

Tumorski markeri karcinoma prostate

Ivan Mihaljević¹, Dunja Mudri¹, Ljubica Glavaš-Obrovac¹ i Antun Tucak²

¹ Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinička bolnica Osijek, Osijek

² Zavod za mineralni metabolizam, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa

Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

Pregledni rad

UDK 616.65-006.6-073

Prispjelo: 17. lipnja 2009.

Karcinom prostate je u većini zemalja zapadne hemisfere najčešći oblik karcinoma u muškaraca i drugi vodeći uzrok smrti od karcinoma. U otkrivanju i praćenju karcinoma prostate važno mjesto ima određivanje koncentracije tumorskoga markera prostata specifičnoga antigena (PSA) u serumu. Glavni je nedostatak PSA niža specifičnost jer njegova koncentracija u serumu raste i kod benigne hiperplazije prostate i prostatitisa. Kako bi se smanjio broj nepotrebnih biopsija, nastoji se poboljšati specifičnost PSA uvođenjem različitih varijanti njegovoga određivanja u serumu i kombinacijom određivanja s drugim specifičnim humanim kalikreinima prostate. U dijagnostici karcinoma prostate istražuju se novi molekularni markeri, čimbenici rasta i inhibicije rasta karcinoma prostate. Dok se ne dokažu, većina njih u svakodnevnoj praksi ostaje nedostupna. I nadalje se koristi etablirani PSA s kontroverzama oko određivanja granice njegove pouzdanosti.

Ključne riječi: Prostata specifični antigen; Karcinom prostate; Tumorski markeri; biološki

UVOD

Stanice tumora izravno sintetiziraju proteine ili induciraju sintezu proteina u netumorskom tkivu koji se luče u cirkulaciju, druge tjelesne tekućine ili su prisutni kao antigeni na površini stanica. Tumorski markeri (biljezi) prema kemijskom sastavu najčešće su proteini, a s obzirom na funkciju mogu biti enzimi, hormoni ili antigeni. Prema vrsti tumorskih markera i njihovim koncentracijama u tjelesnim tekućinama može se otkriti postojanje tumorskoga tkiva, a ponekad se može predvidjeti i tijek bolesti. Razine koncentracija i brzine promjena izlučivanja tumorskih markera u serumu ovise o broju tumorskih stanica koje ih izlučuju (masa tumora), o stadiju i proširenosti tumora.

Dijagnostička i prognostička uloga tumorskih markera karcinoma prostate. Karcinom prostate u većini zemalja zapadne hemisfere na vrhu je ljestvice malignih bolesti u muškaraca. U SAD-u svakih se 2.8 minuta dijagnosticira jedan novooboljeli, a svakih 13 minuta nastupi smrt kao posljedica karcinoma prostate [15]. Karcinom prostate rijetko uzrokuje simptome u ranom stadiju bolesti. U otkrivanju karcinoma prostate važno mjesto ima određivanje koncentracije tumorskih markera u serumu. Niz godina ulažu se naporima istraživača i kliničara u otkrivanju "idealnoga" tumorskog markera visoke osjetljivosti i specifičnosti koji bi omogućio pretraživanje asimptomatske populacije na karcinom prostate, otkrivanje karcinoma u ranom stadiju, prognozu karcinoma, procjenu odgovora karcinomskog tkiva na terapiju i ranu detekciju recidiva karcinoma.

Bolesnik može imati uznapredovali i metastatski karcinom prostate. Danas se većina karcinoma prostate otkriva s poras-

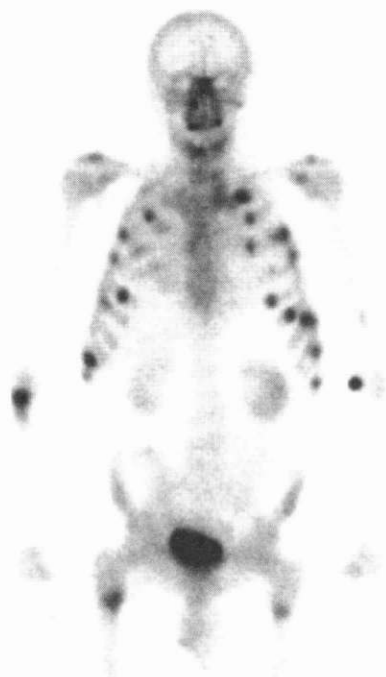
tom koncentracije prostata specifičnoga antigena (PSA), [18] ili digitorektalnim pregledom (*digital rectal exam*) - DRP i potvrđuje biopsijom.

Europska studija o *screeningu* karcinoma prostate (ERSPC) u kojoj je u 10.753 muškaraca određena samo koncentracija PSA, a u 10.226 muškaraca uz PSA učinjen i DRP, zaključila je da su vrijednosti PSA od 3 do 3.9 ng/ml kao jedine *screening* metode jednako pouzdani kao kombinacija PSA i DRP-a u otkrivanju karcinoma prostate [8]. Pojedine studije navode da se kombinacijom PSA i DRP-a postižu bolji rezultati u otkrivanju karcinoma prostate.

Kao dopunska pretraga uz PSA i DRP u dijagnostici karcinoma prostate koristi se i transrektalni ultrazvuk (TRUS) koji omogućuje preciznu orijentaciju o veličini prostate i njejoj strukturi.

Brojne studije nisu potvrdile sposobnost 3-D TRUS-a prostate da identificira i lokalizira rani karcinom prostate. TRUS prostate koristan je u potvrdi široke površine (*wide-area*) uzorkovanja tkiva prostate u visokorizičnih muškaraca. Međutim, niti ta pretraga sa sigurnošću ne može razlikovati prirodu uočenih promjena jer ponekad početni karcinom prostate niti ne izaziva promjene koje bi bile vidljive prilikom ultrazvučnoga pregleda [6]. "Zlatni standard" u potvrdi karcinoma prostate jest biopsija prostate. Izvodi se u svrhu patohistološke dijagnostike tkiva prostate, a nakon ustanovljavanja porasta koncentracije PSA i/ili suspektinoga DRP-a.

Nakon dijagnosticiranja karcinom prostate stupnjuje se (*staging*) prema TNM sustavu kojim se određuju anatomski proširenost primarnoga tumora (T), metastaze u regionalnim

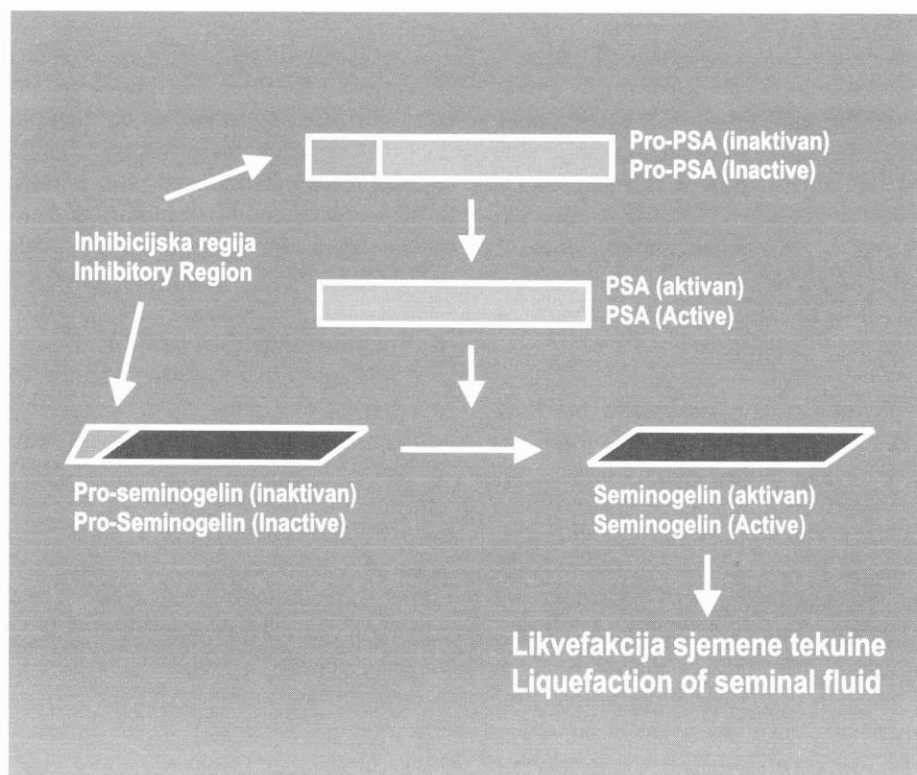


SLIKA 1.

Scintigrafija skeleta: koštane metastaze karcinoma prostate

FIGURE 1

Bone scintigraphy: prostate cancer osseous metastases



SLIKA 2.

Funkcija i aktivnost PSA

FIGURE 2

PSA function and activity

limfnim čvorovima (N) i udaljene metastaze (M), a histološki boduje (*scoring*) prema Gleason score.

Nakon kirurškoga liječenja evaluira se stanje karcinoma, a u praćenju primjenjuje scintigrafija skeleta radi otkrivanja eventualnih koštanih metastaza (Slika 1.).

Ako je oporavak bolesnika operiranoga zbog karcinoma prostate loš, u nastavku liječenja primjenjuje se radioterapija. U poslijeoperacijskom praćenju PSA u serumu određuje se svakih 6 mjeseci tijekom 5 godina, a zatim jednom godišnje. Tri uzastopna mjerenja povišene koncentracije serumskoga PSA ukazuju na relaps bolesti.

Normalna funkcija, koncentracije i turnover PSA. PSA je glikoprotein (onkofetalni protein) - enzim iz skupine serinskih proteaza kojega luče epitelne stanice acinusa i kanalića prostate u lumen prostatičnih kanalića. U sjemenu tekućinu izlučuje se u visokim koncentracijama (0.5-2.0 mg/mL). PSA u sjemennoj tekućini cijepa gel-producirajuće proteine seminogelin I i fibronektin na manje peptide i postiže njenu likvefakciju kako bi se povećala pokretljivost sperme (Slika 2.).

Normalno, PSA u serum izlučuje se u niskim koncentracijama (oko 1.0 ng/mL) koje ovise o starosnoj dobi, rasi i volumenu prostate [23]. U povišenim koncentracijama PSA u serum dopijeva samo u slučajevima narušene mikroarhitekture tkiva prostate, kada PSA prelazi u okolni ekstracelularni prostor, te otplavljuje limfom u sistemsku cirkulaciju i uvijek je pokazatelj bolesti ili traume prostate. U serumu može se nalaziti vezan i u slobodnom obliku [70-90% PSA vezano je na inhibitor proteaze α 1-anti-kimotripsin (ACT), a 10-30% PSA slobodno je i nevezano], [3]. Mala količina (< 1.0%) PSA u serumu vezana je na α 2-makroglobulin (MG) i u kliničkom radu ne može se izmjeriti uobičajenim laboratorijskim metodama. Vrijeme poluživota serumskoga PSA jest 2-3 dana. Karcinom prostate pretežito nastaje u vanjskoj, tzv. perifernoj regiji prostate, koja je odgovorna za porijeklo proPSA u serumu. ProPSA je prekursor, odnosno međuprodukt u nastanku zreloga cjelovitog proteina i njegova povećana koncentracija u serumu s velikom vjerojatnošću ukazuje na razvitak karcinoma prostate [20].

PSA kao marker rasta stanica prostate. PSA produciraju maligna i benigna tkiva prostate [9]. Dokazano je da se koncentracije PSA u serumu povećavaju s porastom životne dobi, kod benigne hiperplazije prostate (*benign prostatic hyperplasia*) - BHP, prostatitisa (upale) i kod drugih akutnih bolesti prostate. Koncentracija serumskoga PSA povećava se i prilikom seksualne aktivnosti ili manipulacija prostatom (masaža prostate prilikom DRP-a ili biopsije). Koncentracija PSA poslije ejakulacije snižava se nakon 48 sati, a poslije prostatitisa nakon 8 tjedana. Tijekom života, odnosno s normalnim rastom prostate, koncentracije serumskoga PSA povećavaju se za 0.04 ng/mL godišnje (ACS - National Prostate Cancer Detection Project 1996). U dobi od 40 godina vrijednosti koncentracije PSA iznose 0-2.5 ng/mL, u dobi od 50 godina 0-3.5 ng/mL, a u dobi od 60 godina 0-4.5 ng/mL. Kod BHP-a koncentracija PSA godišnje se povećava

se za 0.07-0.27 ng/mL. Porast serumskoga PSA ustanovljen je u više od 75% patohistološki potvrđenih karcinoma prostate. Porastom broja epitelnih stanica karcinoma prostate povećava se i koncentracija PSA u serumu, a godišnje raste za više od 0.75 ng/mL. Posebice, visoka koncentracija PSA u serumu zbog diseminacije i dezintegracije karcinoma nalazi se kod pojave koštanih metastaza karcinoma prostate.

Određivanje koncentracije PSA u serumu kao metoda probira (*screening*). U posljednje vrijeme velika učestalost otkrivanja karcinoma prostate nije odraz njegovoga češćeg pojavljivanja, nego je uzrokovana poboljšanjem dijagnostike uvođenjem određivanja koncentracije serumskoga PSA u urološku praksu [3,12]. Osim što se za većinu bolesnika izbjegava neugodni DRP, ta jednostavna pretraga omogućila je postavljanje sumnje na početni (još nepalpabilni) karcinom prostate prije nego što on postane klinički manifestan, a to znači u potencijalno kurabilnom stadiju. Istovremeno, prilikom određivanja koncentracije PSA u serumu, javio se problem odnosa specifičnosti i senzitivnosti tog dijagnostičkog testa. Povećanjem senzitivnosti određivanja PSA opada njegova specifičnost, što rezultira nepotrebnim biopsijama. Veliki broj negativnih biopsija doveo je u pitanje specifičnost PSA jer porast njegove razine u serumu ne odražava samo prisutnost karcinoma prostate nego može biti posljedica uvećanja prostate, starije životne dobi ili posebice upale. Zbog toga je prije donošenja odluke o izvođenju biopsije potrebna kritičnost prilikom interpretacije vrijednosti PSA.

Drugi je problem tendencija nepotrebna operacijskog liječenja kod klinički neznčajnih tumora prostate. Razlog za navedeno nije samo stav struke, nego i pritisak bolesnika da se tumor radikalno odstrani.

Kombinacijom DRP-a i određivanja koncentracije PSA može se postići veća učinkovitost u otkrivanju karcinoma prostate [21]. Istraživanjem uzoraka radikalnih prostatektomija (1999.-2003.), zaključeno je da je volumen prostate, odnosno adenom, jedina signifikantna varijabla koja korelira s razinom PSA u serumu [3].

Općenito, smatra se da su vrijednosti PSA iznad 4 ng/mL prag kada treba raditi biopsiju [14], jer se danas sve češće navode vrijednost PSA u serumu od 2.5 do 3.0 ng/mL koje otvaraju sumnju na karcinom prostate. Istraživanja su pokazala da 25-40% muškaraca ima karcinom prostate kod vrijednosti PSA ispod 10 ng/mL, što znači da se između 60% i 75% muškaraca nepotrebno podvrgava biopsiji, dok s druge strane čak 15% bolesnika s vrijednostima PSA od 2.5 do 4 ng/mL ima karcinom prostate [5]. Slične rezultate navode i druga istraživanja muškaraca s vrijednostima PSA između 2.5 i 4.0 ng/mL u kojih je karcinom prostate dokazan u 22.5% bolesnika s patološkim i 10.5% bolesnika s normalnim nalazom DRP [4]. Zbog navedenoga postavlja se pitanje je li samo određivanje koncentracije PSA u serumu dovoljan *screening* karcinoma prostate kod niskih vrijednosti PSA do 3.9 ng/mL? S druge strane, snižavanje praga PSA s 4.0 na 2.6 ng/mL pridodalo bi samo milijune muškaraca današnjoj ten-

TABLICA 1.

Vrijednosti t-PSA i f/t PSA u bolesnika s patohistološki verificiranom benignom hiperplazijom prostate, upalom prostate i karcinomom prostate

TABLE 1

Values of total PSA and free/total PSA in patients with pathohistological verification of benign prostatic hyperplasia, prostatitis and prostate cancer

Marker	Benigna hiperplazija prostate	Upala prostate	Karcinom prostate
Marker	Benign prostatic hyperplasia	Prostatitis	Prostate cancer
t-PSA	4.1 ng/mL	7.6 ng/mL	10.0 ng/mL
f/t PSA	20.4%	10.6 (4-46)%	8.5 (3-28)%

TABLICA 2.

Aproksimativne vjerojatnosti karcinoma prostate kod biopsije u odnosu na koncentraciju PSA u serumu

TABLE 2

Approximate probabilities of prostate cancer with biopsy in correlation to PSA concentration in a serum

Koncentracije PSA u serumu PSA levels in a serum	< 4 ng/mL	4 -10 ng/mL	> 10 ng/mL
Broj karcinoma prostate dokazanih biopsijom Number of prostate cancer proved by biopsy	1 od 50 1 of 50	1 od 4 1 of 4	1 od 2 do 2 od 3 1 of 2 to 2 of 3

denciji predijagnosticiranja i prekomjernog liječenja karcinoma prostate [17,19,22].

Prihvaćeno je da je starosna dob od 40 godina u muškaraca s karcinomom prostate u obiteljskoj anamnezi i u crne rase vrijeme kada treba započeti *screening*, dok je dob od 50 godina vrijeme kada je potreban *screening* u svih muškaraca jedan puta godišnje [1,16].

Muškarci stariji od 50 godina s patološkom vrijednosti PSA u serumu imaju dva puta učestaliji karcinom prostate u odnosu na karcinom dojke u žena iste dobi koje imaju patološki nalaz mamografije.

Varijante određivanja koncentracije PSA u serumu.

Uvođenjem različitih varijanti određivanja koncentracije PSA u serumu nastojala se poboljšati njegova specifičnost za karcinom prostate [21]. PSAD (*density*) označava odnos koncentracije PSA u serumu i volumena prostate. PSA-Tz (*transitional zone*), kao poboljšana inačica PSAD, predstavlja odnos koncentracije PSA u serumu i volumena prijelazne zone prostate. PSAV (*velocity*) jest vrijeme koje je potrebno da se udvostruči koncentracija PSA u serumu. Odnos koncentracije slobodnoga i ukupnoga PSA u serumu označava se kao f/t (*free/total*) PSA, a cPSA (*complexed*) se odnosi na koncentraciju serumskoga PSA vezanoga na α 1-antikimotripsin, α 2-anti-tripsin i α 2-makroglobulin. Uočeno je da bolesnici s karcinomom prostate s višim Gleason Score

imaju znatno nižu razinu luteinizirajućega hormona (LH) u serumu, nego bolesnici s BPH, te je određivanje odnosa koncentracija PSA/LH također ponuđeno kao jedno od mogućih poboljšanja specifičnosti PSA. Radikalna prostatektomija povisuje razinu LH za oko 1.5 puta i čini se da je mehanizam neovisan o testosteron-dihidrotestosteron povratnoj sprezi.

Specifičnost f/t PSA. Rezultati mnogih studija navode da od svih patoloških procesa u prostati, karcinom prostate najviše povećava razinu t-PSA i najviše snižava f/t PSA. Zbog toga se f/t PSA (indeks PSA) pokazao kao najpouzdaniji test u razlikovanju BPH-a od karcinoma prostate [10,24], a primjena toga testa rezultira najmanjim brojem nepotrebnih biopsija. Drugo po pouzdanosti pokazalo se određivanje PSA-Tz, a značajno nepouzdaniji su određivanja PSAD i PSAV. Navodi se da su PSAD i PSATZ bolji pokazatelji karcinoma prostate od F/T PSA u bolesnika koji imaju srednje vrijednosti PSA (4.1-10 ng/mL), iako se F/T PSA pokazao učinkovitijim u otkrivanju karcinoma u prostati čiji je volumen veći od 30 cm³ [7].

Interpretacije vrijednosti PSA i f/t PSA. Varijacije koncentracija PSA u serumu ovise o veličini prostate, starosnoj dobi, a posebice o prisutnosti upale prostate. Vrijednosti t-PSA i f/t PSA u bolesnika s patološkim nalazom DRP-a i histološki verificiranom BHP, kroničnom upalom prostate i karcinomom prostate prikazane su u tablici 1. [6].

Ako je koncentracija PSA u serumu iznad 4 ng/mL (granica može biti i niža, npr. 2.6 ng/mL) i nizak f/t PSA, a radi se o bolesniku starosti do 50 godina s prostatom manjom od 25 g i normalnim ili nesigurnim nalazom DRP-a, preporučuje se primjena antibiotske terapije kroz 4-6 tjedana (moguće i duže), potom je potrebno provjeriti f/t PSA i tek tada se donosi odluka o eventualnom izvođenju biopsije. S druge strane, bolesnici stariji od 50 godina s prostatom većom od 25 g i patološkim nalazom DRP mogu se odmah podvrgnuti biopsiji. Prediktivne vrijednosti koncentracija serumskoga PSA u odnosu na biopsijom patohistološki dokazan karcinom prostate prikazane su u tablici 2.

Specifični kalikreini prostate. Aktivnost većine enzima povezana je s malignim rastom. Kalikreini su membranski proteini koje kodira 15 različitih gena lociranih u neprekidnom slijedu na istom devetnaestom kromosomu (19q13.3-13.4) [20]. Specifični humani kalikreini prostate hK2, hK3 (PSA) i hK4 (prostataza) regulirani su androgenima i djeluju kao proteolitički enzimi - proteaze [3].

Humani glandularni kalikrein 2 (hK2) kao tumorski marker karcinoma prostate. Protein specifičan za karcinom prostate (hK2) istražuje se kao mogući novi tumorski marker za karcinom prostate. Koncentracija hK2 u serumu kod uznapredovalih je karcinoma prostate visoka. hK2 može razlikovati lokalizirani od uznapredovaloga karcinoma prostate s potencijalnom važnošću prilikom odluke o izvođenju radikalne prostatektomije. Preliminarni rezultati ukazuju da određivanje omjera hK2/PSA može biti korisno u otkrivanju karcinoma prostate [3].

Prosječne vrijednosti PSA u stadijima pT2a/b ili pT3 iznose 6.1 ng/mL, odnosno 6.5 ng/mL, a razlika nije statistički značajna. Nasuprot tome, vrijednost hK2 u prvom stadiju je 0.09 ng/mL, a u drugom 0.13 ng/mL i razlika je statistički značajna [6]. Studija Goeteborške skupine, uzimajući PSA od 3 ng/mL kao graničnu vrijednost, pokazala je značajno više vrijednosti hK2 u bolesnika s karcinomom prostate [2]. Predloženo je određivanje hK2 u kombinaciji s f/t PSA, čime je moguće poboljšati specifičnost i osjetljivost, te smanjiti broj nepotrebnih biopsija [13].

PSA i prostatična kiselna fosfataza (PAP). PAP kao i PSA jest enzim koji pokazuje karakteristično povećanje aktivnosti u serumu koje je izravno povezano s količinom tumorske mase ili brzinom diobe stanica karcinoma prostate. PSA je znatno osjetljiviji test za karcinom prostate od PAP jer vrlo dobro korelira s veličinom mase tumora (volumen tumora). Visoke koncentracije PAP u serumu nalaze se kod koštanih metastaza adenokarcinoma prostate [11].

Feritin i neuronspecifična enolaza (NSE). Feritin je nespecifični tumorski marker za karcinom prostate ali se njegova povišena koncentracija u serumu nalazi i kod karcinoma prostate. Također, kod karcinoma prostate može se ustanoviti i povišena koncentracija NSE koji je dimerni glikolitički enzim koji se u većim količinama nalazi u živčanom tkivu i endokrinim žlijezdama te u malignim tumorima ovih tkiva -neuroendokrinim tumorima [11].

Molekularni markeri u dijagnostici karcinoma prostate. Metodom RT-PCR (test reverzne transkriptaze - lančana reakcija polimeraze) u krvi otkrivaju se stanice koje produciraju PSA, a ne sam PSA. Test je vrlo osjetljiv i može otkriti jednu između milijun ostalih krvnih stanica (1 ppm). Još uvijek je u fazi ispitivanja jer pojedini bolesnici s metastatskim karcinomom prostate imaju negativan test. Molekularni markeri koji se istražuju u dijagnostici karcinoma prostate prikazani su u tablici 3.

Čimbenici rasta i inhibicije rasta kod karcinoma prostate. Angiogen VEGF (vaskularni endotelni čimbenik rasta) i βFGF (čimbenik rasta fibroblasta) povišeni su kod karcinoma prostate u odnosu na zdrave ispitanike, a neovisni su o stupnju (*grade*) ili stadiju bolesti. Antiangiogen TSP1 (trombospondin) inhibicijom angiogeneze modulira rast karcinoma prostate i njegovo metastaziranje. Uočena je njegova manja ekspresija u stadijima pT3 i pT4, neovisno o stupnju karcinoma prostate [6].

TABLICA 3.
 Molekularni markeri za karcinom prostate
TABLE 3
 Molecular markers for prostate cancer

Vrsta testa Test type	Biomarker	Metoda Method	Cilj Aim	Nedostatak Disadvantage	Prednost Advantage	Uzorak Sample
Test s DNA DNA test	RASSF1A, GSTP1	PCR-specifičan hipermetilacijski PCR-specific hypermethylation	Epigenetske modifikacije Epigenic modification		Vrlo osjetljiva metoda - odobrena od FDA Very sensitive method - approved by FDA	Tjelesna tekućina Tissue fluid
Test s RNA RNA test	hK2/PSA, PCA3DD3, PSMA/PSMA', PSCA	RT-PCR	Specifična mRNA Specific mRNA	Razgradnja RNA RNA degradation	Metoda Roche Molecular System - odobrena od FDA Roche Molecular System Method - approved by FDA	Tjelesna tekućina, tkivo Tissue fluid, tissue

Legenda tablice 3.

hK2 - protein specifičan za karcinom prostate / prostate cancer specific protein
 RASSF1A - gen specifičan za karcinom prostate / prostate cancer specific gene
 PCA3DD3 - gen specifičan za karcinom prostate / prostate cancer specific gene
 PSMA/PSMA' - membranski antigen specifičan za karcinom prostate / prostate cancer specific membrane antigen
 PSCA - antigen matičnih stanica prostate / prostate stem cell antigen
 GSTP1 - promotor glutation S-transferaze P1 / glutathione S-transferase P1 promotor
 hK2/PSA, RASSF1A - razlikuju agresivnije karcinome prostate od indolentnih / distinguish more aggressive prostate cancer from indolent ones
 GSTP1, PCA3DD3 - reduciraju broj biopsija / reduce number of biopsies
 PSMA/PSMA', PSCA, PCA3DD3 - predviđaju širenje karcinoma prostate / predict spreading of prostate cancer

ZAKLJUČAK

Zbog široke primjene određivanja koncentracije PSA u serumu kao *screening* metode širom svijeta, danas se u velikoga broja muškaraca rano dijagnosticira karcinom prostate. U nastojanjima da se još više poboljša dijagnostika karcinoma prostate istražuju se novi tumorski markeri koji bi trebali biti specifičniji, osjetljiviji, termostabilniji i po cijeni povoljniji od PSA. Dok se ne dokažu, većina novih tumorskih markera još je za svakodnevnu urološku praksu nedostupna. Za sada,

koriste se etablirani PSA i f/t PSA, a kontroverze i nadalje ostaju oko određivanja granice njihove pouzdanosti u ranom otkrivanju karcinoma prostate.

LITERATURA

1. Altarac S, Gilja I, Belina S, Huis M, Balagović I, Kopjar M. Prostate specific antigen (PSA) u ranoj dijagnostici i procjeni proširenosti karcinoma prostate. *Medix*. 2005;60-61:90-1.
2. Becker C, Poeronen T, Pettersson K, Hugosson J, Lilja H. Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate specific antigen in serum from a population of men with prostate specific antigen levels 3 ng/ml or greater. *Urology*. 2000;55:694-9.
3. Bradford TJ, Tomlins SA, Wang X, Chinnaiyan AM. Molecular markers of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2006;24:538-51.
4. Castellon E, Venegas K, Saenz L, Contreras H, Huidobro C. Secretion of prostatic specific antigen, proliferative activity and androgen response in epithelial-stromal co-cultures from human prostate carcinoma. *Int J Androl*. 2005;28(1):39-46.
5. Catalonia WJ, Smith DS, Ratliff TL. Measurement of PSA in serum screening test for prostate cancer. *New Engl J Med*. 1991;324:1156-61.
6. Čičin-Šain D. Kontroverze u dijagnostici karcinoma prostate. *Medix*. 2005;60-61:96-100.
7. Fujinami K, Miura T, Takizawa A, Osada Y, Kawakami S. Comparison of value of free-total prostate specific antigen, prostate specific antigen density and prostate specific antigen density of transition zone for diagnosis of prostate cancer in patients with a PSA level of 4.1 – 10 ng/ml. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi – Japanese Journal of Urology*. 2005;96(4):475-9.
8. Hoedemaeker RF, Van der Kwast TH, Boer R, de Koning HJ, Roobol M, Vis AN, i sur. Pathologic features of prostate cancer found at population-based screening with a four-year interval. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(15):1153-8.
9. Margreiter M, Stangelberger A, Valimberti E, Herwig R, Djavan B. Biomarkers for early prostate cancer detection. *Minerva Urol Nefrol*. 2008;60(1):51-60.
10. Milković B, Hadži-Đokić J, Džamić Z, Pejčić T. The significance of TPSA, free to total PSA ratio and PSA density in prostate carcinoma diagnostics. *Acta Chir Iugosl*. 2007;54(4):105-7.
11. Nakić M, Žižić V. Biljezi i citološke osobitosti tumora. *Medicus*. 2001;10(2):147-55.
12. Ngugi PM, Magoha GA. The management of early prostate cancer: a review. *East Afr Med J*. 2007;84(9 Suppl):S24-30.
13. Partin AW, Catalonia WJ, Smith DS. Use of human glandular kallikrein 2 for detection of prostate cancer: preliminary analysis. *Urology*. 1999;54:839-45.
14. Recker F. Prostate specific antigen in individual cancer checkups and in therapeutic treatment. *Ther Umsch*. 2006;63(2):135-41.
15. Ries LA, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM, i sur. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer*. 2000;88(10):2398-424.
16. Rinnab I, Kufer R, Hautmann RE, Volkmer BG, Straub M, Blumstein NM, i sur. Innovative concepts in early cancer detection and staging of localised prostate cancer. *Urologe A*. 2005;44(11):1261-75.
17. Ryan CJ, Small EJ. Advances in prostate cancer. *Curr Opin Oncol*. 2004;16:242-6.
18. Schroder FH, Carter HB, Wolters T, van der Bergh RC, Gosselaar C, Bangma CH, i sur. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics. *Eur Urol*. 2008;53(3):468-77.
19. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol*. 2004;172:1297-301.
20. Šimundić AM. Prostate specific antigen (PSA) - biokemijske osobitosti. *Medix*. 2005;60-61:92-5.
21. Vergho DC, Heine K, Wolf JM. The role of PSA in diagnosis of prostate cancer and its recurrence. *Pathologie*. 2005;26(6):473-8.
22. 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(15):1132-7.
23. Whittemore AS, Cirillo PM, Feldman D, Cohn BA. Prostate specific antigen levels in young adulthood predict prostate cancer risk: results from a cohort of Black and White Americans. *J Urol*. 2005;174(3):872-6.
24. Xiao LP, Bi XJ, Li YN, Chen XQ, Zhang XF, Yu XP, i sur. Value of prostate specific antigen in early diagnosis of prostatic cancer. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao - Journal of Southern Medical University*. 2007;27(1):107-12.

TUMOR MARKERS FOR PROSTATE CANCER

Ivan Mihaljević¹, Dunja Mudri¹, Ljubica Glavaš-Obrovac¹ i Antun Tucak²

¹ Clinical Institute of Nuclear Medicine and Radiation Protection,
University Hospital Osijek, Osijek, Croatia

² Institute of Mineral Metabolism, Faculty of
Medicine Osijek, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Osijek, Croatia

ABSTRACT

Prostate cancer is the leading malignancy and the second leading cause of cancer death in men in the majority of countries of the Western Hemisphere. Extremely useful marker for early detection of prostate cancer and in monitoring patients for disease is serum prostate-specific antigen (PSA). The main limitation of serum PSA detection is a low specificity since enhanced PSA serum concentration could be found in patients with benign prostate hyperplasia and prostatitis. In order to reduce the number of unnecessary biopsies there is a strong tendency to improve the PSA specificity by introducing various methods of serum PSA determination as well as implementation of other specific human glandular prostate kallikreins measurements in combination with PSA. The introduction of new tumor markers, growth factors and inhibitors of the prostate cancer is the novel approach in the diagnostics of prostate cancer. Until those biomarkers become validated, the majority of them stay unavailable in daily clinical practice. Furthermore, the established PSA is still widely used, with its controversial questions regarding the limits of its reliability.

Key words: Prostate-specific antigen; Prostatic neoplasms; Tumor markers; biological