

Smanjuje li probir mjerenjem serumskog antigena specifičnog za prostatu (PSA) smrtnost od raka prostate?

Does Prostate Specific Antigen (PSA) Screening Reduce Prostate Cancer Mortality?

IGOR TOMAŠKOVIĆ

Klinika za urologiju, KBC Sestre milosrdnice, 10000 Zagreb, Vinogradska 29 i
Medicinski fakultet Osijek, J. Huttera 4, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

SAŽETAK Unatoč činjenici da je rak prostate jedna od najsmrtonosnijih malignih bolesti muškaraca učinak testiranja muškaraca putem antigena specifičnog za prostatu (PSA) na smrtnost od raka prostate je dvojen. Europska randomizirana studija probira za karcinom prostate (ERSPC) pokazala je redukciju smrtnosti specifične za karcinom za 27% nakon 13 godina praćenja u korist probira. Nasuprot tomu američka studija US Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian cancer screening trial (PLCO) nije pokazala redukciju mortaliteta u skupini podvrgnutoj probiru. Neovisno o učinku na smrtnost, povoljni rezultati probira raka prostate uključuju veći broj bolesnika s lokaliziranom bolešću i povećanje broja dobro diferenciranih tumora. Međutim, rizik od pretjeranog dijagnosticiranja indolentne bolesti i posljedičnoga pretjeranog liječenja te njegova utjecaja na kvalitetu života argumenti su protiv probira. Suvremene spoznaje nalažu preispitivanje dosadašnjih preporuka uporabe PSA.

KLJUČNE RIJEČI: antigen specifičan za prostatu, PSA, probir, rano otkrivanje, rak prostate

SUMMARY In spite of the fact that prostate cancer is one of the deadliest malignancies in men, the effect of prostate-specific antigen (PSA) screening on prostate cancer mortality remains debated. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) demonstrated a statistically significant 27% decrease in prostate cancer-specific mortality after 13 years of follow-up in screened vs. unscreened men. In contrast, the prostate arm of the US Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) found no benefit from screening. Irrespective of mortality impact, favourable results from prostate cancer screening include an increasing number of men with localised disease and an increase in the number of well-differentiated tumours. However, the risk of overdiagnosis and subsequent overtreatment, including its effects on the quality of life, offers arguments against screening. The present knowledge requires a review of the previous recommendations on the use of PSA.

KEY WORDS: prostate-specific antigen, PSA, screening, early detection, prostate cancer

Uvod



Antigen specifičan za prostatu (engl. *prostate specific antigen* – PSA) ulazi u kliničku praksu 1986. godine kada ga je odobrila Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) za praćenje muškaraca s već potvrđenim rakom prostate. No, zbog njegove široke uporabe i u otkrivanju raka prostate FDA je 1994. godine odobrila i ovu indikaciju. PSA-testiranje unijelo je revoluciju u našu sposobnost dijagnosticiranja, liječenja i praćenja učinka liječenja kod

bolesnika s rakom prostate. Iako je jasno da PSA nije idealan marker te da čak nije specifičan za rak prostate jer ga mijenjaju i upala, benigna prostatična hiperplazija, ejakulacija, mehanička manipulacija i instrumentacija donjeg urotakta te neki lijekovi, ovaj se marker i dalje rabi baš kao tumorski marker (1). Unatoč širokoj i masovnoj uporabi PSA u otkrivanju raka prostate koje mjestimice doseže razmjere probira, polemika i dalje postoji u vezi s osnovanošću probira.

Što je probir?

Populacijski ili masovni probir (screening) definiran je kao sustavni pregled asimptomatskih osoba (pod rizikom) i obično ga potiču zdravstvene službe.

Rano otkrivanje (early detection) ili oportunistički screening sastoji se od pronalaženja individualnih slučajeva na inicijativu informiranog pacijenta i/ili njegova liječnika (2). Krajnji ciljevi obaju pristupa jesu:

- smanjenje mortaliteta od raka prostate
- očuvanje kvalitete života.

Probir je opravdan ako je riječ o teškoj bolesti čiji je tijek poznat (liječene/neličene), asimptomatska faza traje dovoljno dugo, postoji terapija, protokol liječenja je nedvojbjen, postoji zdravstvena ustanova za probir i liječenje, postoji test za probir, test za probir dostupan je svima i trošak po bolesniku ekonomski je opravdan (kriteriji SZO-a) (3).

O biologiji PSA

Antigen specifičan za prostatu po građi je glikoprotein građen od 237 aminokiselina, molekularne mase 33.000 daltona koji se stvara u epitelnim stanicama prostate. Po funkciji je enzim, serinska proteaza, koja ima ulogu u likvefakciji sperme. Zbog toga ga u najvišoj koncentraciji nalazimo upravo u sjemenjnoj tekućini, a tek u tisuću puta nižim koncentracijama u serumu. Gen za kodiranje PSA nalazi se na 19. kromosomu i pripada skupini tkivnih humanih kalikreinskih gena (hKLK) kojih ima 15 (donedavno su bila poznata samo 3), a sam gen za PSA je hKLK 3. Zbog toga se PSA zove i humani kalikrein 3. U zdravom tkivu PSA je ograničen na prostatu i samo malena količina dospjeva u krv. Povišene koncentracije u serumu javljaju se u različitim bolestima prostate: prostatitisu, benignoj hiperplaziji prostate te kod raka prostate, što nije uvijek nužno rezultat povećane ekspresije PSA, nego i povećanog otpuštanja PSA u krv, vjerojatno zbog narušavanja citoarhitekture tkiva. Znatno dio PSA koji ulazi u cirkulaciju netaknut je i tvori kompleks s inhibitorima proteaze α 1-antikimotripsina ili s drugim inhibitorima. PSA, koji je katalitički aktivan, ne tvori komplekse i cirkulira kao slobodan PSA (fPSA). Porast PSA prethodi kliničkoj bolesti 5 – 10 godina (4, 5).

Osobitosti PSA-testa

Određivanje dijagnostičke točnosti PSA-testiranja opterećeno je brojnim teškoćama. Naime, većina muškaraca

s normalnom razinom PSA neće biti podvrgnuta biopsiji prostate, što rezultira precijenjenom osjetljivošću i podcijenjenom specifičnošću PSA-testa. Stoga se postavlja pitanje: što je „normalna“ razina PSA? **Prostate Cancer prevention Trial (PCPT)** svjedoči nam da i kod razine PSA ispod 4 ng/ml („normalna razina“) čak 15% muškaraca ima karcinom prostate i kod njih 15% rak je visokoga gradusa (6). Dodatno, PSA-testiranjem otkrivaju se i klinički nevažni karcinomi prostate, što zapravo i ne želimo pa je upitno što je stvarno pozitivan, a što stvarno negativan nalaz. Teškoću zadaje i činjenica da sama biopsija prostate nije savršeni zlatni standard jer i ona ima lažno negativne nalaze ovisno o protokolu biopsije, broju bioptata, izvođaču biopsije itd. Testiranje putem PSA poželjno je kalibrirati naspram klinički značajnim karcinomima prostate, a budući da ni o ovoj temi ne postoji suglasje niti adekvatan zlatni standard (slikovni, patoanatomski i dr. kriteriji) za razlikovanje signifikantnih od insignifikantnih karcinoma, pitanje dijagnostičke točnosti PSA-testa postaje još kompleksnije. PSA u kombinaciji s digitorektalnim pregledom (što najčešće ide zajedno) ima bolju dijagnostičku točnost i povećava stopu otkrivenih karcinoma u odnosu prema svakoj pretrazi zasebno (7 – 9). Neke studije kao graničnu vrijednost PSA rabile su razinu od 4 ng/ml, dok su druge uzimale nižu graničnu vrijednost PSA od 3 ng/ml. Dijagnostičke osobitosti PSA-testa prikazane su u tablici 1. Najbolje definirana statistička veličina u studijama probira jest pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) koja nam govori koliko ljudi koji imaju pozitivan test (povišen PSA) zaista ima karcinom prostate. PPV pri vrijednosti PSA 4 do 10 ng/ml jest oko 25%, a iznad 10 ng/ml oko 60%. S obzirom na to da je većina nalaza u takozvanoj „sivoj zoni“ PSA od 4 do 10 ng/ml, testiranje putem PSA vodi velikom broju nepotrebnih biopsija (75%), što je jedna od loših strana *screeninga*. Iako se biopsije smatraju relativno bezazlenim postupkom, porast infekcija zbog rasta rezistencije na profilaktičke antibiotike vodi vrlo teškim infektivnim komplikacijama sve do sepse. Pri snižavanju granične vrijednosti PSA imat ćemo veći broj muškaraca koji ulaze u kategoriju povišenog PSA, a prema distribuciji PSA u populaciji od 50 do 69 godina to znači čak 1/3 sve muške populacije. Ukupan apsolutni broj muškaraca u toj kategoriji, invazivnost biopsije, njezine komplikacije te niska pozitivna prediktivna vrijednost testa dodatni su argumenti protiv *screeninga* ovom metodom (10). To dakako ne znači da ćemo odustati od

TABLICA 1. Dijagnostičke osobitosti PSA-testa prema Američkom udruženju za rak (8, 9)

Granična vrijednost	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	pozitivna prediktivna vrijednost (%)	Negativna prediktivna vrijednost (%)
PSA 3 ng/ml	32	85	29	-
PSA 4 ng/ml	21	91	30	85

PSA-testiranja u svrhu ranog otkrivanja raka niti od biopsije kojom ga potvrđujemo, nego navedene postupke treba rabiti racionalnije i poznavati dokaze koji stoje iza njih.

PSA je oscilirajuća veličina i jedna povišena vrijednost ne bi trebala sama po sebi nužno indicirati biopsiju (2). Odluka o biopsiji trebala bi biti donesena uzimajući u obzir dob bolesnika, klinički status i digitorektalni pregled (DRP) (prisutnost upale, BPH), očekivano trajanje života, učinak na daljnju odluku o liječenju te ponovljenu vrijednost PSA. Za poboljšanje PSA-testa rabi se niz surogatnih parametara kao što su omjer slobodnog i ukupnog PSA, PSA *velocity* (PSA-ubrzanje, tj. promjena PSA u tijeku najčešće godine dana), gustoća PSA, dobno specifičan PSA koji također imaju svoja ograničenja, što izlazi iz okvira teme ovog teksta.

PROBLEM RANOG OTKRIVANJA I PRETJERANE DIJAGNOZE

Prirodni tijek raka prostate vrlo je varijabilan i može se kretati od indolentne do vrlo agresivne bolesti. Uporabom PSA dolazi do otkrivanja velikog broja karcinoma prostate pa je prisutan znatan porast incidencije ove bolesti. Dodatno su mijenjani i protokoli biopsija s većim brojem biopata, što je rezultiralo većom detekcijom karcinoma. Smanjenje smrtnosti i do 40% u nekim zemljama moguća je posljedica ranijeg otkrivanja i/ili boljeg liječenja ove bolesti (11). No, paralelno se događa i neželjeni fenomen otkrivanja indolentnih karcinoma, koji nisu prijatna zdravlju i životu oboljelog, a bez mjera ranog otkrivanja ne bi se nikada klinički očitovali. Tako je cjeloživotni rizik obolijevanja od ove bolesti 16 – 20%, a rizik od umiranja oko 3% (12). Razvidno je da postoji velika razlika između incidencije i mortaliteta. Obdukcijske su studije pokazale da je učestalost raka prostate u muškaraca umrlih od drugih uzroka mnogo veća od učestalosti klinički manifestnog raka prostate u populaciji (12, 13). Zbog otkrivanja velikog broja klinički nevažnih karcinoma prostate velik se broj bolesnika podvrgava liječenju koje im ne donosi dobrobit, a komplikacije koje sa sobom nose mogu čak smanjiti kvalitetu života. Za navedene se fenomene rabe pojmovi pretjeranog dijagnosticiranja (*overdiagnosing*) i pretjeranog liječenja (*overtreatment*).

Dakle, s jedne strane **rak prostate u svojoj agresivnoj formi** uzrokuje izuzetan morbiditet i mortalitet u muškoj populaciji (drugi najčešći uzrok smrti od malignoma, iza raka pluća), a s druge strane njegov **indolentni oblik** dovodi do suvišnog liječenja i komplikacija (inkontinencija, impotencija) u velikom broju muškaraca kojima liječenje nije potrebno. Najbolji pristup u liječenju lokaliziranog raka prostate i nadalje je prijeporno pitanje (2) i potrebna je velika ekspertiza u pristupu bolesnicima s ovom bolešću.

Probir za rak prostate uporabom PSA

Dobrobit probira s pomoću PSA proučavana je u nekoliko studija. Rana opservacijska studija provedena u Tirolu, u

Austriji, 1993. godine pokazala je da je tijekom 2004. – 2008. godine došlo do znatnog smanjenja smrtnosti od raka prostate kod muškaraca u dobi višoj od 60 godina u usporedbi sa stopom smrtnosti tijekom 1989. – 1993. godine (razdoblje prije PSA). 86,6% muškaraca koji su zadovoljavali uvjete testirano je putem PSA barem jedanput od 1993. godine. Broj smrtnih slučajeva od raka prostate u Tirolu u 2005. godini bio je 54% (95%-tni interval pouzdanosti [CI] 34 – 69%) manji nego što se očekivalo u usporedbi s 29%-tnom redukcijom (95% CI 22 – 35%) u ostatku Austrije. Trend smanjenja smrtnosti od raka prostate bio je znatno veći u Tirolu u usporedbi s ostatkom Austrije ($p = 0,001$). Primijećena je i značajna migracija prema nižim stadijima bolesti (14). Druga studija dizajnirana kao prirodni eksperiment u SAD-u uspoređivala je mortalitet od raka prostate u području Seattlea gdje je visoka razina PSA-testiranja naspram regiji Connecticuta gdje je niska razina PSA-testiranja, nije utvrdila razlike u smrtnosti specifičnoj za karcinom (15). Rana studija iz 1987. godine u Švedskoj nije pokazala nikakvu korist *screeninga* u pogledu smrti od raka prostate (16). U kanadskoj pokrajini Quebecu Labrie i sur. proučavali su učinke probira na 46.000 muškaraca i nakon 11 godina zaključili da probir reducira mortalitet od raka prostate 62% ($p < 0,002$, Fisherov test) (17).

Prospektivne randomizirane studije probira

Pitanje dobrobiti od masovne uporabe PSA u svrhu ranog otkrivanja raka prostate koje mjestimice doseže razmjere probira (*screeninga*) nisu uspjele razriješiti ni dvije randomizirane, prospektivne studije: **European randomized study for prostate cancer (ERSPC)** te **Prostate, Lung, Colorectal and Ovary trial (PLCO)** (18, 19). Dok je ERSPC nakon 13 godina praćenja pokazala redukciju mortaliteta za 27% (0,73, 0,61 – 0,88, $p < 0,0007$), studija PLCO nije uspjela pokazati korist od probira (18, 19).

ERSPC je u 7 europskih centara regrutirala 182.160 muškaraca u dobi od 50 do 74 godine koji su randomizirani u dvije skupine: skupinu podvrgnutu probiru putem PSA svake 4 godine (osim u Švedskoj, svake 2 godine) i kontrolnu skupinu koja nije podvrgnuta PSA-testiranju. Većina se centara koristila graničnom vrijednosti od 3 ng/ml (2,5 – 4) (18). Očekivano, više karcinoma detektirano je u probirnoj skupini, ali je mortalitet od raka prostate bio 0,43 (prema 0,54) na 1000 osoba/godinu u toj skupini. 24% ispitanika studije ERSPC nije se odazvalo pozivu na *screening*, a u kontrolnoj skupini pak oko 31% ispitanika podvrgnuto je PSA-testiranju. Ta kontaminacija u obje skupine jedan je od prigovora ovoj studiji. Drugi je prigovor da je moguća razlika u liječenju mogla pridonijeti razlici u preživljenju.

PLCO je proveden u Sjedinjenim Američkim Državama i uključio je 76.693 muškarca stara od 55 do 74 godine. Rabila se granična vrijednost PSA od 4 ng/ml. Prigovor studiji PLCO

jest velika stopa kontaminacije PSA-testiranjem u kontrolnoj skupini koje je doseglo otprilike polovicu ispitanika. Rezultati objavljeni nakon 10 godina nisu pokazali korist od probira (RR = 1,09, 95%-tni CI = 0,87 – 1,36) (19). Dodatno u probirnoj populaciji stopa biopsija pri povišenom PSA u PLCO bila je samo oko 40% (prema oko 83% u ERSPC-u), što je rezultiralo manjom detekcijom karcinoma u probirnoj populaciji, a posljedično moguće i efektom na mortalitet specifičan za karcinom.

Göteborgska studija randomizirana je studija u kojoj je 1994. godine 20.000 muškaraca rođenih između 1933. i 1940. godine randomizirano u skupinu probira putem PSA svake 2 godine ili skupinu bez PSA-testiranja (kontrolne) (20). Rezultati ove studije uključeni su u ERSPC, a često se zasebno ističu jer je Göteborgska populacija nešto posebnija. Naime, učestalije PSA-testiranje i dulje praćenje od 18 godina te mlađa kohorta mogli su razlozi drastičnije izražene razlike u mortalitetu specifičnom za karcinom. Incidencija raka prostate bila je 12,7% u probirnoj skupini i 8,2% u kontrolnoj skupini (omjer rizika 1,64; 95%-tni interval pouzdanosti [CI] 1,50 – 1,80; $p < 0,0001$). Apsolutno kumulativno smanjenje rizika od smrti od karcinoma prostate nakon 18 godina praćenja bilo je 0,20% (95%-tni CI -0,06 – 0,47%), a relativna redukcija rizika je 12% (95%-tni CI -5 – 26%) u probirnoj skupini. Sveukupno, 139-ero ljudi potrebno je podvrgnuti bianualnom probiru i 13 dijagnosticirati da bi se spriječila jedna smrt od raka prostate. Dakle, čak ni randomizirane studije s dugim praćenjem nisu nam uspjele dati odgovor o koristi probira putem PSA. Čak i da probir putem PSA reducira mortalitet, potrebno je razmotriti sve aspekte takvog pristupa. Naime, prigovor probiru leži i u činjenici da je i uz redukciju mortaliteta PSA *screeningom* cijena vrlo visoka: posljednji rezultati praćenja nakon 13 godina u ERSPC-u pokazuju da je potrebno pozvati 781 muškarca u program *screeninga* te liječiti 27 da bi se izbjegla 1 smrt od raka prostate (18). Smatra se da je stopa pretjeranog dijagnosticiranja (*overdiagnosis*) oko 50% i to je glavni štetni učinak *screeninga*. Primjena PSA kao probirnog testa pokazuje sve njegove slabosti, prije svega nisku specifičnost. Uz graničnu vrijednost od 3 ng/ml koja se rabila u ERSPC-u 25% muškaraca

u dobi od 55 do 69 godina je „pozitivno“, a kod 75% kojima je test negativan (PSA < 3 ng/ml) rak prostate nije definitivno isključen (21). Cochraneova metaanaliza objavljena je prije recentnih objava rezultata ERSPC-a 2014. godine i veliku težinu dala studiji PLCO. Zaključeno je da nema koristi od probira putem PSA u pogledu redukcije smrtnosti (22). Jedan od istraživača ERSPC-a prof. F. H. Schröder iznio je kritiku Cochraneove metaanalize smatrajući da je ERSPC uspješnija studija od PLCO-a, a da u spomenutoj metaanalizi nisu zadovoljeni svi Cochraneovi kriteriji (23).

PSA – što preporučiti?

Iako je PSA u kliničkoj uporabi više od 20 godina, uz brojne mane i ograničenja, za sada još nismo dobili bolji marker koji bi ga zamijenio. Donedavno, mnogi liječnici i profesionalne organizacije poticali su godišnje PSA-testiranje za sve muškarce nakon 50. godine života, a u muškaraca s većim rizikom od raka prostate, uključujući Afroamerikance te muškarce čiji je član obitelji imao rak prostate i prije – u dobi od 40 ili 45 godina. Međutim, kad se više saznalo o koristi, ali i šteti od probira raka prostate (tablica 2.), brojne su organizacije proklamirale oprez u rutinskom probiru cijele muške populacije. Danas postoji suglasje da bi muškarca koji se podvrgava PSA-testiranju najprije trebalo detaljno obavijestiti o mogućoj koristi, ali i šteti. Takav oblik zajedničkog odlučivanja s obaviještenim bolesnikom naziva se **informirano odlučivanje**. Za sada se ne preporučuje masovni, nego oportunistički probir. Temeljna pitanja koja traže odgovor jesu:

1. Koje muškarce podvrgnuti PSA-testiranju?
2. Kada početi?
3. U kojim intervalima ponavljati testiranje?
4. Kada prestati?

Preporuke najvažnijih stručnih društava prikazane su u tablici 3. Neke smjernice naglašavaju spoznaju da rano mjerenje PSA u četrdesetim godinama može stratificirati muškarce prema riziku i determinirati intervale retestiranja. Probir za karcinom prostate uključuje kompromis između dobrobiti i štete. Prema Američkom udruženju urologa najsigurniji

TABLICA 2. Moguće koristi i štete od probira putem PSA

Koristi probira	Šteta od probira
Migracija stadija: više lokalizirane bolesti, a manje uznapredovale / metastatske	Visoka incidencija indolentnih tumora (i do 50%)
Ranija dijagnoza	Rizik od biopsije (75% negativnih u „sivoj zoni“, komplikacije, osobito infekcije)
Niži PSA kod dijagnoze (prognostički parametar)	Problemi pretjerane dijagnoze (50% niskorizičnih do indolentnih karcinoma u eri PSA)
Bolje preživljenje u eri PSA	Problem pretjeranog liječenja (jednom dijagnosticirani s rakom prostate > 80% bolesnika podvrgava se agresivnom liječenju)

dokazi u korist PSA *screeninga* jesu u dobnoj skupini od 55 do 69 godina jer je to skupina proučavana u randomiziranim ispitivanjima. Dakle, ciljna skupina probira, nakon rasprave o riziku i koristi, mogli bi biti muškarci u dobi od 55 do 69 godina, što je jedan od mogućih racionalnijih pristupa uporabi PSA utemeljen na dokazima.

ZAKLJUČAK

Dvije velike, populacijske kliničke studije: Europska randomizirana studija probira za karcinom prostate (ERSPC) i Göteborgska studija – pokazale su redukciju smrtnosti speci-

fične za karcinom za 27%, odnosno 44% nakon 13, odnosno 18 godina praćenja u korist probira. Nasuprot tomu, američka studija *US Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian cancer screening trial* (PLCO) nije pokazala redukciju mortaliteta u skupini podvrgnutoj probiru.

U nedostatku dokaza o koristi masovnog probira, ali i uz dužan oprez i uzimanje u obzir pozitivnih učinaka PSA-testiranja, potrebno je provoditi oportunistički probir. To znači krojenje inicijalnog i ponavljano PSA-testiranja uz informirano odlučivanje bolesnika prema bazičnim vrijednostima PSA i procjeni stupnja rizika od raka prostate.

TABLICA 3. Sažetak preporuka stručnih društava o PSA-testiranju (24 – 27)

Organizacija	Preporuka	Dob početka	Algoritam probira
American College of Preventive Medicine	Nedovoljno dokaza za preporuku rutinskog probira	Razgovor o probiru treba se provesti tijekom rutinskog, godišnjega periodičnog pregleda ili na zahtjev bolesnika	Nema
American Cancer Society (ACS)	Informirano odlučivanje	S 40 godina za najrizičnije (više rodaka dijagnosticiranih s rakom prostate prije 65. g.); s 45 godina u muškaraca visokog rizika (Afroamerikanci ili rođaci u prvoj liniji osobe s rakom prostate); s 50 godina osobe umjerenog rizika s očekivanim trajanjem života duljim od 10 g.	Oni koji odaberu PSA-testiranje ponavljaju test svake 2 godine ako je PSA < 2,5 ng/ml, a svake godine ako je PSA > 2,5 ng/ml
American urological association (AUA)	Informirano odlučivanje	S < 55 g. ne preporučuje se rutinski probir. U osoba visokog rizika s < 55 g. (Afroamerikanci i pozitivna obiteljska anamneza) odluka je individualizirana uz informirano odlučivanje. 55 – 69 g. ciljana skupina uz informirano odlučivanje. > 70 g. probir se rutinski ne preporučuje.	Intervali testiranja temelje se na bazičnoj vrijednosti PSA. Intervali PSA-testiranja od dvije godine razuman su pristup. Za > 60 godina s razinom PSA ispod 1,0 ng/ml, dulji intervali probira (npr., od četiri godine) mogu se uzeti u obzir. Za muškarce s PSA ispod 3 ng/ml u dobi od 70 do 75 godina, PSA-skrining može se sigurno prekinuti.
European Association of urology (EAU)	Nedovoljno dokaza za preporuku rutinskog probira; oportunistički probir ponuditi dobro informiranim muškarcima	Od 40 do 45 g. bazični PSA. Individualizirana, riziku prilagođena, strategija za rano otkrivanje mogla bi biti ponuđena dobro informiranim muškarcima s očekivanim životnim vijekom od barem 10 do 15 godina. Rano mjerenje PSA u muškaraca s povišenim rizikom od PCA: • muške osobe iznad 50 godina • muškarci iznad 45 godina s obiteljskom anamnezom • Afroamerikanci • muškarci s razinom PSA > 1 ng/ml s 40 godina • muškarci s razinom PSA > 2 ng/ml sa 60 godina	Intervali testiranja temelje se na inicijalnoj vrijednosti PSA; ako je bazični PSA < 1 ng/ml i do 8 godina; dvogodišnji interval za one s inicijalnim rizikom. Probir za one s očekivanim trajanjem života < 15 g. vjerojatno ne donosi dobrobit.
National Comprehensive Cancer network (NCCN)	Informirano odlučivanje	S 45 – 50 g. bazični PSA i DRP uz informaciju; od 50 do 70 godina PSA i DRP.	Intervali testiranja temelje se na bazičnoj vrijednosti PSA i DRP; ako je bazični PSA < 1 ng/ml, retestiranje s 50, inače svake 1 – 2 g. Nakon 70 g. samo u odabраних ljudi bez komorbiditeta.

LITERATURA

- Nogueira L, Corradi R, Eastham JA. Prostatic specific antigen for prostate cancer detection. *Int Braz J Urol* 2009;35:521–9.
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M i sur. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61–71.
- Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *BMJ* 1999;319:1562–5.
- Klein LT, Lowe FC. The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigen levels. *Urol Clin North Am* 1997;24:293–7.
- Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21:383–91.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ i sur. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239–46.
- Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152:2031–6.
- Crawford ED, DeAntoni EP, Etzioni R, Schaefer VC, Olson RM, Ross CA. Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. The Prostate Cancer Education Council. *Urology* 1996;47:863–9.
- Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 1991;67:2949–58.
- Postma R, Schröder FH. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:825–33.
- Surveillance Epidemiology and End Results: fast stats. National Cancer Institute Web site. Dostupno na: <http://www.seer.cancer.gov/faststats/selections.php?#Output>. Datum pristupa: 22. 7. 2014.
- Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15:3866–71.
- Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D i sur. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1050–8.
- Bartsch G, Horninger W, Klocker H i sur. Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int* 2008;101:809–16.
- Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery E, Barry MJ. Screening, treatment, and prostate cancer mortality in the Seattle area and Connecticut: fifteen-year follow-up. *J Gen Intern Med* 2008;23:1809–14.
- Sandblom G, Varenhorst E, Löfman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol* 2004;46:717–23, discussion 724.
- Labrie F, Candas B, Cusan L i sur. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004;59:311–8.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ i sur. 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;384:2027–35.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd i sur. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:125–32.
- Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic Testing Versus Organized Prostate-specific Antigen Screening: Outcome After 18 Years in the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol* 2014; doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.006.
- Schröder FH. Screening for prostate cancer: current status of ERSPC and screening-related issues. *Recent Results Cancer Res* 2014;202:47–51.
- Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1: doi: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.
- Schröder FH. ERSPC, PLCO studies and critique of Cochrane review 2013. *Recent Results Cancer Res* 2014;202:59–63.
- American College of Preventive Medicine. Dostupno na: <http://www.acpm.org/>. Datum pristupa: 14. 4. 2015.
- Early Detection of Prostate Cancer AUA Guideline. Dostupno na: <https://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer-detection.cfm>. Datum pristupa: 14. 4. 2015.
- Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2015. Dostupno na: http://www.uroweb.org/gls/pdf/1607%20Prostate%20Cancer_LRV3.pdf. Datum pristupa: 14. 4. 2015.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site. Datum pristupa: 14. 4. 2015.



ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:

Dr. sc. Igor Tomašković, dr. med.
specijalist urolog
Klinika za urologiju, KBC Sestre milosrdnice,
10000 Zagreb, Vinogradska ulica 29
e-mail: igor.tomaskovic@vk.t-com.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

12. 2. 2015. / February 12, 2015

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

12. 4. 2015. / April 12, 2015

