztata kallikreinnel is aktíválódhat, ilyen lehet a prosztáz (hK4) is. Más inaktív izoformák is keletkeznek főleg proteázok útján a 85-86, 145-146 és 182-183-as hasítási pontokon [13, 231]. Az 5(Leu)-6(Ser) ponton történő hasítás révén keletkező stabil forma a [-2]proPSA (p2PSA), mely az fPSA egyik alegysége és szignifikáns összefüggést mutat a malignus prosztata szövetrel.



A PSA androgén-regulált szerin-proteáz, melyet a prosztatata epithel sejtek, valamint a jó és rosszindulatú tumor sejtek egyaránt termelnek (ugyanígy a periuretrális mirigyek epithel sejtjei is), a szöveti kallikrein család (15 homológ szerin proteáz foglalt magába) tagja [343]. [Négy jelentős humán szöveti kallikrein: hK1 (pancreatic/renal kallikrein), hK2 (glandular kallikrein), hK3 (PSA), hK4 (prostatáz) ismert.] A legmagasabb PSA koncentráció az ondóban található, fő szubsztátja a szemogelin I és II, ezek a fehérjék az ondó gél állapot kialakulását mediálják. Az ondóban a PSA kb. 1 millió ng/ml koncentráció értékű, míg az egészséges férfiak szérumban a szintje 0-4 ng/ml, ezt meghaladó mértékben csak a prosztatata hámsejtjeinek membránsérülésekor kerül ki PSA.

#### A PSA felépítése, strukturális összetétele

A tPSA részei [131, 141, 196, 295]:

- a. cPSA: ez a domináló rész 65-85%-kal (a következő proteázgátlókkal képez komplexet:  $\alpha$ 1-antikimotripszin: 70-90%;  $\alpha$ 2-makroglobulin: 10-20%;  $\alpha$ 1-proteináz inhibitor: <10%; inter- $\alpha$ -tripszin inhibitor: <10%;  $\alpha$ 1-antitripszin: <5%);
- b. fPSA: kisebb rész 15-35%-kal (alformák és megoszlásuk: intakt nem natív PSA: 39%; benignus PSA (bPSA): 28%; [-2]proPSA: 6%; [-4]proPSA: 10%; [-5/-7]proPSA: 17%). A tPSA felezési ideje 3,1 nap, a cPSA-é 2-3 nap, míg a fPSA-é 2-3 óra.

#### A szérum PSA meghatározás lehetőségei és nehézségei

Az 1980-as évek elején került a PSA a szakemberek és az ipar érdeklődésének homlokterébe, és kezdetben úgy tűnt, hogy sikerült megtalálni az igazi („tökéletes”) tumor markert. A Hybritech cég (USA) fejlesztette ki a szérum PSA meghatározásra alkalmas immunassay-t (Hybritech Tandem-T; referencia tartomány: 0,00-4,00 ng/ml). Ebben az időben a Yang Laboratories (USA) is kidolgozta a policlonalis Pros-Check PSA tesztet, melynek referencia tartománya 0,0-2,5 ng/ml volt, de ez a módszer nem terjedt el [275]. A Hybritech cég 1986-ban javasolta, hogy a szérum PSA „cut off” értéke 4,00 ng/ml legyen, s még ugyanebben az évben az FDA engedélyezte a meghatározását és értékelését a PCa terápiás kontroll céljára. 1989-ben az USA-ban bevezették a szérum PSA meghatározással végzett PCa szűrést. Az FDA 1994-ben ismerte el és engedélyezte a szérum PSA és az RDV kombinációját PCa szűrésre. Az 1990-es évek elejétől jelentek meg publikációk (egyre nagyobb számban) a szérum PSA vizsgálatról és eredményességéről. A magyar irodalomban Romics [252] volt az első, aki beszámolt a PSA értékeléséről, később mások is közzétették vizsgálataikat [22, 264]. Eleinte igen kedvező, majd egyre több ezzel ellentétes álláspontú állásfoglalás jelent meg, melyek főleg a PSA nem kielégítő érzékenységét, de főleg specificitását kifogásolták és kiemelték, hogy a PSA nem tumor, hanem szerv specifikus [21, 26, 29, 35, 76, 127, 256]. A PSA specificitásának fokozása érdekében javasolták a határérték módosítását, de jelentősebb eredmény nélkül, pl. Welch és munkatársai [339] véleménye szerint, ha a 4,0 ng/ml határértéket 2,5 ng/ml-re csökkentenék, akkor az USA-ban további 1,8 millió férfi minősülne veszélyeztetettnek, ugyanakkor 450 000-nél diagnosztizálnának PCa-t, és a radikális prosztatektómia következtében mintegy ezer fő halálára lehetne számolni, illetve 40 000 férfinél alakulna ki inkontinencia; így nincs értelme a szérum PSA cut-off értéket megváltoztatni. Polascik és munkatársai [235] a múlt század végén összefoglalta a PSA meghatározás értékelését és a jövő lehetőségeit is taglalta.

#### PSA kimutatása a különböző testfolyadékokból és a tumor marker szintjét befolyásoló tényezők

A PSA jelenlétét nem csak a prosztatata epitheliális részéből lehet kimutatni, hanem magát a PSA-t és/vagy a PSA gén expresszió kimutatható az endometriumban, és az emlőszövetben is. A PSA a szérum mellett számos testfolyadékból is meghatározható, így vizeletből, magzatvízből, laktációs tejből, emlőváladékból, cisztafolyadékból, stb., de ezeknek a mérése a gyakorlatban kevésbé terjedt el [11, 13, 68, 183, 205, 225, 226, 344, 345, 346]. A PSA szintet

befolyásoló tényezők: életkor, etnikum, az egészséges prosztata szövet szerkezetének megbomlása (pl. BPH; 1 g BPH-s szövet 0,2 ng/ml-rel növeli a szérums PSA értéket [291]), akut vagy krónikus prostatitisz, prosztatakó, malignus elváltozások, anuria, a prosztatával kapcsolatos urológiai eszközös manipuláció (az RDV után is), prosztata masszázs (kb. egy hétig emeli a PSA szintet), katéterezés, TRUV, transzrektális vagy perinealis ultrahang vezérelt prosztata túbiopsziás mintavétel (6 hétig befolyásolhatja a PSA szintet), kerékpározás, MetS, eltérő meghatározási eljárások, stb. [25, 29, 30, 139, 173, 176, 179, 185, 191, 198, 213, 238, 265, 291, 306, 311, 312, 320, 321, 322]. (A szérums PSA meghatározásra az eszközös beavatkozások után 2-6 hét kihagyás után kerülhet sor; a PSA napi eliminációs sebessége 0,8 µg/l.) Jelentős számú publikáció taglalja, hogy számos gyógyszer befolyásolja a szérums PSA szintet (5-50%-kal emelik vagy csökkentik), pl. az 5- $\alpha$ -reduktáz gátlók, a sztatinok, a nem szteroid gyulladáscsökkentők, jelentős számú antibiotikum, az aszpirin, a ciklooxygenáz inhibitorok, a metformin, az erektilis diszfunkció kezelésére alkalmazott gyógyszerfeleségek (pl. finasterid), stb. [15, 89, 109, 181, 226, 232, 257, 342]. (Kiemelendő a sztatinok, a metformin és az aszpirin jelentősége, hiszen ezeket a gyógyszereket milliók szedik és ezeknek jelentős [20-40%] a szérums PSA szintet mérséklő hatásuk [89, 179, 342]. Ugyanakkor Platz és munkatársai [233] szerint a sztatinoknak nincs jelentős hatásuk.) A krónikusan hemodializált (HMD) betegeknél és alacsony glomerulus filtrációs ráta (GFR) esetén szintén a valós szinttől eltérő PSA koncentráció mérhető [42]. (Sikeres vese transzplantáció után 2-4 nappal a fPSA szint jelentősen csökken, a cPSA koncentráció emelkedik, míg a tPSA érték jelentősen nem változik.) Az elmúlt években jelentek meg azok a közlemények, melyek a napsugárzás – itt egyértelműen a D-vitamint kell alatta érteni – szérums PSA értékét befolyásoló hatását vizsgálták [208]. Dash és munkatársai [65] nőknél emlő tumorokban mértek értékelhető tPSA (0-119 ng/l) és fPSA (0-80 ng/l) értékeket, malignitás esetén magasabb koncentrációkat detektáltak. Hölgyeknél a szérums és vizelet PSA szintek emelkednek hirzutizmusban és PCOS-ban, míg mastectomia után jelentősen csökken a koncentrációjuk [209, 346]. Nőknél a PSA kimutatható az emlő szövetén kívül az endometriális szövetből, anyatejből, amniális folyadékból (fPSA dominál), stb. Acikgöz és munkatársai [3] vizsgálatukban megállapították, hogy AMI után 3-4 napig jelentősen csökken a szérums tPSA és a fPSA szint is.

A szérums PSA minta eltarthatóságára vonatkozó adatokat ismertettek Price és munkatársai [239]. Eredményeik szerint -20°C-on, vagy -70°C-on 2 évig is jelentős koncentrációcsökkenés nélkül eltarthatók a minták; 4°C-on 7 napig ajánlott eltartani a vizsgálati anyagot, de ekkor a fPSA szint már jelentősen csökken; míg szobahőmérsékleten 5,0-5,5 óra után már szignifikánsan alacsonyabb a PSA szint. UI- mert és munkatársai [329] eredményei igazolják, hogy a -20°C-on tartott plazmában a PSA koncentráció magasabb értékű, mint az azonos paciensekből nyert szérums mintában levő marker szint. A p2PSA is biztonságosan eltartható -70°C-on két évig jelentős koncentrációváltozás nélkül [276].

A vizelet PSA meghatározás kérdésében ellentmondó álláspontok ismertek. Jól ismert tény, hogy a vizelet nem biztosít ideális környezetet a benne található anyagok meghatározására (jelentősen befolyásolja a folyadékfelvétel, a különböző kórállapotok, a pH ingadozás, stb.), illetve az összehasonlíthatóság és a hígítási hatások kiküszöbölése miatt, vonatkoztatni kell egy állandó (pl. kreatinin) értékhez. Ugyanakkor újszülöttek (különösen a koraszülöttek), csecsemők, rossz vénaviszonyú idősök számára gyakran ez a nem invazív beavatkozás az egyetlen lehetőség a meghatározáshoz. A vizelet PSA szint meghatározása így egyes esetekben segítséget jelent a diagnosztika, a differenciál diagnosztika és a terápia számára [68, 87, 128, 129, 226, 264], de ezzel szemben áll Pannek és munkatársai [225] véleménye. (Ma már a vizelet PSA meghatározást kevés helyen végzik, ellenben számos, főleg genetikai marker, pl. PCA3, AMACR, TMPRSS2-ERG, stb., meghatározása történik vizeletből, s ezek egyre jelentősebb szerepet kapnak a diagnosztikai palettán [14, 46, 225].)

A PSA klinikai gyakorlatba történő bevezetése utáni évtizedben (1986-1996) jelentős mértékben nőtt a lokalizált PCa kimutatása és ugyanakkor szignifikánsan csökkent a késői rákok és a távoli áttétet adó esetek száma. Egyre elfogadottabbá vált, hogy a PSA nem PCa

specifikus (csupán prosztatata specifikus), nem megfelelő a specificitása (a referencia tartományon belül is magas %-ban mutattak ki PCa-t [20-30%-ban], ugyanakkor főleg a „szürke zónába” [4-10 ng/ml] is jelentős számú eset bizonyult jóindulatú elváltozásnak) [51, 196]. Tang és munkatársai [319] vizsgálták az eltérő PSA koncentrációkhoz tartozó érzékenységet és specificitást (12. táblázat).

12. Táblázat:

A különböző szérums PSA koncentrációkhoz tartozó érzékenység és specificitás [319]

Szérums PSA (ng/ml)	Érzékenység (%)	Specificitás (%)
1,0	98	18
2,0	96	29
3,0	92	39
4,0	92	47
5,0	91	56
6,0	89	63
7,0	85	68
8,0	83	72
9,0	78	75
10,0	77	78
12,0	71	82
14,0	69	84

Az enyhén emelkedett szérums PSA koncentrációk (4,1-8,0 ng/ml, gyakorlatilag a szürke zónában) esetén a marker specificitása 50%-os, illetve enyhén meghaladja ezt az értéket, így nem segíti eléggé a PCa-s elváltozás az egyéb prosztatata betegségek elkülönítését.

A PSA meghatározási módszerek

Az 1990-es években még több mint 60 féle módszert használtak a tPSA és a fPSA meghatározásra, és az eljárások közötti eltérés meghaladta a 30-300%-ot, míg a PSA intraindividuális eltérése is jelentős: elérheti a 20%-ot. Napjainkban a párhuzamos mérések során 5-30%-os különbségeket lehet detektálni (különböznek az antitestek, eltérők az epitópok specificitása és affinitása, stb.) [163, 215, 300, 305]. Az eltérő tesztek használata és az ebből származó értékelés hibás következtetésekre vezethetnek, tévesen kelthetik a PCa gyanúját, vagy ellenkezően elfedik a jelenlétét [104, 292, 296].

Az eltérő PSA módszerek összehasonlíthatóságának érdekében feltétlenül szükséges a megfelelő standardizáció használata [4, 55, 67, 153, 178, 241, 287, 292, 293, 298, 300].

A gyakorlatban használt PSA módszerek szinte mindegyike automatizált és két különböző kalibrációt használnak: a „hagyományos” Hybritech féléit, illetve az 1999-ben az Expert Committee on Biological Standardization of the WHO által bevezetett alternatív referencia anyagot, a 96/668 és a 96/670 standardot (WHO First International Standard for PSA). Az új kalibrátor 90%-ban PSA-ACT-t és 10%-ban fPSA-t tartalmaz 1%-os BSA-ban, pH7,4 értékkel. A Beckman Coulter cég 2000-ben adaptálta a Hybritech Tandem PSA és fPSA eljárást az Access technológiára a Hybritech kalibrációval [163]. A két standardizáció között átlag 23%-os (10-25%) eltérés van, (a WHO érték kb. ennyivel alacsonyabb [28, 86, 297, 299, 301, 315]. A két eljárás összehasonlíthatósága: tPSA (ng/ml) WHO=[0,81\*tPSA(Hybritech)] + 0,04. Slev és munkatársai [283] hat PSA módszert hasonlítottak össze, s megállapításaik szerint 15-25%-os volt az eltérés a tPSA és a fPSA koncentrációk között. Stephan és munkatársai [300] szerint a PSA WHO kalibrációval mért értékek esetében a PCa-s betegek 1/3-a „elvész” (a 24%-os eltérés miatt nem érik el a 4,0 ng/l-es határértéket). Link és munkatársai [173] két eltérő készülékkel (Access [Beckman Coulter, USA] és Centaur [Bayer, BRD]) párhuzamosan határoztak meg azonos mintákat (n=2,304), és szignifikánsan különböző értékeket mértek (median PSA: Centaur 0,99 ng/ml és Access 1,09 ng/ml; p <0,001). Különböző PSA antitesteket használtak, és különböző cPSA formákat detektáltak, ez jelentős klinikai dilemmát okoz az értékelés során (13. táblázat).

13. Táblázat:

*Acces és Centaur készülékekkel mért szérums PSA (ng/ml) minták (átlag±SD és min-max) összehasonlítása az életkor alapján [173]*

Életkor (év)	Centaur készüléken mért szérums PSA (ng/ml)		Access készüléken mért szérums PSA (ng/ml)	
	átlag±SD	min – max	átlag±SD	min – max
< 40	0,96±0,65	0,36 – 3,16	1,00±0,73	0,27 – 3,47
40 – 49	0,97±0,82	0,20 – 8,77	1,0 ±1,06	0,12 – 11,00
50 – 59	1,22±1,09	0,15 – 13,47	1,38±1,38	0,08 – 16,66
60 – 69	1,90±5,70	0,07 – 141,48	2,2 ±6,97	0,01 – 171,92
70 – 79	1,95±1,65	0,14 – 10,79	2,35±2,15	0,14 – 15,37
≥ 80	1,96±1,69	0,19 – 8,70	2,4 ±2,29	0,23 – 12,03
<b>összes</b>	<b>1,47±3,20</b>	<b>0,07 – 141,48</b>	<b>1,70±3,94</b>	<b>0,01 – 171,92</b>

A szérums PSA szintet az életkor jelentősen befolyásolja. A magzatvíz PSA értékek pozitív korrelációt mutattak a 11-22 gestációs héttel (0,1-16 µg/l), míg negatív volt az összefüggés az AFP-vel [345]. Randell és munkatársai [242] vizsgálták a köldökzsinórvér PSA szintjét (fiúk átlagértéke 0,006 µg/l; lányoké <0,003 µg/l), majd 10 éves korig alig értékelhető tartományban tudták mérni a markert. A fiúk 11 éves korától emelkedik a szérums PSA koncentráció: > 0,24 µg/l (0,0-3,01 µg/l), majd az életkor előrehaladtával (főleg 50 év felett) jelentősen nő, ezért számos helyen a PSA kor specifikus referencia tartományát használják a klinikai gyakorlatban [214, 264]. 2004-ben az USA-ban a férfiak referencia tartományon belüli szérums PSA koncentráció megoszlása akövetkező volt: ≤0,5 ng/ml = 6,6%; 0,6-1,0 ng/ml = 10,1%; 1,1-2,0 ng/ml = 23,9% és 3,1-4,0 ng/ml = 26,9%.

A 40 éves kor feletti férfiak szérums PSA értékének változását számos szerző vizsgálta, az eredményeket a szerzők nevével és az irodalmi hivatkozásukkal a 14. táblázatban mutatjuk be.

14. Táblázat:

*Számos szerző (irodalmi hivatkozással) szérums PSA koncentráció változásának eredménye az életkor függvényében (átlag±SD és min-max)*

Életkor (év)	Oesterling [213]	Dalkin (63)	DeAntoni (66)	Anderson (10)	Bangma (17)
40 – 49	0,0-2,5 2,5±0,36	n.a.	0,83±0,79	1,5±0,64	2,8±0,66
50 – 59	0,0-3,5 3,5±0,10	3,5 (1,32±1,10)	1,23±1,33	2,5±0,90	3,5 – 4,0
60 – 69	0,0-4,5 4,5±1,05	5,4 (1,91±1,72)	1,83±1,94	4,5±1,05	4,7 – 5,4
70 – 79	0,0-6,5 6,5±0,75	6,3 (2,36±1,98)	2,31±2,35	7,5±0,25	6,3±0,95

A különböző szerzők szérums PSA koncentrációjának átlaga igen eltér egymástól. Különösen feltűnő, hogy a 60 év felettieknél egyedül DeAntoni és munkatársai (66) vizsgálati eredménye egyezik a referencia értékekkel, a többiek szérums PSA szintje jelentősen meghaladja a referencia tartományt.

Az USA-ban a PCa incidencia (2013-ban) etnikai alapon is jelentős különbséget mutatott 100 000 férfire vonatkoztatva: afro-amerikaiak 229 fő; fehérbőrű lakosság 141 fő; spanyol ajkúak 125 fő; amerikai indiánok 99 fő és ázsiai származásúak 77 fő [100]. Preston és munkatársai [237] szerint az afro-amerikai férfiaknak nem csak a szérums PSA szintje magasabb, de a PCa súlyossági foka is általában jelentősebb, mint a fehér bőrű amerikai férfiaké. Moul [200] szerint az afro-amerikai férfiak életkor szerinti szérums PSA értéke kb. 50%-kal magasabb, mint a fehér bőrű amerikaiaké, míg DeAntoni és munkatársai [66] szerint

15. Táblázat:

*Az afro-amerikai és fehér bőrű amerikai férfiak szérums PSA értékei (ng/ml) [200]*

Életkor (év)	Afro-amerikaiak szérums PSA (ng/ml) értéke (min– max)	Fehér bőrű amerikaiak szérums PSA (ng/ml) értéke (min– max)
40 – 49	0,0 – 2,0	0,0 – 2,5
50 – 59	0,0 – 4,0	0,0 – 3,5
60 – 69	0,0 – 4,5	0,0 – 3,5
70 – 79	0,0 – 5,5	0,0 – 3,5

a spanyol ajkú férfiak PSA értéke a legalacsonyabb, míg az afro-amerikaiak PSA koncentrációja 10-20%-kal haladja meg a fehér bőrű férfiak értékét (15. táblázat), melyet megerősít tett Lam és munkatársai [164] is.

Az Amerikai Rák Társaság (ACS) szerint az afro-amerikai férfiak PCa incidenciája és prognózisa sokkal rosszabb, mint az egyéb etnikumúaké, és különösen igaz ez a tény az elhízott afro-amerikaiakra [289]. Morgan és munkatársai [198] szerint nem csak az életkorhoz igazított szérums PSA referencia értékek magasabbak az afro-amerikai férfiaknál, hanem a PCa diagnózisának időpontjában is emelkedettebb koncentrációk találhatók. DeAntoni és munkatársai [66] összehasonlították az USA négy különböző etnikumú férfi lakosság szérums PSA értékét (16. táblázat).

16. Táblázat:

*Afro-amerikai, fehér bőrű, spanyol ajkú és ázsiai származású férfi lakosság szérums PSA (ng/ml) értéke (átlag±SD és min-max) [66]*

Etnikum megnevezése	Különböző életkorban (év) mért szérums PSA (ng/ml) koncentráció (átlag±SD; min-max)			
	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
fehér bőrű	0,82±0,77 (0,0–2,3)	1,2 ± 1,3 (0,0–3,8)	1,8 ± 1,9 (0,0–5,6)	2,3 ± 2,3 (0,0–6,9)
afro-amerikai	0,87±0,92 (0,0–2,7)	1,4 ± 1,6 (0,0–4,7)	2,0 ± 2,4 (0,0–6,7)	2,5 ± 2,7 (0,0–7,7)
spanyol ajkú	0,73±0,70 (0,0–2,1)	1,3 ± 1,6 (0,0–4,3)	1,8 ± 2,1 (0,0–6,0)	2,0 ± 2,3 (0,0–6,6)
ázsiai származású	0,85±0,57(0,0–2,0)	1,3 ± 1,6 (0,0–4,5)	1,8 ± 1,9 (0,0–5,5)	2,3 ± 2,3 (0,0–6,8)

Összehasonlítva a távol-keleti férfiak se PSA értékeit, a legalacsonyabb koncentrációkat a koreai, majd a japán férfiaknál lehet mérni. Liu és munkatársai [177] véleménye szerint Kínában nem lehet a „szokásos” referencia tartományokat használni, hanem ki kell dolgozni a kínai tájegységekre érvényes koncentrációkat. Lin és munkatársai [172] nagy létszámú tajvani anyagot vizsgálta az életkor befolyásoló hatását a se PSA értékre (17. táblázat).

17. Táblázat:

*Tajvani férfiak se PSA értéke az életkor függvényében [172]*

Életkor (év)	Szérums PSA (ng/ml) koncentráció (átlag és %-os megoszlás)			
	átlag (5% - 95%)	<2,5 (%)	2,51 – 4,0 (%)	>4,01 (%)
≤ 19	0,792 (0,260 – 1,712)	n.a.	n.a.	n.a.
20 – 29	0,864 (0,286 – 1,796)	97,5	1,66	0,83
30 – 39	0,864 (0,298 – 1,836)	97,7	1,26	0,98
40 – 49	0,942 (0,288 – 2,167)	96,2	2,87	0,90
50 – 59	1,211 (0,308 – 3,329)	91,8	5,22	2,96
60 – 69	1,762 (0,329 – 5,114)	78,5	12,9	8,52
70 – 79	2,161 (0,302 – 6,237)	69,0	17,5	13,4
≥ 80	2,500 (0,259 – 6,613)	62,3	15,0	22,5

Sutcliffe és munkatársai [309] a fiatal férfiak szérums PSA koncentrációit vizsgálták (az irodalom szerint 40 év alatt nagyon ritkán fordul elő PCa), melyet a 18. táblázatban mutatunk be.

18. Táblázat:  
29-36 év közötti amerikai fehérbőrű és afro-amerikai férfiak szérums PSA értéke  
(átlag és min – max) [309]

életkor (év)	fehér bőrűek se PSA (ng/ml) értéke		afro-amerikaiak se PSA (ng/ml) értéke	
	átlag	min – max	átlag	min – max
29 – 30	0,59	0,22 – 1,28	0,55	0,21 – 1,81
31	0,65	0,17 – 1,60	0,72	0,15 – 1,93
32	0,59	0,17 – 1,98	0,70	0,14 – 2,32
33	0,63	0,16 – 3,34	0,85	0,22 – 3,00
34	0,76	0,11 – 2,76	0,84	0,14 – 6,45
35	0,64	<0,01 – 2,24	0,85	0,12 – 6,17
36	0,65	0,12 – 1,84	0,80	0,26 – 3,44
<b>összes</b>	<b>0,65</b>	<b>&lt;0 &lt;0,01 – 3,34</b>	<b>0,79</b>	<b>0,12 – 6,45</b>

Kehinde és munkatársai [144] arab (Omán és Kuvait) férfiak se PSA, fPSA, a prosztatata nagyság és az életkor közti összefüggést elemezték (19. táblázat).

19. Táblázat:  
Arab férfiak életkorának hatása a szérums PSA, fPSA, és prosztatata volumen értékre [144]

Életkor n	PSA (ng/ml) átlag ± SD	fPSA (ng/ml) átlag ± SD	fPA/PSA	Prosztatata nagyság (ml)
15 – 19 52	0,32 ± 0,25	0,07 ± 0,05	25,0 ± 6,12	n.a.
20 – 29 68	0,56 ± 0,32	0,12 ± 0,11	21,1 ± 3,11	n.a.
30 – 39 64	0,49 ± 0,33	0,11 ± 0,08	21,2 ± 4,22	n.a.
40 – 49 62	0,55 ± 0,68	0,13 ± 0,25	23,2 ± 5,22	14,4 ± 2,3
50 – 59 78	1,12 ± 2,09	0,18 ± 0,17	14,2 ± 2,67	17,8 ± 3,3
60 – 69 60	2,76 ± 4,26	0,43 ± 0,43	14,8 ± 3,11	22,4 ± 6,1
70 – 79 12	4,14 ± 3,49	0,68 ± 0,58	14,2 ± 2,31	22,9 ± 4,1

A regressziós analízisek azt mutatták, hogy évente kb. 3,2%-kal nő a PSA értéke, s ez egy 60 éves férfinél 0,04 ng/ml-t jelent (ha 45 évesen a se PSA koncentrációja 2,5 ng/ml volt, akkor 75 éves korára a marker szint kb. 6,5 ng/ml-re emelkedik). A prosztatata volumen évente kb. 1,6%-kal növekszik. A prosztatata szövet 1 ml-s növekedése a PSA érték 4%-os emelkedését okozza.

#### PSA derivátumok, formulák

A szérums PSA szint – mint minden egyéb laboratóriumi érték is – egy pillanatnyi állapotot jelez. Az 1980-as évek végétől olyan paramétereket kezdtek keresni, melyek dinamikusabbá teszik a PSA értékelést, elsődlegesen a szürke zónában. Így alakultak ki azok a matematikai formulák, PSA derivátumok, melyek általában több komponenst értékelnek, egymáshoz viszonyított arányuk egy viszonyszámot mutat, mely többet jelent, mint az egyedi érték [2, 23, 49]. Az értékelésük segíti a differenciál diagnosztikát, az elváltozás korai kimutatását, a terápia hatékonyságát vagy esetleges eredménytelenségét. A PSA nem megfelelő specificitásának korigálására kidolgozott és ajánlott származtatott formák:

- PSA sebesség (velocity, PSAV): a PSA érték egy adott időtartam, – általában 1 év – alatti emelkedését vizsgálja. Ennek értéke akkor kóros, ha az évi növekedés meghaladja a 0,75 ng/ml/év értéket.
- PSA sűrűség (denzitás, PSAD): ezt az értéket a szérum PSA (ng/ml)/ prosztata volumen (ml) hányadosából számolják ki. BPH esetén értéke <0,15; míg a PCa valószínűsége inkább 0,15 felett nagyobb. (PSA értékének a prosztata térfogatára történő korrigálása; a prosztata volumennel nő a se PSA szintje.)
- PSA korszpecifikus érték: nagy átlagban elmondható, hogy 60-70 éves kor között kb. 10%-kal, míg a következő évtizedben mintegy 20%-kal emelkedik a szérum PSAkoncentráció.
- fPSA index: kiszámolásának alapja a fPSA/tPSA x 100; 20-25% feletti érték BPH-ra gyanús, míg 16% alatt PCa feltételezhető.
- PSA megduplázásához szükséges időtartam (PSADT): minél rövidebb ez az időtartam annál eredménytelenebb a terápia, rövidebb a túlélés.
- PSA half-life (PSAHL): PSA feleződéséhez szükséges időtartam.

### A PCa diagnosztikájában hasznosítható új paraméterek alkalmazásának szükségessége

A PSA ugyan a PCa kimutatásában egy széles körben használt tumormarker, melynek bevezetése forradalmasította a klinikai diagnosztikát, de az is közismert, hogy nem tumor specifikus, ezért szükség van egy jobb specificitással rendelkező markerre (elsődlegesen a szürke zónában), hogy csökkenteni lehessen a feleslegesen végzett biopsziák számát. Ez különösen lényeges szempont a rosszul differenciált, illetve a prosztata tokján való túlterjedésre hajlamos daganatok esetén. Így az újabb és újabb vizsgált markerek (plazmából és/vagy vizeletből) nagy jelentőségűek és folyamatosan a figyelem középpontjában vannak, pl. hepsin, hK2, prostate-specific membrane antigen, MIC-1, MIF, caveolin, annexin A3, racemase, endoglin, urokináz plazminogén aktivátor, sarcosine, Golgi phosphoprotein2, TMPRSS2-ERG, PCA3, spondin-2, galectin-3, a tumor-asszociált fehérje, stb. [5, 14, 23, 46, 87, 130, 150, 187, 211, 246, 277, 295, 304, 327]. Külön ki kell emelni a PCA3 gén (egy nem kódoló messenger RNS) vizeletből történő meghatározást, melyet 2006-ban vezettek be a klinikai gyakorlatba és az FDA 2012-ben hagyta jóvá a használatát (50 év feletti férfiak esetében, a megismételt biopszia szükségességét eldöntő kérdésben). Bussemakers és munkatársai [43] írták le elsők között a PCA3 gén vizsgálatot prosztatamasszázs után. Az értékét nem befolyásolja a prosztata mérete, az életkor, korrelál a daganat volumennel és a sejtek differenciáltságával, stb. A kezdeti eredmények jobb érzékenységet (44-84%) és 40-91%-os specificitást mutattak, így jobb értékelhetőséget jelzett, mint a PSA, de a módszer standardizációs nehézsége, a célértékkel (cut-off érték: 10-51) kapcsolatos véleménykülönbségek, valamint a meghatározás jelentős anyagi vonzata miatt még nem terjedt el a rutin klinikai gyakorlatban [82, 155, 261, 304].

Balla és munkatársai [14] összehasonlították a vizelet PCA3 és a szérum PSA értékeket tumoros és tumor mentes férfiaknál (20. táblázat).

#### *20. Táblázat:*

*Vizelet PCA3 és szérum PSA értékek (medián, átlag±SD) alakulása a biopsziás eredmény alapján [14]*

	PCa (n=85)		Nem PCa (n=371)		Szignifikancia
	medián	átlag ± SD	medián	átlag ± SD	
életkor (év)	68	67,30 ± 6,29	64	64,16 ± 5,49	p = 0,0003
PCA3 érték	58	80,98 ± 47,58	24	33,40 ± 21,90	p < 0,0001
PSA (ng/ml)	8,7	13,65 ± 9,33	7,61	9,73 ± 4,98	p = 0,0039

A vizelet PCA3 értékek átlaga jelentősen különbözött a PCa-s és a nem tumoros csoport között.

## Az fPSA és alfrakciói, proPSA és izoformái

Az 1990-es évek óta ismert, hogy a szérumból a szabad frakciója (az FDA engedélyezte, hogy a prosztata betegségek differenciál diagnosztikájára használják) is több alegységből/alformából áll [131, 194, 195, 196, 197, 304]. A három fő része mind az inaktív PSA csoportjába tartozik: proPSA (a prekursor PSA formák keveréke), természetes formában 7 aminosav N-terminális pro-leader peptidből áll, amely proteolitikus hasítással gyorsan hasad tovább a [-2]proPSA-ig (p2PSA); benignus PSA (bPSA) (amely főleg a BPH-s betegekben fordul elő, ahol a PSA-ban két intramolekuláris peptid kötés található a Lys145 és Lys182-es pozíciókban, és az intakt PSA (iPSA) (amely PSA variánsok keveréke, egy enzimatikusan inaktív forma, mely nem kötődik az  $\alpha$ 1-antitripszinhez, de pontos szerepe még nem tisztázott) [174]. A proPSA egy 244 aminosavból álló prekursor fehérje, melyet gyakran [-7]proPSA-ként is említenek. Ez a forma megtalálható a normál prosztata epithéliumban, de ennek trunkált formáit is kimutatták. A részek közül a p2PSA a legjelentősebb, mely 239 aminosavból áll, szérumból kimutatható, és melyet leginkább összefüggésbe hoztak a PCa-val (az első közleményt 1997-ben Mikolajczyk és munkatársai írták [194]), majd számos vizsgálat igazolta az állítást [52, 88, 194, 195, 228, 231]. Sokoll és munkatársai [286] szerint a p2PSA jól korrelál a daganat agresszivitásával (Gleason score >7). Rhodes és munkatársai [247] vizsgálata szerint az életkorral nő a p2PSA értéke: 20-40 év között 2,1%-kal; 50-59 év között 3,4%-kal; 60-69 év között 5,0%-kal és 70 év felett 6,7%-kal. A fPSA számos egyéb izoformáját is vizsgálták, pl.: [-5]proPSA, stb. (a megcsonkított proPSA izoformák nevei a pro-leader aminosavak számát jelentik), és megpróbálták összefüggést keresni ezen izoformák és a PCa korai diagnózisa között – főleg a szürke zónában – de nem növelték meg jelentősen a diagnosztikai eredményességet [107].

## p2PSA és staging

Számos vizsgálat igazolta, hogy a 4,00-10,00 ng/ml-es, illetve a 4,00 ng/ml alatti szérumból PSA értékeknél a p2PSA meghatározása és értékelése nagy segítséget nyújt a PCa kimutatásában [122, 165, 194, 313]. A jelenlegi klinikai gyakorlat szerint a 4,00 ng/ml feletti szérumból PSA szint esetén a PCa diagnózisának megerősítése vagy kizárására el kell végezni a prosztata biopsziát. A minta szövettani értékelése során számolt Gleason's score a leggyakrabban használt mutató a prosztata szövet felépítésének, a tumor differenciáltsági fokának és a malignitásának jellemzésére [101]. A daganat patológiai karakterének meghatározása sokszor nehézkes a 10,00 ng/ml alatti PSA értéknél. A PCa heterogén természete és biológiai variabilitása (tumor vascularisatio, multifokálitás) mind-mind befolyásoló tényező. A prosztata tokon való túlterjedés, a pozitív sebészi szélek és a magas Gleason score egyértelműen összefüggésbe hozhatók a csökkent túléléssel. A proPSA formák kimutathatóan erősebb összefüggésben állnak a PCa-val, és az agresszívebb megjelenési formákkal is [108].

## A phi (prostate health index)

A felesleges (negatív) biopsziák számának csökkentése és a minél korábbi PCa kimutatásának érdekében a Beckman Coulter cég kifejlesztett egy matematikai formulát, a phi-t („proszta egészség index”), melyben kombinálják a tPSA, fPSA és a p2PSA értékeket (számítása:  $p2PSA/fPSA \times \sqrt{tPSA}$ ) [303]. Az FDA 2012-ben engedélyezte és jóváhagyta használatát a biopsziás döntésekhez megfelelő kautélák (50 év feletti férfiak, se PSA érték 2,0-10,0 ng/ml, negatív RDV érték, kizárólag azonos cég reagenseivel kell a meghatározásokat végezni) mellett. A phi-nek szignifikánsan magasabbak az értékei agresszív prosztatarák esetén. Számos szerző a legérzékenyebb paraméternek tartja a phi-t (a PCa-s betegek phi értéke általában 30-35 feletti) [2, 29, 53, 84, 85, 91, 169, 180, 182, 206, 303].

Sun és munkatársai [308] kínai vizsgálatai szerint a phi értéket leginkább az életkor befolyásolja (két csúcsot mutat, a 30-39 év és a 60-69 év között). Cheng és munkatársai [58] megállapítása szerint a phi optimális cut-off értéke 21,62 (90%-os érzékenységnél). Lughezzani és munkatársai [184] szerint a phi alapú nomogram sokat segíthet a jövőben a



rizikócsoportok kijelöléséhez, és így csökkenthető lesz a felesleges biopsziák száma. A szerző és munkatársai vizsgálata szerint is a szérumban pPSA és a phi érték egyezett meg legjobban a klinikai eredménnyel (PCa, BPH és gyulladás esetében) [313, 314]. Bruun és munkatársai [42] a HMD és CAPD terápiában részesülő betegek szérumban PSA vizsgálatát végezték el (21. táblázat).

21. Táblázat:

HMD, CAPD betegek, valamint kontrollok szérumban PSA és derivátumainak értékei [42]

Paraméter	Geometrikus középérték			
	HMD	CAPD	kontroll	p
PSA (ng/ml)	1,05 (0,74-1,51)	0,83 (0,60-1,15)	0,95 (0,93-0,98)	>0,05
fPSA	0,42 (0,31-0,56)	0,33 (0,25-0,43)	0,27 (0,26-0,27)	<0,01
cPSA (ng/ml)	0,60 (0,40-0,90)	0,48 (0,33-0,69)	0,66 (0,64-0,68)	>0,05
%fPSA	39,5 (33,4-46,7)	39,6 (34,1-45,9)	28,1 (27,7-28,5)	<0,0001

Tzanakis és munkatársai [328] vizsgálatuk során azt találták, hogy HMD előtt a betegek szérumban PSA értéke alacsonyabb volt a kontrollokhoz képest, míg a kezelés után 9,5%-kal emelkedett a PSA szint (a Ht értékük pedig 10,1%-kal nőtt). Ez egyértelműen a hemokoncentrációra utal, illetve arra, hogy a dializáló hártya nem engedi át a PSA-t.

A nemzetközi irodalom többsége szerint a szérumban PSA koncentráció fordítottan arányos a BMI értékkel (a szérumban PSA koncentrációt 5-30%-kal csökkenti az elhízás) [16, 180, 216]. Ennek az oka nem ismert, ugyanakkor a magas BMI együtt jár alacsony szérumban tesztoszteron és SHBG szinttel, valamint magasabb ösztrogén koncentrációval (talán ez az endokrin zavar befolyásolhatja a PSA termelést). Banez és munkatársai [16] szerint az elhízott férfiaknak magasabb a plazma volumenük és alacsonyabb a szérumban PSA szintjük, ugyanakkor a BMI pozitív korrelációt mutatott a PSA tömeggel. (Banez és munkatársai [16], valamint Grubb és munkatársai [106] meghatározták a PSA tömeget ( $\mu\text{g}$ ) is az alábbi egyenlet segítségével:  $\text{testtömeg (kg)} \times \text{magasság (m)} \times 0,2025 \times 1,670 \times \text{szérumban PSA}$ ; {azaz:  $\text{testfelszín} \times \text{plazma mennyiség} \times \text{szérumban PSA}$ }). Kim és munkatársai [148] szerint a MetS komponensek csökkentik a szérumban PSA szintet. Li és munkatársai [171] vizsgálataik alapján azt találták, hogy a dohányzás mértéke fordítottan arányos a szérumban tPSA és a fPSA koncentrációval. Grubb és munkatársai [106] BMI kategóriák szerinti se PSA koncentrációk, PSA tömeg és plazma volumen összehasonlításának értékeit a 22. táblázatban ismertetjük.

22. Táblázat:

PSA tömeg, szérumban PSA szint és plazma volumen összefüggése a BMI kategóriákkal (átlag $\pm$ SD, illetve szélső értékek) [106]

Paraméter	BMI kategóriák (kg/m <sup>2</sup> )				Szignifikancia
	18,5 – 24,9	25,0 – 29,9	30,0 – 34,9	$\geq 35,0$	
n	7,328	14,331	5,223	1,454	
se PSA (ng/ml) (átlag, min-max)	1,27 (1,25-1,29)	1,25 (1,23-1,26)	1,18 (1,16-1,20)	1,07 (1,03-1,11)	< 0,001
plazma volumen (l) (átlag $\pm$ SD)	3,19 $\pm$ 0,08	3,41 $\pm$ 0,08	3,65 $\pm$ 0,08	3,94 $\pm$ 0,08	< 0,001
PSA tömeg ( $\mu\text{g}$ ) (átlag, min-max)	3,78 (3,72-3,85)	3,95 (3,90-4,00)	3,97 (3,89-4,05)	3,82 (3,67-3,97)	0,12

Ohwaki és munkatársai [217] japán férfiak vizsgálata során alacsonyabb BMI értéknél alacsonyabb Ht és PSA értékeket talált, de fordítva ez már nem volt kimutatható.

Reissigl és munkatársai [243] egy éves PCa szűrés eredményét értékelve megállapították, hogy a 21 078 férfi 8%-ánál mértek szérums PSA  $\geq 4,0$  ng/ml értéket. Az elvégzett 778 szövettani vizsgálat 25%-ánál diagnosztizáltak PCa-t. 66 fiatal életkorú férfinél, akiknél a se PSA koncentráció  $< 4,0$  ng/ml volt, szintén elvégezték a biopsziát és 16 esetben mutattak ki daganatot.

Schröder és munkatársai [267] az ERSPC keretében vizsgálták a szérums PSA értékek megoszlását, a PPV és a PCa előfordulását (23. táblázat).

23. Táblázat:

A szérums PSA összefüggése a PPV és PCa eredményekkel [267]

PSA (ng/ml)	Vizsgált férfiak száma (n) %		Biopszia száma (n) %		PCa száma (n) %		PPV
0,0 – 0,9	3.559	36,4	183	8,1	4	0,8	2,2
1,0 – 1,9	3.051	31,2	511	22,5	45	9,5	8,8
2,0 – 2,9	1.198	12,3	221	9,7	30	6,3	13,6
3,0 – 3,9	702	7,2	174	7,7	44	9,3	25,3
4,0 – 9,9	1.063	10,9	985	43,4	241	51,0	24,5
$\geq 10,0$	206	2,1	193	8,5	109	23,0	56,5
<b>összesen</b>	<b>9 778</b>	<b>100,0</b>	<b>2 267</b>	<b>100,0</b>	<b>473</b>	<b>100,0</b>	<b>20,9</b>

Oesterling és munkatársai [214] voltak az elsők, akik összehasonlították a szérums PSA szintet, a prosztatata nagyságot és a PSA denzitást az életkorral (24. táblázat).

24. Táblázat:

A szérums PSA koncentráció, a prosztatata nagyság és a PSAD értékének (átlag és min-max) összefüggése az életkorral [214]

Paraméter	Életkor (év)			
	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
n	165	144	94	68
PSA (ng/ml) átlag (min – max)	0,7 (0,5 – 1,1)	1,0 (0,6 – 1,4)	1,4 (0,9 – 3,0)	2,0 (0,9 – 3,2)
prosztatata nagysága (ml) átlag (min – max)	23,5 (20,4 – 29,0)	30,7 (23,0 – 37,1)	34,6 (28,0 – 43,7)	35,4 (29,6 – 51,4)
PS PSAD (ng/ml /ml)	0,03 (0,02 – 0,04)	0,03 (0,02 – 0,05)	0,05 (0,03 – 0,07)	0,05 (0,03 – 0,08)

Rhodes és munkatársai [247] vizsgálata szerint a p2PSA értéke is szignifikánsan emelkedik az életkorral: 40-49 év között 2,1%-kal; 50-59 év között 3,4%-kal; 60-69 évesek esetén 5,0%-kal; míg 70 év felett már 6,7%-kal.

Stamey és munkatársai [294] elemezték 1983 és 2003 közti időszakban a PSA szint és a PCa összefüggés változását. Jelentősen csökkent a diagnózis felállításakor a férfiak életkora ( $64,14 \pm 7,67$  év vs  $59,54 \pm 6,93$  év); erőteljesen alacsonyabb lett a szérums PSA szint átlaga ( $24,41 \pm 39,47$  ng/ml vs.  $7,32 \pm 6,65$  ng/ml); kisebb lett a tumor mérete; kevesebb volt a kapszuláris penetráció és a nyirokcsomó/csont áttét, stb. Penson és munkatársai [230] közel 30 év (1973-2001) alatti történeteket vizsgált a PCa vonatkozásában, s megállapításuk szerint a 70-es évekbeli 20%-os metasztatikus elváltozás 5%-ra csökkent, az 5-10 éves túlélés jelentősen megemelkedett, jelentősen csökkent a kórházban töltött időtartam, a radikális

prostatatektómiák száma erőteljesen csökkent a 65 év felettiéknél, míg emelkedett a fiatalabb generációnál, stb.

Mire használható a szérums PSA (és izoformái, derivátumai, stb.) szint értékelése:

- a. a prosztata betegségek diagnosztikájára
- b. a prosztata elváltozások differenciáldiagnosztikájára
- c. a PCa stádium meghatározására
- d. a PCa terápia hatékonyságának nyomon követésére
- e. a PCa recidíva kimutatására
- f. a PCa prognózisának meghatározására
- g. a PCa szűrővizsgálatára

## 6. Következtetés

A szerző véleménye szerint a PSA még hosszú évekig a prosztata betegségek alapdiagnosztikájában fog szerepelni. Ugyanakkor a diagnosztikai paraméterek közé feltétlenül be kellene illeszteni a szérums p2PSA koncentráció meghatározást és a phi értékelést, valamint a PCA3 kimutatást. Az új markerek kipróbálásával és a jelenleg használatosakkal történő összehasonlításukkal talán lehetővé válhat egy PCa specifikus biomarker megtalálása. Nem hagyható figyelmen kívül a PCa szűrés bevezetése a leginkább veszélyeztetettek számára, hiszen nem engedhető meg, hogy 1 300-1 400 férfi haljon meg egy olyan elváltozásban, melynek korai stádiumú kimutatása utáni terápiával gyakorlatilag 90-95%-os gyógyulás érhető el.

## Összefoglalás

A szerző összefoglalja a prosztata betegségeit, külön részletesen ismerteti a PCa epidemiológiáját. A magyarországi halálokok mintegy egyharmadért a daganatos betegségek felelősek. A magyar emberek daganatos terhe kiemelkedő Európában, az incidenciái és halálozási adatok szinte a legrosszabbak. A férfiak egyik legjelentősebb rákterhe a PCa szűrési lehetőség hiányában évi 3 500 - 4700 új beteget diagnosztizálnak, és 1 200-1 500 haláleset igazol a Nemzeti Rákregiszter. Az 1980-as években úgy tűnt, hogy egy új tumor marker, a PSA megoldja a PCa korai diagnosztika nehézségeit. Néhány év alatt azonban nyilvánvalóvá vált, hogy a PSA nem rák, hanem szövet specifikus. Ennek ellenére néhány országban bevezették a PSA alapú PCa szűrést. Az elmúlt 25-35 év alatt az USA-ban jelentősen emelkedett a PCa incidencia, míg csökkent a halálozás (a kezdeti emelkedés után), erőteljesen lecsökkent az előrehaladott és agresszív formájú, valamint a metasztatizáló prosztatarák előfordulása. A dolgozat részletesen tárgyalja a PSA kialakulását, szerkezetét, a koncentrációját befolyásoló tényezőket, a derivátumokat és az új fejlesztésű markereket, illetve a matematikai modelleket.

## A szerző elérhetősége:

E-mail: salgolaszlochr@gmail.com

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

**ACP:** savanyú foszfatáz; **ACS:** Amerikai Rák Társaság (American Cancer Society); **AFP:**  $\alpha$ -fötóprotein; **AMI:** akut miokardialis infarktus; **AUA:** Amerikai Urológusok Szervezete (American Urological Association); **BMI:** testtömeg index (body mass index); **BPH:** benignus prosztata hipertrófia/hiperplázia; **bPSA:** benignus PSA; **BRCA1:** emlőrák gén 1; **BRCA2:** emlőrák gén 2; **CA 15-3:** karbohidrát -antigén 15-3; **CA 125:** karbohidrát-antigén 125; **CaPSURE:** Cancer of the Prostate Strategic Urologic Endeavor; **CAPD:** continuous ambulatory peritoneal dialysis; **CEA:** karcinoembrionális antigén; **CMV:** Citomegalovírus; **CPDR:** Department of Defense Center for Prostate Disease Research; **cPSA:** komplex PSA; **CRC:** vastag- és végbélrák; **D:** Dél; **DHT:** 5 $\alpha$ -dihidrotesztoszteron; **DM:** diabetes mellitus; **EAU:** Európai Urológus Társaság (European Association of Urology); **EBV:** Epstein-Barr vírus; **ERSPC:** European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer; **É:** észak; **FDA:** USA Gyógyszer- és Élelmiszerellenőrző Hatóság (U.S. Food and Drug Administration); **fPSA:** szabad prosztata specifikus antigén; **GFR:** glomerulus filtrációs

rátá; **GLOBOCAN**: Global cancer burden; **HBV**: hepatitis B vírus; **HCMV**: humán citomegalovírus; **HCV**: hepatitis C vírus; **HHV**: humán herpesz vírus; **hK**: humán kallikrein; **hK3**: prosztata specifikus antigén; **HMD**: hemodialízis; **Hp**: *Helicobacter pylori*; **HPV**: humán papilloma vírus; **Ht**: hematokrit; **IL-6**: interleukin-6; **iPSA**: intakt PSA; **KSH**: Központi Statisztikai Hivatal; **LUTS**: alsó húgyúti traktus tünet együttes; **MetS**: metabolikus szindróma; **MIC-1**: macrophage inhibitory cytokine-1; **MIF**: cytokine macrophage migration inhibitory factor; **MRI**: mágneses rezonancia vizsgálat; **n.a.**: nincs adat; **NCCN**: National Comprehensive Cancer Network; **NR**: Magyar Nemzeti Rákregiszter; **Ny**: nyugat; **OEP**: Országos Egészségbiztosítási Pénztár; **Pca**: prosztata rák; **PCA 3**: Prostate CAncer gene3; **PCOS**: policisztás ovarium szindróma; **phi**: prosztata-egészség index; **PLCO**: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial; **proPSA**: precursor form of PSA; **p2PSA**: [-2]proPSA; **PSA**: prosztata specifikus antigén; **PSAD**: PSA denzitás; **PSADT**: PSA megduplázásához szükséges időtartam; **PSAP**: prosztatikussavanyú foszfátáz; **PSAV**: PSA gyorsulás/emelkedés; **PSMA**: prosztata specifikus membrán antigén; **RDV**: rektális digitális vizsgálat; **Rtg**: röntgen; **SHBG**: szexuális hormon kötő globulin; **2TDM**: 2-es típusú diabetes mellitus; **TGF-β1**: transzformáló növekedési faktor-β1; **tPSA**: összes prosztata specifikus antigén; **TRUV**: transzrektális ultrahangvizsgálat; **TUR**: transzuretrális reszekció; **uPA**: urokináz plazminogén aktiváció; **USA**: Amerikai Egyesült Államok; **USPSTF**: USA Betegség Megelőző Szervezet (US Preventive Services Task Force); **WHO**: ENSZ Egészségügyi Világszervezet; **%f/tPSA**: a szabad/össz PSA %-os értéke; **%p2pPSA**: a p2PSA/fPSA %-os értéke

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, et al. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fert* 1970; 22: 573-574
2. Abrate A, Lughezzani G, Gadda GM, et al. Clinical use of [-2] proPSA (p2PSA) and its derivatives (%p2PSA and Prostate Health Index) for the detection of prostate cancer: A review of the literature. *Korean J Urol* 2014; 55: 436-445
3. Acikgöz S, Can M, Dogan SM, et al. Prostate specific antigen levels after acute myocardial infarct-on. *Acta Biochim Polonica* 2011; 58: 541-545
4. Agrawal CAL et Karan BSC. Serum PSA levels in the Indian population: is it different? *Med J Armed Forces India* 2017; 73: 112-117
5. Agrawal S, Dunsmuir W. Molecular markers in prostate cancer. Part I: predicting lethality. *Asian J Andrology* 2009; 11: 14-21
6. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 975-980
7. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005; 293: 2095-2101
8. Alpert PF. New evidence for the benefit of prostate-specific antigen screening: Data from 400,88, Kaiser Permanente Patients. *Urology* 2018; 118: 119-126
9. American Cancer Society. Cancer fact and figures-2000. Atlanta: ACS, 2000
10. Anderson JR, Strickland D, Corbin D, et al. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urology* 1995; 46: 54-57
11. Armbuster DA. Prostate-specific antigene: Biochemistry, analytical methods, and clinical applicati- on. *Clin Chem* 1993; 39: 181-195
12. Ágoston P, Major T, Fröhlich G, et al. Permanens implantációs prosztata-bachyterápia korai, szervre lokalizált prosztatarák kezelésére. *Magy Onkol* 2011; 55: 170-177
13. Balk SP, Ko Y-J, Bublej GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003; 21: 383-391
14. Balla B, Tóth E, Szendrői A, et al. Biomarkerek a prosztatarák kimutatásában, illetve a PCA3- és a szérum PSA-markerek prosztatarák diagnosztikai hatékonyságának összehasonlító elemzése magyar betegeken. *Magy Urol* 2013; 25: 13-21
15. Baltaci S, Süer E, Haliloglu AH, et al. Effectiveness of antibiotics given to asymptomatic men for an increased prostate specific antigen. *J Urol* 2009; 181: 128-132
16. Banez LL, Hamilton RJ, Partin AW, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *J Am Med Assoc* 2007; 298: 2275-2280
17. Bangma CH, Krause R, Blijenberg BG, et al. The value of screening test in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific antigen analysis ratio, age specific reference ranges, and PSA density. *Urology* 1995; 46: 779-785
18. Bangma CH, van Schaik RH, Blijenberg BG, et al. On the use of prostate-specific antigen for scree- ning of prostate cancer in European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer. *Eur J Can- cer* 2010; 46: 3109-3119
19. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: Early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int* 2008; 101: 809-816
20. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001; 58: 417-424
21. Bánfi G, Kiss F, Kádár A, et al. A prosztataspecifikus antigén-szint meghatározásának első öt éve során szerzett tapasztalataink összefoglalása. *Magy Onkol* 2003; 47: 165-168
22. Bánfi G, Glaz T, Székely E et, al. A prosztataspecifikus antigén- vizsgálat első évtizede klinikánkon (1994-2004). *Orv Hetil* 2007; 148: 121-124
23. Becker C, Piironen T, Pettersson K, et al. Testing in serum for human glandular kallikrein 2, and free and total prostate specific antigen in biannual screening for prostate cancer. *J Urol* 2003; 170: 1169-1174
24. Beebe-Dimmer JL, Dunn RL, Sarma AV, et al. Features of the metabolic syndrome and prostate ca- ncer in African-American men. *Cancer* 2007; 109: 875-881
25. Beebe-Dimmer JL, Faerber GJ, Morgenstern H, et al. Body composition and serum prostate specific antigen: A review and findings from the Flint Men's Health Study. *Urology* 2008; 71: 554-560
26. Berczi Cs, Tóth Gy, Flaskó T, et al. A prosztata specifikus antigén és a biopszia Gleason-score je- lentősége a prosztatarák helyi kiterjedtségének megítélésében saját tapasztalataink alapján. *Magy Urol* 2004; 16: 137-142
27. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474-479
28. Blanchet J-S, Brinkmann T. The clinical impact of WHO standardization of PSA assays. *JMB* 2008; 27: 161-168
29. Boegemann M, Stephan C, Cammann H, et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) is- oform [-] proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically rele- vant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged ≤65 years. *BJU Int* 2015; 117: 72-79
30. Bordás N, Szalay I, Bajory Z, et al. Analysis of influence of age and other factors in connection with prostate specific antigen. *Lab Med* 2010; 35: 199 (A)
31. Bori R, Salamon F, Móczár C, et al. A Gleason-osztályozás reprodukálhatóságának vizsgálata prosztata-túbiopsziás mintákban. *Orv Hetil* 2013; 154: 1219-1225
32. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101 (Suppl): 2371-2490
33. Bouchardy C, Fioretta G, Rapiti E, et al. Recent trends in prostate cancer mortality show a continuo- us decrease in several countries. *Int J Cancer* 2008; 123: 421-429
34. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals Oncol* 2005; 16: 481-488
35. Börgermann C, Loertzer H, Luboldt H-J, et al. PSA – Quo vadis? *Urologe* 2009; 48: 1008-1017
36. Bratt O, Lijla H. Serum markers in prostate cancer detection. *Curr Opin Urol* 2015; 25: 59-64
37. Brawley OW, Ankers DP, Thompson IM. Screening for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 264-273
38. Brawley OW. Prostate ca ncer epidemiology in the United States. *World J Urol* 2012; 30: 195-200

39. Bray F, Lortel-Tieulent J, Ferlay J, et al. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3040-3052
40. Brooks JD, Metter EJ, Chan DW. Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development. *J Urol* 2001; 166: 2034-2038
41. Brunner C, Davies BN, Martin RM, et al. Alcohol consumption and prostate cancer incidence and progression: A Mendelian randomisation study. *Int J Cancer* 2017; 140: 775-85
42. Bruun L, Savage C, Cronin AM, et al. Increase in percent free prostate-specific antigen in men with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1238-1241
43. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostatespecific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 5975-5979
44. Carroll PR, Whitson JM, Cooperberg MR, et al. Serum prostate-specific antigen for the early detection of prostate cancer: always, never, or only sometimes? *J Clin Oncol* 2011; 29: 345-354
45. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. *J Urol* 2013; 190: 419-426
46. Cary KC, Cooperberg MR. Biomarkers in prostate cancer surveillance and screening: past, present, and future. *Ther Adv Urol* 2013; 5: 318-329
47. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156-1161
48. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Detection of organ confined prostate cancer increased through prostate-specific antigen – based screening. *JAMA* 1993; 270: 948-954
49. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 2000; 56: 255-260
50. Catalona WJ, Antenor JAV, Roehl KA. Screening for prostate cancer in high risk populations. *J Urol* 2002; 168: 1980-1984
51. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum pro-prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol* 2003; 170: 2181-2185
52. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol* 2004; 171: 2239-2244
53. Catalona WJ, Partin AW, Sanda NG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011; 185: 1650-1656
54. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012; 61: 1079-1092
55. Chan DW, Sokoll LJ. WHO first International Standards for prostate-specific antigen: the beginning of the end for assay discrepancies? *Clin Chem* 2000; 46:1291-1292
56. Chan JM, Oh WK, Xie W, et al. Plasma selenium, manganese superoxide dismutase, and intermediate- or high-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3577-3583
57. Chao C, Haque R, Van Den Eeden SK, et al. Red wine consumption and risk of prostate cancer: the California men's health study. *Int J Cancer* 2010; 126: 171-179
58. Cheng Y-T, Chiang C-H, Pu Y-S, et al. The application of p2PSA% and prostate health index in prostate cancer detection: a prospective cohort in a Tertiary Medical Center. *J Formosan Med Assoc* 2018; 117: 1-8
59. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998; 81: 730-734
60. Cooperberg MR, Moul JW, Carroll PR. A prosztatarák változó arca. *J Clin Oncol* 2006; 2: 78-93
61. Dagnelie PC, Schuurman AG, Goldbohn PA, et al. Diet, anthropometric measures and prostate cancer risk: a review of prospective cohort and intervention studies. *BJU Int* 2004; 93: 1139-1150
62. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer. Review of the current literature. *Cancer* 2008; 112: 1650-1659
63. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB. Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic cancer. *J Urol* 1993; 150: 1837-1839
64. Damber J-E, Aus G. Prostate cancer. *Lancet* 2008; 371: 1710-1721
65. Dash P, Pati S, Mangaraj M, et al. Serum total and free PSA in breast tumors. *Ind J Clin Biochem* 2011; 26: 182-186
66. DeAntoni EP, Crawford ED, Oesterling JE, et al. Age- and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study. *Urology* 1996; 48: 234-239
67. De Angelis G, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, et al. Twenty years of PSA: From prostate antigen to tumor marker. *Rev Urol* 2007; 9: 113-123
68. De Vere White RW, Meyers FJ, Soares SE, et al. Urinary prostate specific antigen levels: role in monitoring the response of prostate cancer to therapy. *J Urol* 1992; 147: 947-951
69. De Vries SH, Raaijmakers R, Kranse R, et al. A prosztatarák jellemzői és a prosztataspecifikus anti-gén koncentrációjának változása a szűrővizsgálatok során azonosított, eleinte szoros megfigyeléssel kezelt betegek esetén. *J Urol (magyar kiadás)* 2005; 1: 93-98
70. di Saint-Agnesse PA. Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. *Hum Patol* 1992; 23: 287-296
71. Diamandis EP. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen testing: more answers or more confusion? *Clin Chem* 2010; 56: 345-351
72. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, et al. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 2004; 100: 892-899
73. Döbrössy L, Kovács A, Budai A, et al. Indokolt-e a népegészségügyi prosztataszűrés? *Orv Hetil* 2007; 148: 1213-1216
74. Döbrössy L, Kovács A, Döbrössy B, et al. Miért kizárhatatlan hazánkban a szervezett lakosság- szűrés? *LAM* 2010; 20: 689-693
75. Döbrössy L, Kovács A, Budai A, et al. A vastag- és végbéldaganatok szűrésének vitatott kérdései: klinikai és népegészségügyi nézőpontok ütközése. *Orv Hetil* 2011; 152: 1223-1232
76. Duffy MJ. PSA as a marker for prostate cancer: a critical review. *Ann Clin Biochem* 1996; 33: 511-519
77. Duffy MJ. Evidence for the clinical use of tumor markers. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 370-377
78. Engeland A, Treitli S, Borge T. Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950 000 Norwegian men. *Br J Cancer* 2003; 89: 1237-1242
79. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 981-990
80. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-1403
81. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: 359-386
82. Ferro M, Bruzzese D, Perdoni S, et al. Predicting prostate biopsy outcome: prostate health index (phi) and prostate cancer antigen (PCA3) are useful biomarkers. *Clin Chem Acta* 2012; 413: 1274-1278
83. Fesinmeyer MD, Gulati R, Zeliadt S, et al. Effect of population trends in body mass index on prostate cancer incidence and mortality in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 808-815
84. Filella X, Giménez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 729-739
85. Filella X, Foj L, Augé JM, et al. Clinical utility of %p2PSA and prostate health index in the detection of prostate cancer. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: 1347-1355
86. Fillée C, Tombal B, Philippe M. Prostate cancer screening: clinical impact of WHO calibration of Beckman Coulter Access prostate-specific antigen assay. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 285-288
87. Fontenete S, Silva JAL, Ribeiro R, et al. Controversies in using urine samples for Prostate Cancer detection: PSA and PCA3 expression analysis. *Int Braz J Urol* 2011; 37: 719-726
88. Fossati N, Lazzeri M, Haese A, et al. Clinical performance of serum isoform [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, namely %p2PSA and PHI (Prostate Health Index) in men younger than 60 years of age: results from multicentric European study. *BJU Int* 2015; 115: 537-545
89. Fowke JH, Motley SS, Smith JA Jr, et al. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, prostate specific antigen and prostate volume. *J Urol* 2009; 181: 2064-2070
90. Freedland SJ, Platz EA, Presti JC Jr, et al. Obesity, serum prostate specific antigen and prostate size: implications for prostate cancer detection. *J Urol* 2006; 175: 500-504
91. Furuya K, Kawahara T, Narahara M, et al. Measurement of serum isoform [-2]proPSA derivatives shows superior accuracy to magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer in patients

- with a total prostate-specific antigen level of 2-10 ng/ml. *Scandinavian J Urol* 2017; 29: 1-7
92. Gervain M, Bezzegh A, Prekopp G, et al. Csontbiokémiai folyamatok metasztatizáló prosztatakarci- nomás betegekben dodronat-kezelés mellett. *Uro Onkol* 2006; 3: 66-72
  93. Gilbert R, Metcalfe C, Oliver SE, et al. Life course sun exposure and risk of prostate cancer: Population-based nested case-control study and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 125: 1414-1423
  94. Gilbert R, Metcalfe C, Fraser WD, et al. Associations of circulating 25-hydroxovitamin D of prostate cancer diagnosis, stage and grade. *Int J Cancer* 2012; 131: 1187-1196
  95. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, et al. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2,5 ng/ml for prompting prostata biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005; 65: 549-553
  96. Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, et al. Calcium and fructose intake in relation to risk prostate cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 442-447
  97. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 317-331
  98. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, et al. Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1240-1244
  99. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 207-221
  100. Glass A, Cary CK, Cooperberg MR. Risk-based prostate cancer screening: Who and How? *Curr Urol Rep* 2013; 14: 192-198
  101. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological staging. *J Urol* 1974; 111: 58-64
  102. Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ, et al. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *Can J Urol* 2011; 18: 5875-5883
  103. Gomella LG. Celebrating the death of PSA screening? *Can J Urol* 2011; 18: 5987
  104. Graves HCB. Standardisation of immunoassays for prostate-specific antigen. A problem of prostate specific antigen complexation or a problem of assay design? *Cancer* 1993; 72: 3141-3144
  105. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361: 859-864
  106. Grubb RI III, Black A, Izmirlian G, et al. Serum prostate-specific antigen hemodilution among obese men undergoing screening in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 748-751
  107. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol* 2011; 60: 214-222
  108. Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012; 61: 455-466
  109. Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, et al. The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *J Urol* 1996; 155: 3-9
  110. Gulácsi L, Kovács A. Költséghatékonyság: PSA szűrés. *Egészségügyi Gazdasági Szemle* 1997; 35: 381-387
  111. Gundy S. Kémiai és fizikai tényezők szerepe a daganatok kialakulásában. *Magy Onkol* 2006; 50: 5-18
  112. Gupta A, Aragaki C, Gotoh M, et al. Relationship between prostate specific antigen and index of prostata volume in Japanese men *J Urol* 2005; 173: 503-506
  113. Gurbuz C, Canat L, Atis G, et al. The role of serum testosterone to prostate-specific antigen ratio as a predictor of prostate cancer risk. *Kaohsiung J Med Sci* 2012; 28: 649-653
  114. Haas GP, Sakr WA. Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 273-287
  115. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008; 54: 1081-1088
  116. Hara M, Inoroe T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jpn J Legal Med* 1971; 25: 322-324
  117. He D, Wang M, Chen X et al. Ethnic differences in distribution of serum prostate-specific antigen: a study in a healthy Chinese male population. *Urology* 2004; 63: 722-726
  118. Heidegger I, Fritz J, Klocker H et al. Age-adjusted PSA levels in prostate cancer prediction: Updated results of the Tyrol Prostate Cancer early detection program. *PLoS One* 2015 Jul 28; 10(7): e0134134
  119. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *Eur Urol* 2014; 65: 124-137
  120. Hoffman RM. Screening for prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2013-2019
  121. Holick MF, Jenkins M (eds). *Schützendes Sonnenlicht*. Haug Verlag Stuttgart, 2005
  122. Hori S, Blanchet J-S, McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (pro PSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. *BJU Int* 2013; 112: 717-728
  123. Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, et al. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1322-1335
  124. Horváth A, Szűcs M, Nyírády P. Prosztatarák gyógyszeres kezelése – a legújabb terápiák. *Onkológia* 2014; 4: 87-92
  125. Hsing AW, Sakoda LC, Chua SC Jr. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(suppl): 843S-857S
  126. Hubbard JS, Rohrmann S, Landis PK, et al. Association of prostate cancer risk with insulin, glucose, and adipometry in the Baltimore Longitudinal study of aging. *Urology* 2004; 63: 253-258
  127. Hübler J. A PSA kritikája az urológiai gyakorlatban irodalmi és 10 éves saját tapasztalatok alapján. *Magy Urol* 1999; 11: 339-342
  128. Irani J, Millet C, Levillain P, et al. Serum-to-urinary prostate-specific antigen ratio: a potential means of distinguishing benign prostatic hyperplasia from prostate cancer. *Eur Urol* 1996; 29: 407-412
  129. Irani J, Salomon L, Soulié M, et al. Urinary/serum prostate-specific antigen ratio: comparison with free/total serum prostate-specific antigen ratio in improving prostate cancer detection. *Urology* 2005; 65: 533-537
  130. Jakobsen NA, Hamdy FC, Bryant RJ. Novel biomarkers for the detection of prostate cancer. *J Clin Urol* 2017; 9: 3-10
  131. Jansen FH, Roobol M, Jenster G, et al. Screening for prostate cancer in 2008 II: The importance of molecular subforms of prostate-specific antigen and tissue kallikreins. *Eur Urol* 2009; 55: 563-574
  132. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47
  133. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29
  134. Jemal A, Ward E, Wu X, et al. Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to Medical Care in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 590-594
  135. Jemal A, Ward E, Hao Y, et al. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; 294: 1255-1259
  136. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistic, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66
  137. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90
  138. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, et al. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. *JAMA* 2015; 314: 2054-2061
  139. Jones MR, Joshu CE, Kanarek N, et al. Cigarette smoking and prostate cancer mortality in four US States, 1999-2010. *Preventing Chronic Disease* 2016; 13(April): 150454
  140. Joó JG. A BRCA-gének mint a családi halmozódású emlő- és petefészekrák kóroki tényezői. *Nőgyógyászati Onkol* 2013; 18: 17-24
  141. Jung K, Brux B, Lein M, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen in malignant and benign prostatic tissue: biochemical and diagnostic implications. *Clin Chem* 2000; 46: 47-54
  142. Kasper JS, Liu Y, Giovannucci E. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer* 2009; 124: 1398-1403
  143. Kásler M, Ottó S, Sólyom O. Nemzeti Rákregiszter. A hiteles adatok gyűjtésének jelentősége a hazai onkológiai ellátás szükségzerű szerkezetváltásában. *Orv Hetil* 2014; 155: 1415-1420
  144. Kehinde EO, Mojiminiyi OA, Sheikh M, et al. Age-specific reference levels of serum prostate-specific antigen and prostate volume in healthy Arab men. *BJU Int* 2005; 96: 308-312
  145. Kelloff GJ, Choyke P, Coffey DS. Challenges in clinical prostate cancer: Role of imaging. *AJR* 2009; 192: 1455-1470
  146. Key TJ, Appleby PN, Travis RC et al. Carotenoids, retinol, tocopherols, and prostate cancer risk: pooled analysis of 15 studies. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1142-1157
  147. Kim EH, Andriole GL. Prostate-specific antigen-based screening: controversy and guidelines. *BMC Med* 2015; 13:61

148. Kim Y-J, Cho Y-J, Oh J-E, et al. The association between metabolic syndrome and prostate-specific antigen levels. *Int J Urol* 2008; 15: 905-909
149. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, et al. SELECT: The next prostate cancer prevention trial – Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *J Urol* 2001; 166: 1311-1315
150. Klein EA, Chait A, Haflon JM et al. The single-parameter, structure-based IsoPSA assay demonstrates improved diagnostic accuracy for detection of any prostate cancer and high-grade prostate cancer compared to a concentration-based assay of total prostate-specific antigen: a preliminary report. *Eur Urol* 2017; 72: 942-949
151. Klotz LH. PSA-dynia and other PSA-related syndromes: a new epidemic—a case history and taxonomy. *Urology* 1997; 50: 831-832
152. Kopper L, Jeney A (eds): *Onkológia a géntől a betegéig*. Medicina, Budapest 2002
153. Kort SAR, Martens F, Vanpoucke H et al. Comparison of 6 automated assays for total and free Prostate-Specific Antigen with special reference to their reactivity toward the WHO 96/670 reference preparation. *Clin Chem* 2006; 52: 1568-1574
154. Kovács A, Döbrössy L, Budai A, et al. A népegészségügyi lakosságszűrés helyzete Magyarországon 2006-ban. *Orv Hetil* 2007; 148: 435-440
155. Kovács LG. Új lehetőségek és bevált utak a prosztatarák laboratóriumi diagnosztikájában. *Magy Onk* 2014; 58: 301-309
156. Központi Statisztikai Hivatal. *Demográfiai Évkönyv 2000*. KSH, Budapest 2001
157. Központi Statisztikai Hivatal. *Demográfiai Évkönyv 2003*. KSH, Budapest 2004
158. Központi Statisztikai Hivatal. *Demográfiai Évkönyv 1975-től 2010-ig*, Budapest 1976-2011.
159. Központi Statisztikai Hivatal. 2011. évi népszámlálás. 3. Országos adatok. Xerox Magyarország Kft., Budapest 2014
160. KSH. *Demográfia évkönyv kötetei*. KSH, Bp, 1975-2003.
161. Kullmann T, Kocsis K, Szepesváry Z. A prosztatarák kezelése. *Klin Onkol* 2017; 4: 283-288
162. Kuriyama M, Wang MC, Lee C-L, et al. Use of human prostate-specific antigen in monitoring prostate cancer. *Cancer Res* 1981; 41: 3874-3876
163. Laffin RJ, Chan DW, Tanasijevic MJ, et al. Hybritech total and free prostate-specific antigen assays developed for the Beckman Coulter Access automated chemiluminescent immunoassay system: A multicenter evaluation on analytical performance. *Clin Chem* 2001; 47: 129-132
164. Lam JS, Cheung YK, Benson MC et al. Comparison of the predictive accuracy of serum prostate specific antigen levels and prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in Hispanic-American and white men. *J Urol* 2003; 170: 451-456
165. Lazzeri M, Briganti A, Scattoni V, et al. Serum index test %[-2]proPSA and Prostate Health Index and more accurate than prostate specific antigen and %fPSA in predicting a positive repeat prostate biopsy. *J Urol* 2012; 188: 1137-1143
166. Lee YJ, Lee JW, Park J, et al. Nationwide incidence and treatment pattern of benign prostatic hyperplasia in Korea. *Investig Clin Urol* 2016; 57: 424-430
167. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, et al. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA* 2004; 291: 1578-1586
168. Lekili M, Ergen A, Celebi I. Zinc plasma levels in prostatic carcinoma and BPH. *Intern Urol Nephrol* 1991; 23: 151-154
169. Lapor A, Catalona WJ, Loeb S. The prostate health index: its utility in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am* 2016; 43: 1-6
170. Levy J, Sharoni Y. The functions of tomato lycopene and its role in human health. *Herbal Gram* 2004; 62: 46-56
171. Li J, Thompson T, Joseph DA, et al. Association between smoking status, and free, total and percent free prostate specific antigen. *J Urol* 2012; 187: 1228-1233
172. Lin K-J, Pang S-T, Chang Y-H, et al. Age-related reference levels of serum prostate specific antigen among Taiwanese men without clinical evidence of prostate cancer. *Chan Gung Med J* 2010; 33: 182-287
173. Link ER, Shariat SF, Nguyej CV, et al. Variation in prostate specific antigen results from 2 different assay platforms: clinical impact on 2,304 patients undergoing prostate cancer screening. *J Urol* 2004; 171: 2234-2238
174. Linton HJ, Marks LS, Millar LS, et al. Benign prostate-specific antigen (BPSA) in serum is increased in benign prostate disease. *Clin Chem* 2003; 49: 253-259
175. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2008; 301: 39-51
176. Littlejohns TJ, Travis RC, Key TJ, et al. Lifestyle factors and prostate-specific antigen testing in UK Biobank: Implications for epidemiological research. *Cancer Epidemiol* 2016; 45: 40-46
177. Liu Z-Y, Sun Y-H, Xu C-L, et al. Age-specific PSA reference ranges in Chinese men without prostate cancer. *Asian J Andrology* 2009; 11: 100-103
178. Loeb S, Catalona WJ. What to do with an abnormal PSA test. *Oncologist* 2008; 13: 299-305
179. Loeb S, Kan D, Helfand BT, et al. Is statin use associated with prostate cancer aggressiveness? *BJU Int* 2010; 105: 1222-1225
180. Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, et al. The Prostate Health Index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol* 2014; 192: 1163-1169
181. Loeb S, Peskoe SB, Joshu CE, et al. Do environmental factors modify the genetic risk of prostate cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 213-220
182. Loeb S, Ship SS, Broyles DL, et al. Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. *BJU Int* 2017; 120: 61-68
183. Luboldt H-J, Schindler JF, Rübber H. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen as a marker for prostate cancer. *EAU-EBU Update Series* 2007; 5: 38-48
184. Lughezzani G, Lazzeri M, Haese A, et al. Multicenter European External Validation of a prostate health index-based nomogram for predicting prostate cancer a textended biopsy. *Eur Urol* 2014; 66: 906-912
185. MacLennan GT, Eisenberg R, Fleshman RL, et al. A krónikus gyulladás szerepe a prosztatarák kialakulásában: ötéves követéses tanulmány. *J Urol (Magyar kiadás)* 2006; 2: 127-132
186. Majoros A, Nyírádi P, Riesz P, et al. A radikális prostatectomia szerepe a lokálisan előrehaladott prosztatarák kezelésében. *LAM* 2011; 21: 447-450
187. Makarov DV, Isharwal S, Sokoll LJ, et al. proPSA measurements in serum and tissue are associated with treatment necessity among men enrolled in expectant management for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7316-7321
188. Markt SC, Shui IM, Unger RH, et al. ABO blood group alleles and prostate cancer risk: results from the Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). *Prostate* 2015; 75: 1677-1681
189. Matejka Zs, Kiss N. A lakossági szűrések hatékonyságának és az ajánlható célcsoportok meghatározásának EBM alapú irodalmi összefoglalója. *Egészségügyi Stratégia Kutatóintézet*, Budapest, 2006. március 31
190. Meany DL, Sokoll LJ, Chan DW. Early detection of cancer: immunoassays for plasma tumor marker. *Expert Opin Med Diagn* 2009; 3: 597-605
191. Merrill RM, Bird JS. Effect of young age on prostate cancer survival: a population-based assessment (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 435-443
192. Mettlin CJ, Murphy GP. Why is the prostate cancer death rate declining in the United States. *Cancer* 1998; 82: 249-251
193. Mészáros A, Nyírádi P, Riesz P, et al. A radikális prostatectomia szerepe a lokálisan előrehaladott prosztatarák kezelésében. *LAM* 2011; 21: 447-450
194. Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS, et al. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. *Urology* 1997; 50: 710-714
195. Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 6958-6963
196. Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate-specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med* 2003; 52: 86-91
197. Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL et al. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem* 2004; 50: 1017-1025
198. Morgan OT, Jacobsen JS, McCarthy FW, et al. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996; 335: 304-310
199. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; 71: 618-629
200. Moul JW. Use of prostate-specific antigen in black men: Age-adjusted reference ranges for maximal cancer detection. *J Natl Med Assoc* 1998; 90: S710-712

201. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157: 120-134
202. Murphy AM, McKiernan JM, Olsson CA. Controversies in prostate cancer screening. *J Urol* 2004; 172: 1822-1824
203. Murphy AB, Nyame YA, Batai K, et al. Does prostate volume correlate with vitamin D deficiency among men undergoing prostate biopsy? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20: 55-60
204. Muszbek N, Koncz T, Hajdú P, et al. Daganatos betegségek korai felismerésére irányuló populációs szintű szűrőprogramok egészség-gazdaságtani elemzése – rendszerezett irodalmi áttekintés. *Magy Onkol* 2002; 46: 119-129
205. Müller H, Brenner H. Urine markers as possible tools for prostate cancer screening: Review of performance characteristics and practicality. *Clin Chem* 2006; 52: 562-573
206. Na R, Ye D, Liu F, et al. Performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]pro PSA (p2PSA) and the prostate health index (PHI) in a Chinese hospital-based biopsy population. *Prostate* 2014; 74: 1569-1575
207. Nagykálnai T. Biszfoszfonátok a daganatos csonttátek kezelésében. *LAM* 2007; 17: 195-201
208. Nair-Shalliker V, Egger S, Chrzanowska A, et al. Association between sun sensitive pigmentary genes and serum prostate specific antigen levels. *PLOS One* 2018; 13(3): e0193893
209. Negri C, Tosi F, Dorizzi R, et al. Antiandrogen drugs lower serum prostate-specific antigen (PSA) levels in hirsute subjects: evidence that serum PSA is a marker of androgen action in women. *J Endocrinol Metab* 2000; 85: 81-84
210. Negrón R, Vásquez A, Nieves M, et al. Body mass index affects the diagnosis and progression of prostate cancer in Hispanics. *Ethn Dis* 2010; 20 (Suppl): S 168-172
211. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 366-381
212. Oberaigner W, Horninger W, Klocker H et al. Reduction of prostate cancer mortality in Tyrol, Austria, after introduction of prostate-specific antigen testing. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 376-384
213. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, et al. Influence of patient age and the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 671-677
214. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific ranges. *JAMA* 1993; 270: 860-864
215. Oesterling JE, Moyad MA, Wright GL Jr, et al. An analytical comparison of the three most commonly used prostate-specific antigen assays: Tandem-R, Tandem-E, and IMX. *Urology* 1995; 46: 524-532
216. Ohwaki K, Endo F, Muraishi O, et al. Plasma volume changes affect prostate specific antigen in healthy men. *J Urol* 2010; 183: 1349-1353
217. Ohwaki K, Endo F, Muraishi O et al. Relationship between prostate-specific antigen and hematocrit: does hemodilution lead to lower PSA concentrations in men with a higher body mass index? *Urology* 2010; 75: 648-653
218. Orakwe DE, Tijani KH, Jeje EA, et al. Comparison of the pre-treatment testosterone levels in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer patients. *African J Urol* 2017; 23: 105-108
219. Otto SJ, Moss SM, Määttänen L, et al. PSA levels and cancer detection rate by centre in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3053-3060
220. Ottó S, Kásler M. Rákmortalitás és -incidencia hazánkban, az európai adatok tükrében. *Magy Onkol* 2002; 46: 111-117
221. Ottó S. A hazai „népegészségügyi szűrővizsgálatok” programjának epidemiológiai indoklása. *Orv Hetil* 2003; 144: 2347-2351
222. Ottó S, Ferencz A. Rosszindulatú daganatok – tumormarkerek. *Magy Onkol* 2004; 48: 13-20
223. Ottó S, Kásler M. A hazai és nemzetközi daganatos halálzási és megbetegedési mutatók alakulása. A népegészségügyi programok jellegzetességei és várható eredményei. *Magy Onkol* 2005; 49: 99-107
224. Pajor L. A prosztatarák hazai kezelése: palliatív és drága. *Magy Urol* 2001; 13: 335-345
225. Pannek J, Rittenhouse HG, Evans CL, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 (hK2) in urine are not clinically useful for early detection and staging of prostate cancer. *Urology* 1997; 50: 715-721
226. Pannek J, Marks LS, Pearson JD, et al. Influence of finasteride on free and total serum prostate specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998; 159: 449-453
227. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, et al. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980; 40: 2428-2432
228. Park H, Lee SW, Song G et al. Diagnostic performance of %[-2]proPSA and prostate health index for prostate cancer: prospective, multiinstitutional study. *JKMS* 2018; 33: e94
229. Parkin DM. Global cancer statistic in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-543
230. Penson DF, Chan JM, and the Urologic Diseases in America Project. Prostate cancer. *J Urol* 2007; 177: 2020-2029
231. Peyromaure M, Fulla Y, Debré B et al. Pro PSA: a „pro cancer” form of PSA? *Med Hypotheses* 2005; 64: 92-95
232. Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K, et al. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1819-1825
233. Platz EA, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Statin drug use is not associated with prostate cancer risk in men who are regularly screened. *J Urol* 2014; 192: 379-384
234. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2012; 4: e609-616
235. Polascik TP, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162: 293-306
236. Postma R, Schröder FH. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 825-833
237. Preston MA, Gerke T, Carlsson SV, et al. Baseline prostate-specific antigen level in midlife and aggressive prostate cancer in black men. *Eur Urol* 2018; 72: Sep. 17.
238. Price CP, Allard J, Davies G, et al. Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 188-216
239. Price MM, Hamilton RJ, Robertson CN, et al. Body mass index, prostate-specific antigen, and digital rectal examination findings among participants in a prostate cancer screening. *Urology* 2008; 71: 787-791
240. Pu Y-S, Chiang H-S, Lin C-C, et al. Changing trends of prostate cancer in Asia. *Aging Male* 2004; 7: 120-132
241. Rafferty B, Rigsby P, Rose M, et al. Reference reagents for prostate-specific antigen (PSA): establishment of the First International Standards for free PSA and PSA (90:10). *Clin Chem* 2000; 46: 1310-1317
242. Randell EW, Diamandis EP, Ellis G. Serum prostate-specific antigen measured in children from birth to age 18 years. *Clin Chem* 1996; 42: 420-423
243. Reissigl A, Pointner J, Horninger W, et al. Comparison of different prostate-specific antigen cutpoints for early detection of prostate cancer: results of a large screening study. *Urology* 1995; 46: 662-665
244. Reissigl A, Horninger W, Fink K, et al. Prostate carcinoma screening in the country of Tyrol, Austria. *Cancer* 1997; 80: 1818-1829
245. Rencz F, Brodszky V, Varga P, et al. A prosztatarák gazdasági terhe nagy betegregiszterek alapján. *Orv Hetil* 2014; 155: 509-520
246. Rennert H, Bercovich D, Hubert A, et al. A novel founder mutation in the RNASEL gene, 471delAAAG, is associated with prostate cancer in Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 981-984
247. Rhodes T, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Longitudinal changes of benign prostate-specific antigen and [-2] proprostate-specific antigen in seven years in community-based sample of men. *Urology* 2012; 79: 655-661
248. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, et al. European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002; 5: 1113-1124
249. Riesz P, Nyírády P. Újdonságok a prosztatarák diagnosztikájában és kezelésében. *Orv Hetil* 2016; 157: 410-414
250. Rodler I, Zajkás G. Az egészséges táplálkozás és a daganatos betegségek megelőzése. *Orv Hetil* 2003; 144: 413-418
251. Rohrmann S, Genkinger JM, Burke A, et al. Smoking and risk of fatal prostate cancer in a prospective US study. *Urology* 2007; 69: 721-725
252. Romics I, Bach D. A prostata specifikus antigénnel szerzett tapasztalatok prostatadaganatos betegeken. *Orv Hetil* 1989; 130: 2797-2780
253. Romics I, Fischer G, Bély M, et al. Tapasztalataink prosztatarákszűréssel. *Magy Urol* 1998; 10: 428-432
254. Romics I, Szűcs M. A prosztatarák kezelése és gondozása. *Orvosképzés* 2001; 3: 173-177
255. Romics I. Prostatatbetegségek. *Magy Tud* 2006; 167: 330-343
256. Romics I. Prostataspecifikus antigén: áldás vagy átok? *LAM* 2008; 18: 483-485



257. Romics I. A benignus prostata-hyperplasia gyógyszeres kezelése. *Orv Hetil* 2008; 149: 1875-1880
258. Romics I. A prosztatarák szűréséről. *LAM* 2010; 20: 743-746
259. Romics I. A prosztatarák kezelése. *Orv Hetil* 2010; 151: 580-583
260. Roobol MJ. Algorithms, nomograms and the detection of indolent prostate cancer. *World J Urol* 2008; 26: 423-429 -101963-
261. Roobol MJ, Schröder FH, van Leeuwen P, et al. Performance of the Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line Diagnostic test. *Eur Urol* 2010; 58: 475-481
262. Roobol MJ, Schröder FH, Hugosson J, et al. Importance of prostate volume in the European Rando-mises Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators: results from the biopsy collaborative group. *World J Urol* 2012; 30: 149-155
263. Saad F, Schulmann CC. Role of bisphosphonates in prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 26-34 Salgó L, Szalay I: Value of urine prostate-specific antigen determination in diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem Lab Med Suppl* 2001; 39: 147 [A]
264. Salgó L. The effects of age and gender on laboratory parameters. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49 (Suppl): S195 [A]
265. Sági Z, Bodó M, Vadász G, et al. The increasing incidence of prostate cancer in Hungary. *In vivo* 1994; 8: 43-436
266. Schröder FH, Carter BH, Wolters T, et al. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics. *Eur Urol* 2008; 53: 468-477
267. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a Randomi-zed European Study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-1328
268. Schröder FH, Roobol MJ. ERSPC and PLCO prostate cancer screening studies: What are the difference? *Eur Urol* 2010; 58: 46-52
269. Schröder FH, Denis L, Roobol MJ. Epiloge: Different approaches for prostate cancer screening in the EU? *Eur J Cancer* 2010; 46: 3120-3125
270. Schröder FH. Prostate cancer around the world. An overview. *Urol Oncol* 2010; 28: 663-667
271. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366: 981-990
272. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384: 2027-2035
273. Schumann B. Első multicentrikus prostata carcinoma szűrés Magyarországon. *Kórház* 1995; 2: 17-18
274. Semjonow A, De Angelis G, Oberpenning F, et al. The clinical impact of different assays for prostate specific antigen. *BJU Intern* 2000; 86: 590-597
275. Semjonow A, Köpke T, Eitze E, et al. Pre-analytical in-vitro stability of [-2]proPSA in blood and serum. *Clin Biochem* 2010; 43: 926-928
276. Shariat SF, Semjonow A, Lijla H, et al. Tumor markers in prostate cancer I: blood-based markers. *Acta Oncol* 2011; 50 (Suppl 1): 61-75
277. Shibata A, Whittemore AS, Imai K, et al. Serum levels of prostate-specific antigen among Japanese-American and native Japanese men. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1716-1720
278. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30
279. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29
280. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30
281. Siller Gy, Páldy A, Nádor G, et al. A prosztata rosszindulatú daganata (BNO-10: C61) miatti mortalitás és morbiditás területi megoszlása Magyarországon. *Magy Onkol* 2002; 46: 131-137
282. Slev P, La'ulu SL, Roberts WL. Intermethod differences in results for total PSA, free PSA, and per-centage of free PSA. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 952-958
283. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. Az American Cancer Society 2006. évi irányelvei a rák korai kimutatására. *CA Cancer J Clin (magyar kiadás)* 2006; 6: 7-19
284. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2010. A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 99-119
285. Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network Study of [-2] pro PSA: Improving prostate cancer detection and correlat- ing with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1193-1200
286. Sokoll LJ, Rosenwald S, Lyons J, et al. Is the WHO 90:10 prostate-specific antigen (PSA) First International Reference Standard really 90%  $\alpha$ 1-antichymotrypsin-bound PSA and 10% free PSA? *Clin Chem* 2011; 57: 1776-1777
287. Soos G, Tsakiris I, Szanto J, et al. The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in Hungary: an autopsy Study. *Eur Urol* 2005; 48: 739-744
288. Spangler E, Ziegler-Johnson CM, Coomes M, et al. Association of obesity with tumor characteristic and treatment failure of prostate cancer in African-American and European American men. *J Urol* 2007; 178: 1939-1945
289. Sréter L. A táplálkozás szerepe a daganatos betegségek kialakulásában és megelőzésében. *Orv Hetil* 1999; 140: 2275-2283
290. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909-916
291. Stamey TA. Second Standard Conference on International Standardization of Prostate-Specific Antigen Immunoassays: September 1 and 2. 1994. *Urology* 1995; 45: 173-184
292. Stamey TA, Chen Z, Prestigiacoimo AF. Reference material for PSA: The IFCC Standardization Study. *Clin Biochem* 1998; 31: 475-481
293. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, et al. The prostate specific antigen era in the Unites States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004; 172: 1297-1301
294. Stephan C, Jung K, Lein M, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 as promising tools for early diagnosis of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1133-1147
295. Stephan C, Klaas M, Müller C, et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006; 52: 59-64 Stephan C, Kramer J, Meyer H-A, et al. Different prostate-specific antigen assays give different results on the same blood sample: an obstacle to recommending uniform limits for prostate biopsies. *BJU Int* 2007; 99: 1427-1431
296. Stephan C, Kahrs A-M, Klotz S, et al. Toward metrological traceability in the determination of prostate-specific antigen (PSA): calibrating Beckman Coulter Hybritech Access PSA assay to WHO standards compared with the traditional Hybritech standards. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 623-629
297. Stephan C, Bangma C, Vignati G, et al. 20-25% lower concentrations of total and free prostate-specific antigen (PSA) after calibration of PSA assays to the WHO reference materials analysis in 1098 patients in four centers. *Int J Biol Markers* 2009; 24: 65-69
298. Stephan C, Köpke T, Semjonow A et al. Discordant total and free prostate-specific antigen (PSA) assays: calibration with WHO reference materials diminish the problem? *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 1325-1331
299. Stephan C, Siemssen K, Cammann H, et al. Between-method differences in prostate-specific antigen assays affect prostate cancer risk prediction by nomograms. *Clin Chem* 2011; 57: 995-1004
300. Stephan C, Jung K, Semjonow A, et al. Comparative assessment of urinary Prostate Cancer Antigen 3 and TMPRSS2:ERG gen fusion with the serum [-2]proprostate-specific antigen-based Prostate Health Index for detection of prostate cancer. *Clin Chem* 2013; 59: 280-288
301. Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, et al. Multicenter evaluation of [-2] proprostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin Chem* 2013; 59: 306-314
304. Stephan C, Ralla B, Jung K. Prostate-specific antigen and other serum and urine markers in prostate cancer. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1846: 99-112
305. Sturgeon CM, Ellis AR. Improving the comparability of immunoassays for prostate-specific antigen (PSA): Progress and problems. *Clin Chim Acta* 2007; 381: 85-92
306. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman U-H, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008; 54: e11-e79
307. Suba Z, Kásler M. Az inzulin és az ösztrogén kölcsönhatása a sejtproliferáció szabályozásában és a karcinogenezisben. *Orv Hetil* 2012; 153: 125-136
308. Sun W-G, Liang C-Z, Zheng Q-C, et al. Influence of age on seven putative prostate tumor markers: a cohort study in Chinese men. *Asian J Androl* 2016; 18: 1-5
309. Sutcliffe S, Pakpahan R, Sokoll LJ, et al. Prostate-specific antigen concentration in young men: new estimates and review of the literature. *BJU Int* 2012; 110: 1627-1635
310. Szabó JF, de la Taille A. Robotsebészet, a prosztatarák modern sebészeti kezelése. *Magy Onkol* 2014; 58: 173-181 Szalay I, Bordás N, Bajory Z, et al. Determinant factors in connection with the level of

- prostate specific antigen (PSA). *Clin Chem Lab Med* 2009; 47 (Suppl): S169-S170 [A]
311. Szalay I, Bordás N, Bajory Z et al. Correlation between the prostate cancer, metabolic syndrome and other risk factors. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: A211-A212 [A]
312. Szalay I, Bordás N, Pajor L, et al. A new way in the early detection of prostate cancer: the [-2]pro prostate specific antigen. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49 (Suppl): S276 [A]
313. Szalay I, Bordás N, Salgó L, et al. A prosztatarák új diagnosztikai markere, a [-2]proPSA. *Magy Urol* 2012; 24: 9-14
314. Szalay I, Bordás N, Salgó L. The role of calibrators of serum prostate-specific antigen in the prostate cancer. *Biochim Clin* 2013; 37: S196 [A]
315. Szappanos S, Farkas R, Lócsei Z et al. Új módszerek a prosztata daganatok sugárkezelésében: dinamikus ívbesugárzás és kilovolttos „cone-beam” komputertomográfias ellenőrzés. *Orv Hetil* 2014; 155: 1265-1272
316. Szűcs M, Romics I. A prosztatarák szűrésről. *Háziorvos Továbbk Szemle* 2003; 8: 628-632
317. Takayama TK, Fujikawa K, Davie EW. Characterization of the precursor of prostate-specific antigen. *J Biol Chem* 1997; 272: 21582-21588
318. Tang P, Sun L, Uhlman MA, et al. Baseline PSA as a predictor of prostate cancer-specific mortality over the past 2 decades. *Cancer* 2010; 116: 4711-4717
319. Tarhan F, Orcun A, Küçükercan I, et al. Effect of prostatic massage on serum complexed prostate-specific antigen levels. *Urology* 2005; 66: 1234-1238
320. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, et al. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996; 47: 511-516
321. Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 283-291
322. Telekes A. A biszfoszfonátok szerepe a prosztata daganatok kezelésében. *Onkológia* 2012; 2: 186-187
323. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239-2246
324. Tombal B. Over- and underdiagnosis of prostate cancer: the dangers. *Eur Urol* 2006; 5 (Suppl): 511-513
325. Tompa A. A rák elsődleges megelőzésének elmélete és gyakorlata. *Magy Onkol* 2007; 51: 7-21
326. Tosoian J, Loeb S. PSA and beyond: The Past, Present, and Future of investigative biomarkers for prostate cancer. *ScientificWorld J* 2010; 10: 1919-1931
327. Tzanakis I, Kazoulis S, Girousis N, et al. Prostate-specific antigen in hemodialysis patients and the influence of dialysis in its levels. *Nephron* 2002; 90: 230-233
328. Ulmert D, Becker C, Nilsson J-A, et al. Reproducibility and accuracy of measurements of free and total prostate-specific antigen in serum vs plasma after long-term storage at -200 C. *Clin Chem* 2006; 52: 235-239
329. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137: 915-916
330. van der Crujjsen-Koeter IW, van der Kwast TH, Schröder FH. Interval carcinomas in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)-Rotterdam. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1462-1466
331. van der Crujjsen-Koeter IW, Vis AN, Roobol MJ, et al. Comparison of screen detected and clinically diagnosed prostate cancer in European Randomized study of screening for prostate cancer, section Rotterdam. *J Urol* 2005; 174: 121-125
332. Varga I. Szűrmi vagy nem szűrmi Magyarországon – 30 év szakrendelői tapasztalat alapján. *Magy Urol* 2012; 24: 26-34
333. Varga I. Az ötven év feletti férfi korosztály urológiai követésének tapasztalatai: érvek – ellenérvek a hazai viszonyok tükrében. *IME* 2012; 11: 24-30
334. Vogt TM, Ziegler RG, Graubard BI, et al. Serum selenium and risk of prostate cancer in U.S. blacks and whites. *Int J Cancer* 2003; 103: 664-670
335. Wang MC, Popsidero LD, Kuriyama M, et al. Prostate antigen: a new potential marker for prostate cancer. *Prostate* 1981; 2: 89-96
336. Wang MZ, Gao ZW, He DL, et al. Age specific reference ranges for serum prostate-specific antigen in Chinese men. *Zhonghua Yi Xue Zhi* 2003; 83: 1665-1667
337. Weir HK, Thompson TD, Soman A, et al. The past, present and future of cancer incidence in the United States: 1975 through 2020. *Cancer* 2015; 121: 1827-1837
338. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1132-1137
339. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1325-1329
340. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer. Update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 70-98
341. Wright JL, Stanford JL. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1617-1622
342. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocrine Reviews* 2001; 22: 184-204
343. Yu D, Eleftherios P, Diamantis EP. Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem* 1995; 41: 54-58
344. Yu H, Diamandis EP. Prostate-specific antigen immunoreactivity in amniotic fluid. *Clin Chem* 1995; 41: 204-210
345. Yu H, Berkel H. Prostate-specific antigen (PSA) in women. *J La State Med Soc* 1999; 151: 209-213
346. Zhang Y, Kiel DP, Ellison RC et al. Bone mass and the risk of prostate cancer: the Framingham study. *Am J Med* 2002; 113: 734-739
347. Zhu X, Albertsen PC, Andriole GL, et al. Risk-based prostate cancer screening. *Eur Urol* 2012; 61: 652-661