

Testiranje na PSA u ranom otkrivanju karcinoma prostate

Silvio Altarac

Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Testiranje na karcinom prostate kontroverzno je područje s većim brojem spornih pitanja vezanih za sistematski ili individualno podešen program probira (*screening*). Sistematskim praćenjem literature svih objavljenih studija objedinjeno meta-analizama i Cochraneov pregled mogli bi pružiti pravovaljane argumente. Strategija testiranja na PSA trebala bi biti individualizirana s preporukom da se bolesniku izlože prednosti i nedostaci praćenja vrijednosti PSA. Preduvjet je bolesnikovo dobro opće stanje i barem 10 godina očekivanog trajanja života. Probir na PSA trebalo bi započeti s 50 godina života, odnosno sa 45 godina života u slučaju pozitivne obiteljske anamneze. Muškarci u 40-im godinama života s vrijednošću PSA iznad 1 ng/mL i muškarci u 60-im godinama života s PSA preko 2 ng/mL zahtijevaju razdoblja praćenja od najviše dvije godine. Novi biološki biljezi poput PCA 3, kalikreina ili TMPRSS2-Erg uključeni u testove Phi ili 4K zbroja pokazuju dodatnu osjetljivost i specifičnost u usporedbi s testom na PSA, i na taj način bi se mogle izbjeći nepotrebne biopsije prostate kao i dodatno unaprijediti dijagnostika.

Ključne riječi: probir na karcinom prostate

Adresa za dopisivanje:

Silvio Altarac
Medicinski fakultet
Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
31 000 Osijek, Hrvatska
Ulica Josipa Huttlera 4
E-pošta: silvio.altarac@vip.hr

Uvod

Karcinom prostate je prema svjetskim statistikama četvrta najčešća maligna neoplazma u muškaraca. Incidencija se bitno razlikuje među pojedinim zemljama i etničkim grupama, katkada i po 100 puta. Najniža incidencija je u Aziji (1,9 slučajeva na 100 000 stanovnika u Tianjinu u Kini), a najviša je u Skandinaviji i SAD-u, osobito među Afro-Amerikancima (272 slučaja na 100 000 stanovnika) (1). Ranih 1990-ih povećala se incidencija karcinoma prostate, što se povezuje s uvođenjem probira na prostata-specifični antigen (PSA) 1986. godine (2). I mortalitet značajno varira između pojedinih zemalja. Najviši je u Švedskoj (23 na 100 000 stanovnika), a najniži u Aziji (<5 na 100 000 stanovnika u Singapuru, Japanu i Kini) (3). Stopa mortaliteta polagano se

povećavala u većini zemalja između 1985. i 1995. godine (1).

Mnogostruki su i složeni uzroci etničkih varijacija incidencije karcinoma prostate. Između ostalog na incidenciju utječu pristup i kvaliteta zdravstvene zaštite, točnost registara za karcinom, kao i provođenje probira na PSA. Prije dobivanja pouzdanijih podataka iz afričkih zemalja smatralo se da je incidencija karcinoma prostate u afričkim zemljama podjednaka kao i u Aziji. Ipak, na primjer, u Ugandi i Nigeriji je karcinom prostate učestao, a u Nigeriji je najčešći karcinom u muškaraca (2).

Okoliš također ima važnu ulogu utjecaja na rizik karcinoma prostate. Japanci i Kinezi u SAD-u imaju viši rizik nastanka i smrtnosti od karcinoma prostate od Japanaca i

Kineza u svojim matičnim zemljama (4,5). Jednako tako, incidencija i mortalitet karcinoma prostate povećala se u Japanu s većim utjecajem „zapadnjačke“ kulture i načina života (6). Ipak, Amerikanci azijskog podrijetla imaju nižu incidenciju karcinoma prostate od Amerikanaca afričkog podrijetla i bijelaca, što ukazuje na činjenicu da genetska predispozicija ima važnu ulogu.

U Hrvatskoj je karcinom prostate nakon karcinoma pluća i debelog crijeva treći najčešći karcinom u muškaraca. U 2008. godini nađena su 1692 muškarca s karcinomom prostate, a 641 je umro s tom dijagnozom. Incidencija (standardizirana za dob) je udvostručena (povećanje od 105,8%) od petogodišnjeg razdoblja 1988.–1992. na 2004.–2008. s 19,0 na 39,1 na 100.000 (7). Mortalitet (također standardiziran za dob) u istom je razdoblju (1988.–1992. u odnosu na 2004.–2008.) povećan za 6,9% od 14,5 na 15,5 u populaciji od 100.000. S obzirom na incidenciju karcinoma prostate u 2008. godini od 40 europskih zemalja (s prosječnom incidencijom od 43,2/100.000), Hrvatska je bila na 25. mjestu. Najviša je incidencija bila u Irskoj (126,3/100.000), a najniža u Moldaviji (12,5/100.000). Prema mortalitetu od raka prostate Hrvatska je 9. u Europi. Najviši stupanj smrtnosti je u Estoniji (22,0/100.000), dok je najniži u Moldaviji (6,6/100.000) (7).

Karcinom prostate rijetko se javlja u muškaraca mlađih od 50 godina života čineći manje od 0,1% u svih bolesnika. Maksimum incidencije je u dobi između 70 i 74 godina, a 85% dijagnosticiranih bolesnika je starije od 65 godina (2,8). U dobi od 85 godina kumulativni rizik postavljanja dijagnoze karcinoma prostate je između 0,5% i 20%, ovisno o zemlji gdje ta osoba živi. Mikroskopska lezija karcinoma prostate nalazi se na obdukciji u približno 30% muškaraca u četvrtoj dekadi života, 50% muškaraca u šestoj dekadi života i više od 75% muškaraca starijih od

85 godina (2,9). Učinak probira karcinoma prostate pomoću PSA je u muškaraca u dobi između 50 i 59 godina povećao incidenciju za 50% u razdoblju između 1989. i 1992. godine (10) s važnim implikacijama vezanim za odluku o tipu terapije i komplikacijama nakon terapije.

Promjena incidencije i mortaliteta karcinoma prostate u posljednjih nekoliko desetljeća dovela je do značajnijeg broja novodijagnosticiranih slučajeva u ranijem stadiju bolesti, što se u velikoj mjeri pripisuje PSA probiru (11). Nakon uvođenja u praksu testiranja na PSA povećana je incidencija lokalizirane bolesti, dok je pri tome smanjena incidencija metastatske bolesti (12). Povećalo se dijagnosticiranje lokalizirane bolesti u SAD-u u bijelaca između 1988. i 1992. godine za 18,7% slučajeva nakon čega je smanjeno na prosječno 9,8% godišnje do 1995. godine (10). Nasuprot tome, incidencija metastatske bolesti je između 1988. i 1992. godine smanjena 1,3% godišnje te zatim 17,9% godišnje do 1995. godine. Zahvaljujući testiranju na PSA sada nepalpabilni karcinom (stadij T1c prema Američkom zajedničkom povjerenstvu za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*) čini 75% novodijagnosticiranih slučajeva (13). Sukladno tim promjenama značajno se povećao postotak radikalnih prostatektomija u bolesnika s nađenom lokaliziranom bolešću (10). Sve to ima implikacije i na poboljšanje 5- i 10-godišnjeg preživljenja, koje sada iznosi 100% i 92% (14).

Svrha ovog preglednog rada bila bi dati uvid o utjecaju testiranja na PSA na mortalitet od karcinoma prostate, kao i dati preporuke testiranja na PSA s obzirom na dob početka testiranja, interval testiranja, dobi za obustavu testiranja i procjenu kod koje bi se vrijednosti PSA trebalo odlučiti za biopsiju prostate.

Učinak testiranja na PSA na mortalitet od karcinoma prostate

Korištenje PSA značajno je povećalo učestalost patohistološkog utvrđivanja lokalizirane bolesti na materijalu dobivenom radikalnom prostatektomijom (13, 15). U eri PSA unaprijeđeno je karcinom specifično preživljenje nakon kirurškog zahvata ili radioterapije (13,15,16).

„Masovni“ probir populacije je sistematska primjena testa kojom bi trebalo obuhvatiti najmanje 70% cjelokupne ciljane populacije koja je pod rizikom. Nasuprot tome, rano otkrivanje ili „oportunistički“ (*ad hoc*) probir je primjena testa kod pojedinih bolesnika potaknuta inicijativom ili bolesnika ili liječnika. Svrha oba tipa probira je smanjiti mortalitet i održanje odgovarajuće kvalitete života. Smanjenje mortaliteta od karcinoma prostate nađeno je u SAD-u (kao i u Austriji, Velikoj Britaniji i Francuskoj) i najčešće se pripisuje široko prihvaćenoj i agresivnoj politici probira, ali još uvijek nema dokaza da probir na PSA smanjuje mortalitet uzrokovan karcinomom prostate (17). Učinkovitost probira karcinoma prostate ispitana je pomoću dvije velike randomizirane studije s kontrolom: američke PLCO (engl. *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary Trial*) (18-21) i europske ERSPC (*European Randomised Study for Prostate Cancer*) (22-26).

Studija PLCO uključivala je 76685 muškaraca u dobi 55-74 godina, koji su imali godišnji probir na PSA tijekom 6 godina i digitorektalno ispitivanje tijekom 4 godine (38 340 muškaraca). Studija je provedena u 10 centara u razdoblju od studenog 1993. do srpnja 2001. godine, a probir je proveden do listopada 2006. godine. Nakon 13 godina praćenja u 4250 od 38340 učesnika studije probirom je dijagnosticiran karcinom prostate, dok je u kontrolnoj skupini bilo 3815 od 38345. Kumulativna incidencija karcinoma prostate (na 10.000 osoba/godina) iznosila

je 108,4 u skupini s probirom i 97,1 u kontrolnoj skupini (omjer 1,12), što je 12% više u skupini na probiru (RR=1,12; 95% CI=1,07 do 1,17). Stopa kumulativne smrtnosti iznosila je (na 10.000 osoba/godina) 3,7 u skupini na probiru i 3,4 u kontrolnoj skupini (omjer 1,09), što nije statistički značajna razlika (RR=1,09; 95% CI=0,87 do 1,36). Zaključeno je da nakon 13 godina praćenja nema dokaza da organizirani godišnji probir u studiji PLCO u usporedbi s „oportunističkim“ probirom ima utjecaja na smrtnost (19).

Europska studija ERSPC obuhvaćala je 182160 muškaraca (iz osam zemalja) u dobi 50-74 godina. Muškarci su slučajnim odabirom raspoređeni u skupinu s probirom na PSA jedanput svake četiri godine (s iznimkom Švedske gdje je probir bio svake druge godine) ili u kontrolnu skupinu bez probira. Nakon praćenja s medijanom od 11 godina relativno smanjenje rizika od smrti zbog raka prostate u skupini na probiru bilo je 21% (RR=0,79; 95% CI=0,68 do 0,91; P=0,001). Apsolutno smanjenje smrtnosti u skupinina probiru bilo je 0,10 smrti (na 1000 osoba/godina) ili 1,07 smrti na 1000 randomiziranih muškaraca (RR=0,62; 95% CI=0,45 do 0,85; P=0,003). Da bi se spriječila jedna smrt od raka prostate u 11 godina praćenja potreban je probir 1055 muškaraca i da se pri tome otkrije 37 karcinoma. Zaključak je ERSPC studije da probir na PSA značajno smanjuje mortalitet od karcinoma prostate (24).

U američkoj studiji PLCO u skupini u kojoj je bio učinjen probir, suglasnost za PSA-testiranje bila je 85% i za digitorektalni pregled 86%. Ipak, stupanj „kontaminacije“ u kontrolnoj skupini bio je visok, i iznosio je 40% u prvoj godini s porastom na 52% u šestoj godini za testiranje na PSA, a za digitorektalni pregled u rasponu 41-46%. Osim toga, pristanak na biopsiju bio je samo 40-52% prema 86% u studiji ERSPC. Zbog svega toga studija PLCO nije u mogućnosti dati odgovor na pitanje

utječe li probir na PSA na smrtnost od karcinoma prostate (27).

Temeljeno na rezultatima velikih randomiziranih studija PLCO i ERSPC ne preporučuje se „masovni“ probir populacije na karcinom prostate. Umjesto toga preporučuje se rano otkrivanje (tzv. „oportunistički“ probir) pomoću testiranja na PSA, kao rezultat zajedničke odluke bolesnika i liječnika uzimajući u obzir prednosti i nedostatke testiranja. Inicijalni bazični PSA trebalo bi učiniti u 40-im godinama života, i prema utvrđenoj vrijednosti bazičnog PSA nadalje bi trebalo odrediti interval ponovnog probira. Interval ponovnog probira od 8 godina mogao bi biti adekvatan, ako je bazični $PSA \leq 1$ ng/mL (28). Ne preporučuje se testiranje na PSA u muškaraca nakon 75. godine života s vrijednošću $PSA \leq 3$ ng/mL zbog vrlo niskog rizika smrti od karcinoma prostate (27,29,30).

Preporuke za testiranje na PSA

Utvrđivanje smjernica neophodno je zbog značajnih troškova probira populacije i pri tome nepotrebnih testova i lažno pozitivnih testova, kao i učinaka lažno pozitivnih testova. Program probira u skladu sa smjericama trebao bi biti uspješan. Ako se probir karcinoma prostate potvrdi kao uspješna metoda smanjenja smrtnosti od karcinoma prostate pomoću kontroliranih randomiziranih studija, važno bi bilo utvrditi strategiju optimalne učinkovitosti s obzirom na cijenu koštanja (engl. *cost-effectiveness*). U konstrukciji učinkovite strategije probira od važnosti je dob početka probira, interval probira i dob kada bi trebalo prestatu s probirom.

Još nije sa sigurnošću utvrđena optimalna dob početka probira karcinoma prostate. Američka udruga za karcinom (31) i Američka urološka udruga (32) preporučuju godišnje testiranje počevši od 50. godine života. Testiranje bi trebalo započeti ranije u osoba s povećanim rizikom (pozitivna obiteljska anamneza i u

SAD-u Afro-Američkoj populaciji). Iako samo 8 % testiranih u rizičnoj skupini ima pozitivan test u dobi od 40. do 50. godine života, u 55 % s pozitivnim testom nađen je karcinom prostate (33) što podupire tezu o ranom probiru visoko rizičnih osoba. Nacionalna sveobuhvatna mreža za karcinom (engl. *National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) (34) zbog toga preporučuje bazično testiranje na PSA u dobi od 40 godina s intervalom ponovnog probira (ponovnog testiranja) ovisno o bazičnoj vrijednosti PSA.

Incidencija i mortalitet karcinoma prostate povećavaju se s dobi. Za muškarce u dobi 40-49 godina incidencija i mortalitet su 25 i 0,6 na 100 000 stanovnika, dok su u dobnoj skupini 50-59 godina 237 i 6,1 (35). Zbog svega navedenog, u muškaraca mlađih od 50 godina veći je broj negativnih testova i interval ponovnog probira trebao bi biti dulji.

Značajan broj muškaraca u kojih karcinom prostate nije utvrđen prije 50. godine života umire od karcinoma prostate u sljedećih 10-20 godina. Približno 54 muškarca na 100.000 stanovnika u dobi 50-64 godina godišnje umire od karcinoma prostate (35). U većini muškaraca s rano utvrđenim karcinomom prostate bolest progredira sa smrtnim ishodom unutar 15-20 godina nakon postavljene dijagnoze (36, 37) zbog čega se smatra da se većina smrtnih ishoda od karcinoma prostate u dobi 50-64 godina može prevenirati otkrivanjem i liječenjem već u dobi od 40-50 godina. Nadalje, veća je vjerojatnost da mlađi muškarci imaju izlječivu bolest od starijih čime se poboljšava rezultat liječenja (38-41). Uz to, test na PSA je više specifičan u mlađih muškaraca te je manja vjerojatnost lažno povišenih vrijednosti zbog benigne hiperplazije prostate (42). Budući da karcinom prostate progredira polagano, nije neophodan učestali probir (s kraćim intervalom) u mlađih osoba. Učestalost probira u mlađoj populaciji ovisio bi o bazičnoj vrijednosti PSA, čime

bi se mogao predvidjeti rizik karcinoma prostate u sljedećih 25 godina (43).

Ross i sur. (44) ispitali su različite strategije probira s obzirom na broj biopsija i testova na PSA u odnosu na „spasene živote.“ Utvrdili su da je strategija testiranja na PSA redom sa 40 godina života, 45 godina života i nakon 50. godine života svake druge godine (uz granicu PSA od 4 ng/mL) ekonomski isplativija i spašava više života od testiranja na PSA jedanput godišnje nakon 50. godine života.

Intervali testiranja na PSA utječu na učinkovitost programa probira: predugi intervale mogu izostaviti agresivni brzorastući karcinom u početnoj izlječivoj fazi, dok prekratki intervale mogu dovesti do nepotrebnog testiranja, „prekomjerne dijagnostike“ i „prekomjernog liječenja“ bez utjecaja na mortalitet u spororastućeg karcinoma. Američka udruga za karcinom (31), Američka urološka udruga (32) i Nacionalna sveobuhvatna mreža za karcinom (34) preporučivali su probir na PSA jedanput godišnje u svih muškaraca starijih od 50 godina života – bez obzira na rizik.

Carter i sur. (45) smatraju da je mala vjerojatnost da se previdi izlječivi karcinom intervalom probira svake dvije godine ako je $PSA \leq 2$ ng/mL. Stoga preporučuju testiranje na PSA svake druge godine ako je PSA manji od 2 ng/mL i svake godine ako je PSA iznad 2 ng/mL. Longitudinalne studije Gann i sur. (46) i Antenor i sur. (47) pokazuju da se budući rizik od karcinoma prostate može procijeniti pomoću bazične vrijednosti PSA. Van der Cruisen-Koeter i sur. (48) odabrali su interval ponovnog probira od 4 godine i našli su samo 18 karcinoma niskog rizika s povoljnom prognozom (49), što je bilo samo 13% više u odnosu na kontrolu uz osjetljivost protokola probira od 84%. Prema patološkim pokazateljima, većina karcinoma nađena 2-4 godine nakon

početnog PSA probira izlječiva je (50-52). Zbog „prirodnog tijeka“ karcinoma prostate i sposobnosti početnog PSA probira da utvrdi uznapredovalu bolest u početnom probiru, u većine muškaraca nije neophodan učestali probir.

Gornja dobna granica za uključivanje u randomiziranu studiju probira bila je 74 godine. Preporučuje se probir u muškaraca s očekivanim trajanjem života od 10 godina i više. Koristi od probira značajno se smanjuju s dobi. Postoji razlog vjerovanja da značajan broj muškaraca s očekivanim trajanjem života kraćim od 10 godina nema koristi od probira. Probirom populacije pronalazi se većina uznapredovalih slučajeva (50), dok se ponovnim probirom pronalazi rani izlječivi stadij u većine muškaraca (50-52). Budući da muškarci bez probira rijetko umiru od bolesti prije 15 godina bez liječenja (35), moguće je prekinuti probirom ranije u životu (i prije dobi od 70 godina) ako su vrijednosti PSA u skladu s manjim rizikom kasnijeg nastanka karcinoma prostate. Na primjer, Carter i sur. (45) u prospektivnoj su studiji pokazali da ako se testiranje na PSA prekine u dobi od 65 godina s vrijednošću PSA ispod 0,5-1,0 ng/mL, mala je vjerojatnost kasnijeg nastanka karcinoma prostate.

U slučajevima digitorektalne sumnje na karcinom prostate i/ili povišene ili porasta vrijednosti PSA preporučuje se biopsija prostate pod kontrolom ultrazvuka (engl. *TRUS-guided*) (34). U slučajevima negativne biopsije prostate, ali i dalje prisutne sumnje na karcinom prostate (na temelju digitorektalnog nalaza ili ponovljenih mjerenja PSA, odnosno izvedenica – slobodnog PSA, gustoće PSA i brzine porasta PSA), preporučuje se ponoviti biopsiju prostate (34). Ipak, više od 90% karcinoma prostate pronađe se u prve dvije biopsije (53). I u prvoj, a svakako u ponovljenoj biopsiji prostate, preporučuje se uzeti materijal i iz prijelazne zone prostate (34). Rizik utvrđivanja karcinoma

prostate na ponovljenoj je biopsiji oko 25% u slučaju da je na prvoj biopsiji nađena prostatična intraepitelijalna neoplazija visokog stupnja (HGPIIN), koja predstavlja proliferaciju glandularnog epitela s teškom citološkom atipijom unutar prostatičnih duktusa i acinusa. Lezije prostate većinom imaju morfologiju „velikih žlijezda“ s veličinom žlijezda sličnom ili većom od „benignih žlijezda“ s kompleksnom glandularnom arhitekturom koja uključuje papilarni, kribroformni i solidni oblik te značajnu citološku atipiju glandularnog epitela s nukleomegalijom, prominentnim nukleolima ili anizoneukleozom. Od kliničke važnosti lezije s morfologijom „velikih žlijezda“ već su spomenuti HGPIIN, „PIN-like“ karcinom, duktalni adenokarcinom i intraduktalni karcinom. Acinarni karcinomi tipa HGPIIN i „PIN-like“ karcinom obično su Gleasonovog zbroja 6 (3+3), dok su duktalni adenokarcinom i intraduktalni karcinom agresivniji s Gleasonovim zbrojem 7 i više (54).

Radna skupina za preventivnu djelatnost iz SAD-a (*U. S. Preventive Services Task Force*, skraćeno USPSTF) u svom izvješću iz 2012. godine (55) ne preporučuje testiranje na PSA za karcinom prostate u svim dobnim skupinama (stupanj D) i na taj način ispravlja svoju preporuku iz 2008. godine (56) po kojoj nije preporučivala testiranje na PSA za karcinom prostate u muškaraca od 75 godina i starijih, a sve zbog nedostatka dokaza (engl. *evidence based*) koji bi opravdavali takvo testiranje. Konačno, posljednjim u nizu izvješćem iz 2017. godine (57), USPSTF mijenja svoju preporuku iz stupnja D u stupanj C, naglašavajući da bi se testiranje na PSA trebalo koristiti selektivno i u skladu s profesionalnom prosudbom i prema sklonosti bolesnika.

Zaključci

1. Prostata-specifični antigen (PSA) specifičan je za prostatu, ali ne i za

karcinom prostate, tako da može biti povišen u slučaju benigne hiperplazije prostate, prostatitisa i u nekim drugim nemaligim stanjima.

2. PSA kao neovisan parametar bolji je pokazatelj u dijagnostici karcinoma prostate od digitorektalnog pregleda i od transrektalnog ultrazvuka.
3. Povišena vrijednost PSA postavlja sumnju na karcinom prostate, iako karcinom prostate može biti prisutan i kod niskih vrijednosti PSA, npr. rizik karcinoma prostate je 6,6 % kod vrijednosti PSA 0,0-0,5 ng/mL, 10,1 % kod PSA 0,6-1,0 ng/mL, 17,1 % kod PSA 1,1-2,0 ng/mL, 23,9 % kod PSA 2,1-3,0 ng/mL i 26,9 % kod PSA 3,1-4,0 ng/mL.
4. Testiranje na PSA trebalo bi ponuditi muškarcu zadovoljavajućeg zdravstvenog stanja s očekivanim trajanjem života od najmanje 10-15 godina i upozoriti ga na potencijalne rizike i koristi od takvog testiranja (stupanj preporuke B prema Europskoj udruzi urologa, engl. *European Association of Urology*, skraćeno EAU).
5. Početak testiranja na PSA trebao bi biti s 50 godina života, odnosno 45 u slučaju pozitivne obiteljske anamneze na karcinom prostate (A prema EAU).
6. Strategija testiranja na PSA s obzirom na rizik trebala bi biti s razmakom testiranja od dvije godine, ako je prethodna vrijednost PSA bila preko 1 ng/mL u 40-godišnjaka i preko 2 ng/mL u 60-godišnjaka (C prema EAU).
7. Strategiju ranog otkrivanja karcinoma prostate trebalo bi prekinuti ako je očekivano trajanje života manje od 15 godina i u slučaju lošeg zdravstvenog stanja (A prema EAU).

Literatura

1. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002; 90(2): 162-73.
2. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361(9360): 859-64.
3. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part II: individual countries. *BJU Int* 2002; 90(2): 174-84.
4. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol* 1991; 30(2): 133-40.
5. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; 63(6): 963-6.
6. Carter HB, Landis PK, Metter EJ, Fleisher LA, Pearson JD. Prostate-specific antigen testing of older men. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(20): 1733-7.
7. Kuliš T, Krhen I, Kaštelan Ž, Znaor A. Trends in prostate cancer incidence and mortality in Croatia, 1988-2009. *Croat Med J* 2012; 53: 109-14.
8. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF i sur. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(17): 1276-99.
9. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993; 150(2 Pt 1): 379-85.
10. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX i sur. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer – part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(12): 1017-24.
11. Mettlin C. The status of prostate cancer early detection. *Cancer* 1993; 72(3 Suppl): 1050-5.
12. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol* 1997; 158(4): 1427-30.
13. Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C i sur. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2004; 22(4): 300-6.
14. Morantz C; American Cancer Society: ACS guidelines for early detection of cancer. *Am Fam Physician* 2004; 69(8): 2013.
15. Jhaveri FM, Zippe CD, Klein EA, Kupelian PA. Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10-year results. *Urology* 1999; 54(5): 884-90.
16. Kupelian P, Thames H, Levy L i sur. Year of treatment as independent predictor of relapse-free survival in patients with localized prostate cancer treated with definitive radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3): 795-9.
17. Ilic D, O'Connor D, Green S i sur. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control* 2007; 18(3): 279-85.
18. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd i sur. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1310-9.
19. 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(2): 125-32.
20. Miller AB. New data on prostate-cancer mortality after PSA screening. *N Engl J Med* 2012; 366(11): 1047-8.
21. Pinsky PF, Black A, Parnes HL i sur. Prostate cancer specific survival in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiol* 2012; 36(6): 401-6.
22. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ i sur. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320-8.
23. Börgermann C, Loertzer H, Hammerer P i sur. Problems, objective, and substance of early detection of prostate cancer. *Urologe A* 2010; 49(2): 181-9.
24. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ i sur. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366(11): 981-90.

25. Bokhorst LP, Zhu X, Bul M, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ. Positive predictive value of prostate biopsy indicated by prostate-specific-antigen-based prostate cancer screening: trends over time in a European randomized trial. *BJU Int* 2012;110(11):1654-60. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11481.x.
26. Schröder FH. Landmarks in prostate cancer screening. *BJU Int* 2012; 110 Suppl 1: 3-7.
27. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M i sur. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. *Eur Urol* 2011; 59(1): 61-71.
28. Roobol MJ, Roobol DW, Schröder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/ml or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* 2005; 65(2): 343-6.
29. Schaeffer EM, Carter HB, Kettermann A i sur. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? *J Urol* 2009; 181(4): 1606-14.
30. Chou R, Croswell JM, Dana T i sur. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155(11): 762-71.
31. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ; American Cancer Society. American cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2003; 53(1): 27-43.
32. Scott Morey S. AUA issues a policy report on PSA monitoring. The American Urological Association. *Am Fam Physician* 2000; 62(4): 883-4.
33. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG i sur. Prostate-specific cutoff of 2.6 ng/ml for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology* 2002; 60(3): 469-73.
34. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2004; 2(3): 224-48.
35. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist* 2003; 8(6): 541-52.
36. Horan AH, McGehee M. Mean time to cancer-specific death of apparently clinically localized prostate cancer: policy implications for threshold ages in prostate-specific antigen screening and ablative therapy. *BJU Int* 2000; 85(9): 1063-6.
37. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO i sur. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 291(22): 2713-9.
38. Alexander RB, Maguire MG, Epstein JI, Walsh PC. Pathological stage is higher in older men with clinical stage B1 adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1989; 141(4): 880-2.
39. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer: formulation of guidelines. *Urology* 1999; 54(5): 780-6.
40. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000; 163(4): 1155-60.
41. Smith CV, Bauer JJ, Connelly RR i sur. Prostate cancer in men age 50 years or younger: a review of the department of defense Center for Prostate Disease Research multicenter prostate cancer database. *J Urol* 2000; 164(6): 1964-7.
42. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996; 335(5): 304-10.
43. Fang J, Metter EJ, Landis P, Chan DW, Morrell CH, Carter HB. Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology* 2001; 58(3): 411-6.
44. Ross KS, Carter HB, Pearson JD, Guess HA. Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. *JAMA* 2000; 284(11): 1399-405.
45. Carter HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA* 1997; 277(18): 1456-60.
46. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostate cancer. *JAMA* 1995; 273(4): 289-94.
47. Antenor JA, Han M, Roehl KA, Nadler RB, Catalona WJ. Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent

- prostate cancer detection in a longitudinal screening study. *J Urol* 2004; 172(1): 90-3.
48. Van der Crujisen-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(19): 1462-6.
 49. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB i sur. Optimizing patient selection for dose escalation techniques using the prostate-specific antigen level, biopsy gleason score, and clinical T-stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(5): 1227-33.
 50. Hoedemaeker RF, van der Kwast TH, Boer R 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.
 51. Hugosson J, Aus G, Ljilja H, Lodding P, Pihl CG. Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. *Cancer* 2004; 100(7): 1397-405.
 52. Postma R, Roobol M, Schröder FH, van der Kwast TH. Potentially advanced malignancies detected by screening for prostate carcinoma after an interval of 4 years. *Cancer* 2004; 100(5): 968-75.
 53. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002; 167(6): 2435-9.
 54. Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2018; 31(S1): S71-9.
 55. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157(2): 120-34.
 56. US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149(3): 185-91.
 57. Bibbins-Domingo K, Grossman D, Curry SJ. The US Preventive Task Force 2017 draft recommendation statement on screening for prostate cancer. an invitation to review and comment. *JAMA* 2017; 317(19): 1949-50.

Summary

PSA Screening for Early Detection of Prostate Cancer

Silvio Altarac

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Hrvatska

Screening for prostate cancer is a controversial topic with some conflicting issues regarding systematic or opportunistic program. The potential impact of this topic would necessitate the highest level of evidence produced through a systematic literature search of all published trials or cohorts summarized in a meta-analysis and a Cochrane review. Risk-adapted strategy for PSA screening should be individualized with discussing potential risks and benefits. Prerequisite is general good health and at least ten years life expectancy in well-informed patients. PSA screening should begin at 50-years old men or 45-years old with positive family history of prostate cancer. Men with a PSA value higher than 1 ng/ml at 40 years of age, and with a PSA value higher than 2 ng/ml at 60 years of age, need at least two years follow-up interval. New biological markers such as PCA 3, kallikreines or TMPRSS2-Erg fusion incorporated in the Phi or 4K score tests show additional sensitivity and specificity comparing to PSA test, therefore, avoiding unnecessary biopsies and lowering overdiagnosis.

Keywords: prostate cancer screening