

# Prostata specifični antigen (PSA) u ranoj dijagnostici i procjeni proširenosti karcinoma prostate

dr. sc. Silvio Altarac<sup>1</sup>, prof. dr. sc. Ivan Gilja<sup>2</sup>, Stanko Belina, dr. med.<sup>3</sup>, prim. Marijan Huis<sup>1</sup>, Ivica Balagović, dr. med.<sup>1</sup>, doc. dr. sc. Miroslav Kopjar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Opća bolnica Zabok

<sup>2</sup>Zavod za urologiju, OB "Sveti Duh", Zagreb

<sup>3</sup>Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice

Prostata specifični antigen (PSA) prepoznat je kao najkorisniji danas dostupni tumorski biomarker u dijagnostici, utvrđivanju stadija i praćenju karcinoma prostate. Iako stvaranje PSA i njegova prisutnost u serumu nije specifična samo za karcinom prostate, koncentracija PSA u serumu korelira s patohistološkim stadijem i volumenom tumora

U SAD-u je karcinom prostate odgovoran za najveći postotak (33%) novootkrivenih slučajeva karcinoma i u muškaraca je drugi vodeći uzrok smrti od karcinoma s 10%. Za 2005. godinu se u SAD-u procjenjuje 232090 novootkrivenih slučajeva i 30350 smrtnih ishoda.<sup>1</sup> Između 1992. i 1999. godine je približno 86% slučajeva prilikom postavljanja dijagnoze imalo lokaliziranu bolest. Petogodišnje preživljenje je gotovo 100% kod lokalizirane bolesti, a samo 33,5% kod uznapredovale bolesti s diseminacijom. Petogodišnje preživljenje kod karcinoma prostate poboljšano je sa 75% (1983.-1985. godine) na 99% (1995.-2000. godine), što je najveće poboljšanje u odnosu na bilo koji drugi tumor.<sup>2</sup> Praćenjem digito-rectalno uredne prostate tijekom 7 godina u studiji Thompsona i sur. (Prostate Cancer Prevention Trial, PCPT) karcinom prostate je nađen u 15,2% muškaraca s vrijednošću PSA ispod 4 ng/ml.<sup>3</sup> U istoj studiji s povećanjem raspona PSA ( $\leq 0.5$ , 0.6-1.0, 1.1-2.0, 2.1-3.0 i 3.1-4.0 ng/ml) povećava se i postotak nađenog karcinoma (6,6%, 10,1%, 17%, 23,9% i 26,9%). Ta činjenica se ne doima iznenađujućom jer na obdukciji više od trećine muškaraca iznad 50 godina života ima patohistološki nalaz karcinoma prostate.<sup>4</sup> Postavlja se pitanje dovođi li skrining karcinoma prostate testiranjem PSA do nepotrebnog dijagnostičiranja i liječenja onih karcinoma koji se ne bi klinički niti ispoljili za života. U SAD-u se tijekom života karcinom prostate utvrdi u samo 17% slučajeva. Za karcinom prostate je nemoguće utvrditi hoće li i kada tijekom života progredirati. Čak i karcinom prostate s niskom vrijednošću PSA može biti izrazito agresivan.<sup>3</sup>

## PSA i benigna hiperplazija prostate

Brojne studije u bolesnika s karcinomom prostate su potvrdile direktnu korelaciju serumskog PSA s uznapredovanim kliničkim i patohistološkim stadijem bolesti.<sup>5-10</sup> Ipak, u većini slučajeva razina PSA nije potpuno pouzdana u procjeni stadija bolesti zbog preklapanja razina PSA između pojedinih stadija (SLIKA 1). PSA je direktno u korelaciji s volumenom tumora, ali i drugi parametri utječu na ukupnu razinu PSA.<sup>5</sup> Pouzdana interpretacija prijeoperacijske vrijednosti serumskog PSA s obzirom na proširenost tumora je onemogućena parametrima visine Gleason-skora i volumena tkiva benigne hiperplazije prostate (BHP) jer oba parametra utječu na razinu PSA.<sup>8</sup>

Stamey i sur. procjenjuju da je ukupna vrijednost serumskog PSA povećana za 0,03 ng/ml po svakom gramu tkiva BHP korištenjem poliklonalnog imunoesaja ili 0,015 ng/ml korištenjem monoklonalnog esaja.<sup>5</sup> Benson i sur. koriste PSA gustoću u razlikovanju kar-

cinoma prostate od BHP.<sup>11,12</sup> Precizno utvrđivanje udjela BHP na vrijednost ukupnog serumskog PSA nije moguća zbog:

- 1) toga što je epitelijalna komponenta BHP primarni izvor PSA,
- 2) varijabilne količine epitelne i stromalne komponente unutar tkiva BHP,<sup>13</sup> i
- 3) nepostojanja neinvazivne metode u razlikovanju epitelne i stromalne komponente tkiva BHP.

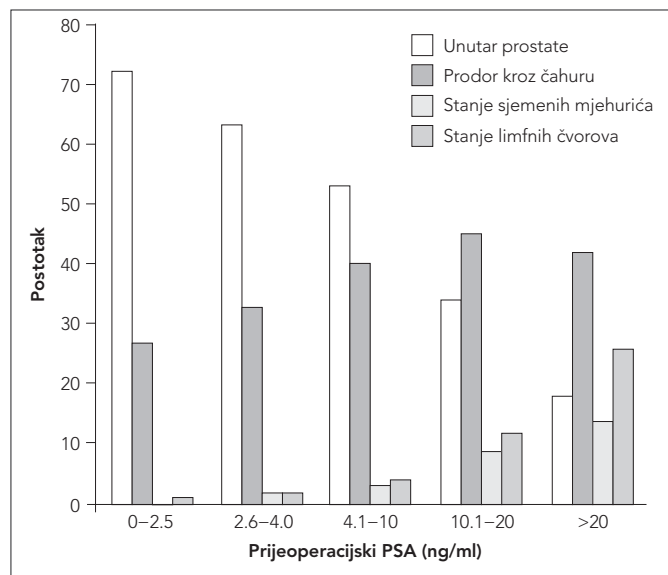
Partin i sur. su utvrdili u bolesnika s uznapredovanim stadijem karcinoma prostate s većim volumenom tumora i višim Gleason-skorom da je manje stvaranje PSA po gramu tumora.<sup>8</sup> Heterogeničnost karcinoma prostate s obzirom na Gleason-skor onemogućuje preciznu procjenu učinka Gleason-skora na ukupnu vrijednost serumskog PSA prije liječenja.

Zbunjujući parametri BHP i Gleason-skora rezultiraju preklapanjem vrijednosti serumskog PSA u bolesnika s različitim stadijem karcinoma prostate, i to sprječava predviđanje visine Gleason-skora materijala dobivenog biopsijom prostate samo na osnovi vrijednosti serumskog PSA prije biopsije. Kao opće pravilo, karcinom prostate je lokaliziran (engl. *organ-confined*) u otprilike 80% bolesnika s vrijednošću PSA ispod 4 ng/ml, u dvije trećine bolesnika s PSA između 4 i 10 ng/ml i u manje od 50% bolesnika s PSA iznad 10 ng/ml.<sup>14,15</sup> Drugim riječima, u otprilike 65% bolesnika s klinički lokaliziranim karcinomom prostate PSA je između 2,6 i 10 ng/ml.<sup>7</sup> Zahvaćenost limfnih čvorova zdjelice nađena je u približno 20% bolesnika s vrijednošću PSA većom od 20 ng/ml i u 75% bolesnika s PSA preko 50 ng/ml.<sup>8,9</sup>

## PSA i volumen tumora

Stamey i sur. su u razdoblju duljem od 20 godina pratili odnos PSA i patohistološke osobitosti tumora.<sup>16</sup> Zaključuju da je PSA danas marker više za BHP nego za karcinom prostate. Za PSA je od prognostičkog značenja ukupni volumen karcinoma ili postotak karcinoma u uzorku radikalne prostatektomije. Catalona i sur. su u 2044 bolesnika tretiranih radikalnom prostatektomijom pratili odnos PSA prema volumenu prostate i volumenu karcinoma.<sup>17</sup> U slučaju manje prostate (<40 ccm) PSA nije korelirao s volumenom prostate, nego s volumenom karcinoma. Kod prostate srednje veličine (40-55 ccm) PSA je također korelirao samo s volumenom karcinoma. U oba slučaja korelacija je bila značajnija u slučaju karcinoma volumena iznad 3 ccm. Nasuprot tome, kod velike prostate (>55 ccm) PSA korelira samo s volumenom prostate kada je volumen karcinoma manji od

Slika 1. Raspored patoloških stadija karcinoma prostate nakon radikalne prostatektomije s obzirom na prijeoperacijsku vrijednost PSA (podaci Patrick C. Welsha, The Johns Hopkins Hospital, 1982.-1999.)



3 cm i s oboje (volumenom i prostate i karcinoma) kada je volumen karcinoma veći od 3 cm. Ukoliko je PSA u dijagnostički sivom zoni (2-10 ng/ml) i volumen prostate iznad 55 ccm treba izračunati PSA gustoću. Preporučuje se biopsija prostate ukoliko je PSA gustoća iznad 0,1 ng/ml/ccm.<sup>18</sup> U budućnosti će u nalaženju kandidata za biopsiju prostate biti od pomoći i drugi izoformi PSA, kao B-PSA i pro-PSA.<sup>19,20</sup> Također je važna i brzina porasta PSA; ukoliko iznosi 0,75 ng/ml/godina uz ukupni PSA iznad 4 ng/ml indicirana je biopsija. U slučaju PSA ispod 4 ng/ml suspektna je granica brzine porasta PSA između 0,2 i 0,5 ng/ml/godina.

Kikuchi i sur. na seriji od 1302 radikalnih prostatektomija učinjenih u slučaju kliničkog stadija T1c do T3 nalaze slabu korelaciju između PSA i volumena tumora.<sup>21</sup> Dok je multivarijacijskom analizom nađeno za PSA da je neovisni prognostički čimbenik progresije karcinoma, to nije potvrđeno i za volumen tumora. Mitchell i sur. su na 1330 radikalnih prostatektomija pokazali da su prijeoperacijski PSA, T-stadij i Gleason-skor najbolji prognostički pokazatelji.<sup>22</sup> D'Amico i sur. smatraju da prijeoperacijska brzina promjene PSA predviđa rizik karcinom-specifične smrti nakon radikalne prostatektomije.<sup>23</sup> Naravno, da bi se precizno odredila brzina promjene PSA, potrebno je serijsko kontinuirano određivanje vrijednosti PSA.

Preuveličana je tvrdnja o "prekomjernom dijagnosticiranju" karcinoma prostate za nekih 30 do 50%,<sup>24</sup> a u mladim muškaraca za otprilike 15%.<sup>25</sup> Nađeno je samo 6,6% (93/1410) "neznačajnih" karcinoma prostate prema definiciji Ohori i sur.<sup>26</sup> (karcinom volumena manjeg od 0,5 ccm, ograničen na prostatu, Gleason-skora 4 ili 5), odnosno samo 0,4% (6/1410) prema definiciji Epstein i sur.<sup>27</sup> (karcinom volumena manjeg od 0,2 ccm, ograničen na prostatu, Gleason-skora ispod 7). Rizik ukupnog mortaliteta, karcinom-specifičnog mortaliteta, udaljenih metastaza i lokalne progresije tijekom deset godina praćenja je značajno reducirana radikalnom prostatektomijom u odnosu na grupu bolesnika koji su samo praćeni bez tretmana (engl. *watchful waiting*).<sup>28</sup>

**Zaključak**

Unatoč kritikama o upotrebljivosti PSA, još uvijek se smatra da je PSA najbolji danas dostupni biomarker u ranoj dijagnostici karcinoma prostate. Uz to što PSA ne korelira najbolje s volumenom tumora, njegova je uloga posebno važna u praćenju nakon provedene terapije. Varijacije PSA testiranja su PSA gustoća, PSA brzina, kao i omjeri slobodni/ukupni PSA i kompleksni/ukupni PSA. Dok se ne otkriju i ne definiraju novi biomarker s većom sposobnošću razlikovanja agre-

sivne od neagresivne bolesti, PSA ima svoju nezaobilaznu ulogu u utvrđivanju dijagnoze karcinoma prostate.

Testiranje na PSA treba početi u dobi od 40. godine života, kada bi njegova vrijednost trebala biti ispod 1 ng/ml, i trebalo bi ga provoditi u jednogodišnjim intervalima. Biopsija prostate se preporučuje kod PSA iznad 2,5 ng/ml. Biopsija dolazi u obzir i kod porasta PSA koji se ne vraća na početnu vrijednost i nakon provedene antibiotske terapije. Za biopsiju se treba odlučiti i u slučaju godišnjeg porasta PSA između 0,2 i 0,5 ng/ml/godina (približno 20%) kod ukupnog PSA ispod 2,5 ng/ml, te 0,75 ng/ml/godina ako je ukupni PSA iznad 4 ng/ml.

**LITERATURA**

- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf, 2005.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L i sur. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002, National Cancer Institute, Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975\_2002/, November 2004 SEER dana submission, posted to the SEER website 2005.
- 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(22):2239-46.
- Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. J Pathol Bacteriol 1954; 68(2):603-16.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR i sur. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 317:909.
- Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI i sur. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. J Urol 1988; 139:766.
- Haapiainen RK, Permi EJ, Rannikko SAS i sur. Prostate tumor markers as an aid in staging of prostate cancer. Br J Urol 1990; 65:264.
- Partin AW, Carter HB, Chan DW i sur. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. J Urol 1990; 143:747.
- Partin AW, Yoo JK, Carter HB i sur. The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 1993; 150:110.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL i sur. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991; 324:1156.
- Benson MC, Whang IS, Pantuck A i sur. Prostate specific antigen density: means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J Urol 1992; 147:815.
- Benson MC, Whang IS, Olsson CA i sur. Use of prostate specific antigen density to enhance predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J Urol 1992; 147:817.
- Marks LS, Partin AW, Dorey FJ i sur. Long-term effects of finasteride on prostate tissue compensation. Urology 1999; 53:574.
- Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA 1997; 277:1452.
- Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE i sur. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. J Urol 1999; 161:1192.
- Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE i sur. 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(4 Pt 1):1297-301.
- Catalona WJ, Yu X, Roehl KA, Yeh JT, Gashti SN, Antenor JAV i sur. Serum PSA correlates more strongly with percentage of cancer and cancer volume than with prostate size. J Urol 2005; 173(Suppl. 4):257.
- Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB i sur. 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(6 Pt 1):2031-6.
- Mikolajczyk D, Millar LS, Wang TJ i sur. BPSA, a specific molecular form of free-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. Urology 2000; 55(1):41-5.
- Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG i sur. 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(6 Pt 1):2239-44.
- Kikuchi E, Scaradino PT, Wheeler TM i sur. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? J Urol 2004; 172(2):508-11.
- Mitchell RE, Shah JB, Desai M, Goluboff ET, Katz AE, Petrylak DP i sur. Has preoperative PSA lost the ability to predict biochemical failure after radical retropubic prostatectomy? J Urol 2005; 173(Suppl 4):256, (Abstract 948).
- D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med 2004; 351(2):125-35.
- Etzioni R, Penson DF, Legler JM i sur. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from US prostate cancer incidence trends. J Natl Cancer Inst 2002; 94(13):981-90.
- Draisma G, Boer R, Otto SJ i sur. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95(12):868-78.
- Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK i sur. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. J Urol 1994; 152(5 Pt 2):1714-20.
- Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA 1994; 271(5):368-74.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M i sur. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005; 352(19):1977-84.