

Kontroverze u dijagnostici karcinoma prostate

prim. mr. sc. Dalibor Čičin-Šain

Poliklinika "URO-centar", Zagreb

Karcinom prostate je u većini zemalja zapadne hemisfere na vrhu ljestvice malignih bolesti. Do unatrag 15-ak godina njegova dijagnoza temeljila se uglavnom na palpatornom nalazu tvrde prostate. Prava eksplozija učestalosti u posljednje vrijeme nije odraz njegovog češćeg javljanja, nego bolje dijagnostike uvođenjem prostata specifičnog antigena (PSA). Jednostavna krvna pretraga omogućila je postavljanje sumnje i prije nego što karcinom postane klinički manifestan, a to znači u potencijalno kurabilnom stadiju. Istovremeno se javio problem odnosa specifičnosti i senzitivnosti testa. Povećanjem senzitivnosti pada specifičnost, a to znači velik broj nepotrebnih biopsija. Drugi problem je tendencija pretretiranju izvođenjem zahvata i kod klinički neznčajnih tumora. Razlog za to nije samo stav struke, nego i pritisak bolesnika da se tumor radikalno odstrani

Kako je već ranije navedeno u ovom tematskom broju, karcinom prostate je najčešći karcinom kod muškaraca. Čak kod 679.000 muškaraca diljem svijeta će biti dijagnosticirana ta bolest, a njih 221.000 će umrijeti.¹

U SAD-u se svakih 2,8 minuta dijagnosticira jedan novooboljeli, a svakih 13 minuta nastupi smrt od posljedica te bolesti.²

Do uvođenja PSA u svakodnevnu praksu sumnja na karcinom prostate temeljila se na palpatornom nalazu, dakle na iskustvu urologa, koji je pipao prostatu u potrazi za otvrdnućem ili neravninama u njoj strukturi. Međutim, takve promjene nerijetko su bile uzrokovane ovapnjenjima unutar tkiva prostate – prostatolitima – kao posljedicom kronične upale. Bez obzira na iskustvo, nije ih bilo moguće razlikovati od tumorskih čvorica u ranom stadiju bolesti. S druge strane, uznapredovali tumori lako se prepoznaju pri pregledu, ali je njihovo liječenje teže, a rezultati preživljavanja slabiji.

Transrektalni ultrazvuk omogućava preciznu orijentaciju o veličini prostate i njoj strukturi, ali niti on ne može sa sigurnošću diskriminirati prirodu uočenih promjena. Štoviše, ponekad početni karcinomi niti ne izazivaju promjene koje bi bile vidljive pri pregledu.

Prostata specifični antigen (PSA) enzim je iz grupe serin-proteaza koje luče epitelne stanice prostate. Njegovo uvođenje u svakodnevnu urološku praksu prije 15-ak godina dovelo je do velikog porasta registriranog karcinoma prostate. Jasno da povećan broj nije bio posljedica veće učestalosti, nego isključivo boljeg i lakšeg dijagnosticiranja. Naime, velik broj bolesnika treće životne dobi, dakle one koja je najviše ugrožena, tegobe s mokrenjem radije rješava u razgovoru s vršnjacima, nego odlaskom urologu. Razlog za to nije samo indolencija prema vlastitom zdravlju, nego i nelagoda i strah od boli pri digitorektalnom pregledu. Općenito se smatra (ili se smatralo, jer se danas sve češće citira vrijednost 2,5-3 ng) da su vrijednosti PSA iznad 4 ng/ml prag kad treba raditi biopsiju. Između 25-40% muškaraca imać će dokazani karcinom kod vrijednosti PSA ispod 10 ng/ml. To istovremeno znači da će njih 40 do čak 75% biti podvrgnuto nepotrebnoj i neugodnoj pretrazi. S druge strane čak 15% bolesnika sa PSA 2,5-4 ng/ml ima karcinom, kako je još prije 15 godina utvrdio Catalonia.³

Do sličnih rezultata došao je i Huidobro u studiji 108 bolesnika s vrijednostima PSA između 2,5 i 4. Njih 10,5% imalo je karcinom i uredan palpatorni nalaz, a čak 22,5% karcinom i abnormalan palpatorni nalaz.⁴

Postavlja se pitanje je li samo PSA dovoljan za "screening" karcinoma prostate kod niskih vrijednosti (0,0-3,9 ng/ml). Prije 4 go-

dine objavljeni su rezultati Europske studije o "screeningu" kod karcinoma prostate (ERSPC). Kod 10.753 muškaraca učinjen je samo PSA, a kod njih 10.226 uz PSA i digitorektalni pregled. Zaključak studije je da su vrijednosti PSA 3-3,9 ng/ml kao jedine screening metode jednako pouzdane kao njegova kombinacija s digitorektalnim pregledom u detekciji karcinoma.⁵

PSA kao "screening"

Koliko je važno uvođenje PSA u "screening" govori i studija Bartcha provedena u Tirolu (Austrija), čiji su rezultati objavljeni 2001. godine.⁶

Na tom je području 1970-1993. postojao stalan mortalitet od ovog karcinoma, uvjetovan tadašnjim dijagnostičkim mogućnostima. Godine 1993. uvedeno je masovno besplatno testiranje PSA i već nakon 4 godine nađeno je 32%-tno smanjenje između očekivane i opažene smrtnosti, koje se povećalo na čak 45% u slijedeće dvije godine. Još bolje rezultate objavio je Labrie u radu objavljenom prošle godine. Randomizirana studija rane detekcije karcinoma prostate provedena je na čak 46.400 muškaraca u razdoblju od 11 godina.⁷

Jednoj grupi redovito je testiran PSA, a drugoj ne. U testiranoj skupini nađeno je čak 69%-tno smanjenje smrtnosti. Rezultat je fantastičan, no je li se doista radilo o dobro izvedenoj studiji? Kritike ove studije ukazuju na slabu suradnju bolesnika. Samo je 21% njih prošlo sva testiranja, dok su bolesnici u netestiranoj grupi često kontrolirali svoj PSA izvan ove studije. Osim toga, praćenje testirane skupine iznosilo je 7 godina, a netestirane 11, što znači dodatne 4 godine za razvoj karcinoma. Kada su sve zamjerke uzete u obzir, nađena je redukcija smrtnosti od samo 6%.

Sumnje u opravdanost screeninga karcinoma prostate pomoću PSA reflektiraju se u malom broju zemalja gdje se on provodi. Po-bornici navode značajno smanjenje smrtnosti u devedesetim godinama prošlog stoljeća, kao i mogućnost detekcije u ranom, lokaliziranom stadiju. Protivnici navode njegovu potencijalnu štetnost prvenstveno u velikom broju nepotrebnih biopsija, ali i strahu koji bolesnici imaju očekujući rezultat. Poseban problem je detekcija klinički insignifikantnih tumora, dakle onih koji ne utječu na duljinu ili kvalitetu života, što rezultira pretretiranjem u čak 56% oboljelih.⁸

Štoviše, Shah navodi da u literaturi ne postoje podaci koji bi ukazivali na prednost agresivne terapije u odnosu na pažljivo praćenje u bolesnika, kojima je karcinom dokazan samo na temelju PSA, dakle bez patološkog palpatornog nalaza.⁹

Očito PSA kao tumorski marker nije dovoljno selektivan u ranoj

detekciji karcinoma prostate, pa se u većini zemalja takav *screening* niti ne provodi. Koliko je intrigantna tema PSA, ali istovremeno i koliko dvojbi izaziva, govori podatak da je na MEDILINE-u u posljednjih 10 godina moguće naći čak 3447 referenci u kojima se on spominje.

Gdje griješimo?

Ove godine objavljeni su rezultati "Prostate Cancer Prevention Trial". Od 2950 bolesnika čiji je PSA bio od 0-4 ng/ml u njih 449 je dokazan karcinom. Dakle 15% bolesnika s "urednim PSA" ima karcinom prostate (TABLICA 1). Iz tablice je vidljivo da je rizik od agresivne forme (*high grade*) karcinoma, proporcionalan s razinom PSA i da on nikada ne pada na nulu!

Široka primjena PSA posljednjih 15-ak godina rezultirala je velikim brojem karcinoma dijagnosticiranih u ranoj fazi, ali još većim brojem nepotrebnih biopsija. Čini se logičnim da što je PSA niži, to je tumor manji, a terapijski učinak bolji, što opravdava visok postotak negativnih biopsijskih nalaza. Unatoč ranijim izvještajima o značajnoj redukciji smrtnosti od karcinoma prostate uvođenjem PSA u *screening*, izgleda da će trebati proteći još dugi niz godina da se bolje preživljavanje stvarno potvrdi. No, zahtijeva li svaki otkriveni karcinom agresivni tretman, kao po nekom automatizmu? Dakle, nije samo pitanje kako pouzdano detektirati karcinom, nego i što učiniti kada se on dokaže.

Posljednjih godina u svijest urologa probija se potreba za selektivnijim pristupom, a time u vezi i pojam "neznačajnog tumora" (*insignificant cancer* = volumen < 0,5 cm i Gleason < 6). U svojoj studiji iz 1996, Sakr je utvrdio da čak 8% od 525 mladića u svojim dvadesetim godinama poginulim na ulicama Detroita ima žarišta karcinoma prostate.¹⁰

Podatak je zapanjujući i navodi na razmišljanje koje je to razdoblje latencije od histološkog nalaza žarišta invazivnog karcinoma do njegove kliničke manifestacije. Bismo li bili prisiljeni reagirati kod ove grupe mladića radikalnim zahvatom, kao što to bez razmišljanja savjetujemo našim bolesnicima u petoj i šestoj dekadi života?

Cijela promjena stava o ulozi PSA sažeta je u radu Stameya i suradnika, objavljenom prošle godine. On navodi: "... 1989. objavili smo da je serumski PSA direktno proporcionalan s rastućim stadijima karcinoma prostate. 2002. godine smo pokazali da sada postoje ozbiljna ograničenja odnosa PSA i volumena karcinoma i Gleason score 4/5...". Rezultati ove studije prikazani su u TABlici 2.¹¹ Tablica jasno odražava trend pojačanog uvođenja PSA u SAD-u 90-ih godina, a time i veći broj novootkrivenih bolesnika, koji posljednjih godina pada. Snižavanje prosječnog PSA pri kojem je postavljena dijagnoza dobro korelira s manjim brojem T2/3 stadija i potpunim nestajanjem nalaza pozitivnih limfnih čvorova. No, ono što određuje ishod bolesti je prvenstveno stupanj diferenciranosti najvećeg tumora, a li samo 2% uzoraka radikalnih prostatektomija pokazuje neku relaciju između serumskog PSA i Gleason 4/5. Zaključuju da je jedina signifikantna varijabla koja korelira sa serumskim PSA u uzorcima radikalnih prostatektomija (1999-2003) volumen prostate, drugim riječima adenom. Snižavanje praga PSA s 4 na 2,6 ng pripodalo bi samo milijune muškaraca trenutačnoj tendenciji predijagnosticiranja i pretretiranja.

Uvođenjem raznih varijanti određivanja PSA nastojala se popraviti njegova specifičnost. Tako se kod PSAD (*density*) mjeri odnos PSA i volumena prostate. Njegova poboljšana inačica PSA-Tz označava odnos s volumenom prelazne zone prostate (*transitional zone*). Vrijeme koje je potrebno da dođe do udvostručenja PSA označava se kao PSAV (*velocity*). Kod PSA f/t se određuje odnos slobodnog i totalnog PSA. Vezani ili cPSA (*complexed*) u krvi je vezan na alfa-1-antihimotripsin, alfa-2-antitripsin i alfa-2-makroglobulin. Dok slobodni pada, vezani raste kod karcinoma prostate. Jedno od mogućih rješenja bilo je i PSA/LH. Opaženo je da bolesnici s višim Gleasonom karcinoma imaju znatno niži serumski LH, nego bolesnici s dobroćudnom hiperplazijom. Radikalna prostatektomija povisuje razinu LH za otprilike 1,5 puta. Čini se da je mehanizam neovisan o testosteron-dihidrotestosteron povratnoj sprezi.

Sve ove metode imaju i neke mane. Određivanje omjera PSA i volumena prostate zahtijeva dodatno izvođenje ultrazvučnog pregleda, a u slučaju Tz transrektalnog ultrazvuka. Kod PSAV potrebno je pratiti bolesnika dulje vrijeme i registrirati promjene, što ga očigledno diskvalificira kada je potrebna brza dijagnoza, no daje saznanje o mogućem ishodu bolesti kad je karcinom već dijagnosticiran. Naime, porast PSA za više od 2 ng u godini prije izvođenja radikalne prostatektomije je nezavisni prediktivni faktor (neovisan o stadiju i "grade") smrtnosti od karcinoma prostate.¹²

Osnovni problem najraširenijoj metodi određivanja f/t PSA je termolabilnost uzorka pri sobnoj temperaturi, što može lako dovesti do pogrešnih zaključaka. Taj problem ne postoji kod cPSA, kod koga se osim toga izvodi samo jedno mjerenje, a ne dva (posebno za f-slobodni, posebno za t-totalni).

Pouzdanost raznih metoda PSA u ranoj detekciji karcinoma prostate uspoređivao je Djavan u svom radu objavljenom 1999.¹³ U 366 bolesnika s PSA 2,5-4 ng učinjene su biopsije i dokazan karcinom kod 88, a dobroćudna hiperplazija kod 278. Najpouzdanija metoda, definirana najmanjim brojem nepotrebnih biopsija, je PSA f/t, odmah zatim PSA-Tz. Značajno lošiji su bili PSAD, PSAV i t-PSA.

Upravo su objavljeni rezultati opsežne metaanalize čak 66 studija o PSA u dijagnostici karcinoma prostate, objavljenih od siječnja 1986. do prosinca 2004. g. Poznato je da su vrijednosti t-PSA u rasponu 2-10 ng/ml vrlo nepouzdan u detekciji karcinoma. Upotreba f/t ili cPSA popravila je dijagnostičnost t-PSA u grupama bolesnika sa PSA 2-4 i 4-10 ng/ml. Dijagnostička vrijednost f/t kod viših vrijednosti t-PSA (4-10 ng) bila je značajno bolja nego ako je t-PSA bio niži (2-4 ng). Sa senzitivnošću od 95% specifičnost je u prvom slučaju iznosila 18%, a u drugom 6%. U oba ranga vrijednosti t-PSA (2-4 i 4-10) određivanje f/t ili cPSA daje iste rezultate.¹⁴

Uzimajući kao graničnu vrijednost 2,1 ng/ml cPSA Horninger je postigao specifičnost od 86% i senzitivnost od 34% u bolesnika s inače niskim vrijednostima t-PSA 2-4 ng/ml. Značajno poboljšanje specifičnosti kod tako niskih vrijednosti PSA čini ga potencijalno korisnim oruđem u ranoj detekciji karcinoma prostate.¹⁵

Šira upotreba cPSA još nije saživjela u svakodnevnoj urološkoj praksi, gdje se uglavnom koristi određivanje omjera f/t.

No, kako odabrati vrijednost f/t? Je li to 18, 20 ili 22%? Tu postoje značajne varijacije obzirom na dob, volumen i vrijednost t-PSA, kako je to pokazao Mettlin u studiji 1677 bolesnika kojima je rektalnim pregledom i TRUS-om dokazana benigna hiperplazija.¹⁶

Kod vrijednosti t-PSA ispod 2 ng/ml, f/t ne ovisi o dobi i volumenu prostate. Kod viših vrijednosti PSA 2-10 ng/ml, f/t raste s dobi i volumenom. Sličan dokaz daje i Lumbold u studiji bolesnika s negativnim palpatornim nalazom i vrijednosti PSA između 4-10 ng/ml.

Tablica 1. Prostate Cancer Prevention Trial. Postotak bolesnika s histološkim dokazanim karcinomom prostate uz vrijednost PSA 0-4,0 ng/ml
Broj bolesnika = 449

PSA ng/ml	% postotak bolesnika s karcinomom	% visokog stupnja karcinoma (grade)
< 0.5	6.6	12.5
0.6-1.0	10.1	10.0
1.1-2.0	17.0	11.8
2.1-3.0	23.9	19.1
3.1-4.0	26.9	25.0

Tablica 2. Prikaz operiranih bolesnika u posljednjih 20 godina

Godine	1983. – 1988.	1989. – 1993.	1994. – 1998.	1999. – 2003.
Broj slučajeva	152	474	506	185
% palpabilnih	90.7	58.0	38.5	16.7
prosječni PSA	27.7	20.1	10.2	8.1
% poz. limf. čvor	12.5	7.1	4.5	0.0
% Gleason 4/5	30.8	26.9	28.0	35.0
Volumen Ca (gr)	5.3	4.9	3.7	2.4
Volumen prostate	46.5	53.2	52.9	45.3

Od njih 633 u 91 je dokazan karcinom. Prosječni f/t u tih bolesnika je iznosio 10% i nije ovisio o dobi. U grupi gdje su biopsije bile negativne prosječni f/t ovisio je o dobi. U dobnoj skupini bolesnika između 45-69 godina iznosio je 14,9%, a kod 70-75 godina 17,9%.¹⁷

Koje su prema tome granične vrijednosti PSA f/t uz vjerojatnost karcinoma prostate?

Pri odabiru f/t 18, dobiva se:

- viša specifičnost (53% dokazanih karcinoma)
- manja senzitivnost (promakne 24%)
- manji broj nepotrebnih biopsija (59% pozitivnih).

Pri odabiru f/t 22, dobiva se:

- manja specifičnost (35% dokazanih karcinoma)
- bolja senzitivnost (promakne samo 5%)
- veći broj nepotrebnih biopsija (73% negativnih).

Pa što to onda ne valja sa PSA? Pokazano je već da njegove varijacije ovise o dobi i veličini prostate, ali isto tako o prisutnosti upale. U jednostavnom pokusu Neal je instalirao inficiranu fiziološku otopinu NaCl u uretru eksperimentalnih životinja i utvrdio porast PSA nakon 7 dana.¹⁸ Nedavno su objavljeni rezultati Geterboške studije, provedene u sklopu ERSPC. Kod 145/601 biopsija radi PSA iznad 3 ng dokazan je karcinom prostate. Preostalih 456 bile su "dobroćudne" u prvom setu, te su podvrgnute drugom i trećem setu biopsija. Kod daljnjih 84 je dokazan karcinom, a 182 su i ponovo bile benigne. U preostalih 56 je došlo do normalizacije PSA. Rezultati ove studije sažeto su prikazani u TABlici 3.¹⁹

Treba naglasiti da je između svakog pojedinog seta biopsija u studiji proteklo oko 6 mjeseci. Pažljivim promatranjem prikazanih rezultata mogu se uočiti dvojbe s kojima se svakodnevno suočavamo. Još jednom treba podsjetiti da se u studiji radilo o niskim vrijednostima PSA. Prosječne vrijednosti t-PSA u sve tri grupe nisu bitno različite (4,4;4,3;4). Kakvu je dodatnu informaciju pružilo određivanje f/t? Vrijednosti f/t u prvom setu biopsija niže su kod karcinoma nego kod dobroćudne prostate, što je i očekivano, ali se ne razlikuju od onih bolesnika kojima je vremenom došlo do normalizacije f/t (brojevi označeni zvjezdicom).

Zaključak je da dodatno određivanje f/t nije uspjelo razlikovati bolesnike s karcinomom od onih gdje je sanacijom upale došlo do normalizacije (porasta) vrijednosti f/t. Takova nedoumica može biti posebno kobna kod mladih bolesnika, kod kojih je prostatitis češći, a i tijek maligne bolesti agresivniji. Ukoliko se stvarno radilo samo o upali, bolesnici će biti podvrgnuti nepotrebnim biopsijama. Ukoliko se pak radilo o karcinomu, zabuna s kroničnim prostatitisom može biti kobna.

Posljednja primjedba u ovoj studiji odnosi se na vrijednosti f/t u prvom setu kod dobroćudne prostate, koje su identične onima gdje je karcinom dokazan tek u trećem setu biopsija (podebljane brojke). Očito je da i ovdje f/t nije odmah uspio razlučiti dobroćudnu prostatu od malenog karcinoma, za čije dokazivanje su bile potrebne višekratne biopsije.

Pokazano je da vrijednosti PSA ovise o dobi, volumenu prostate i prisutnosti upale. Dok se za prva dva parametra može lako učiniti korekcija, posljednji često nije lako dijagnosticirati. Histološka žarišta kronične upale kod asimptomatskih bolesnika dokazana su u 77% bolesnika s normalnim PSA i čak 99% s povišenim.²⁰

U studiji 95 bolesnika sa PSA iznad 10 ng/ml, normalnim palpatornim nalazom i znacima kroničnog prostatitisa (definirano nalazom više od 10 leukocita pod velikim povećanjem u eksprimiratu prostate) provedeno je uobičajeno četverotjedno liječenje antibioticima. Kod njih 46% došlo je do pada PSA ispod 4 ng/ml i oni su dalje samo praćeni. Kod 56% PSA je i dalje bio iznad 4, te su podvrgnuti biopsiji. Kod čak 72% bolesnika je nađena i dalje kronična upala. Karcinom prostate kod 23% i benigna hiperplazija kod 3%.²¹

Dakle PSA, kao jedini parametar, nije uspio razlikovati bolesnika s karcinomom od onih s upalom, čak niti nakon dugotrajne antibiotske terapije. Postavlja se pitanje omogućuje li dodatno određivanje f/t PSA, osim što udvostručuje cijenu pretrage, pouzdanije razlikovanje ova dva stanja?

Rezultati analize 202 bolesnika s povišenim PSA i abnormalnim

palpatornim nalazom prikazani su u TABlici 4.²²

Ako se pažljivo pogleda dobivene rezultate, vidjet će se da od svih navedenih patoloških stanja karcinom u prosjeku najviše povećava t-PSA. Isto tako najjače snižava f/t. Ali ako se pogleda granične vrijednosti (u zagradama), onda je jasno da tu postoji veliko preklapanje od samo 4% kod upale, do čak 28% kod karcinoma.

Varijacije PSA sažeo je Koichi, na osnovi rezultata dobivenih na 93 bolesnika, kod kojih je učinjena biopsija prostate radi povišenog PSA (>4) i dobiven negativan rezultat. U multifaktorijalnoj analizi dobi, volumena i prisutnosti, odnosno odsutnosti upale, jedini nezavisni faktor koji utječe na nivo PSA bio je volumen, ako se radilo o prostatama iznad 25 grama. Ako se radilo o manjim prostatama (ispod 25 g), jedini nezavisni faktor je bila upala.²³

Kako onda interpretirati vrijednosti PSA i PSA f/t? Ako je PSA iznad 4 ng/ml (ta granica u budućnosti može biti i niža, npr 2,6 ng/ml) i nizak f/t, a radi se o bolesniku ispod 50 godina, s prostatom manjom od 25 grama i negativnim ili nesigurnim palpatornim nalazom, preporuka je 4-6, a moguće i više tjedana antibiotske terapije, provjeriti PSA f/t i tek tada donijeti odluku o biopsiji. S druge strane stariji bolesnici, s prostatom iznad 25 grama i pozitivnim palpatornim nalazom, mogu biti odmah podvrgnuti biopsiji. Sve ostale kombinacije čimbenika podložne su diskusiji i ovise o čitavom nizu faktora, kao što je obiteljska anamneza, anamneza prostatitisa, općem statusu i odnosom bolesnika prema bolesti.

Kuda dalje?

Ima li markera boljih od PSA? Ako ima, oni bi:

- morali imati bolju specifičnost
- morali imati bolju senzitivnost
- biti termostabilni
- biti jeftiniji.

RT-PCR, test reverzne transkriptaze. Ovom metodom otkrivaju se stanice koje produciraju PSA, a ne sam PSA u krvi. Test je vrlo senzibilan i detektira jednu između milijun ostalih krvnih stanica. Još uvijek je u fazi ispitivanja jer pojedini bolesnici s metastatskim karcinomom prostate imaju negativan test.

HK-2, humani glandularni kalikrein, novi je marker u razlikovanju lokaliziranog od uznapredovalog karcinoma prostate s potencijalnom važnošću pri odluci o izvođenju radikalne prostatektomije. Prosječne vrijednosti PSA stadijima pT2a/b ili pT3 iznose 6,1 ng, odnosno 6,5 ng/ml. Razlika nije statistički značajna. Nasuprot tome, vrijednost HK-2 u prvom stadiju je 0,09, a u drugom 0,13, što je statistički značajno.²⁴

Partin i suradnici predlažu određivanje HK-2 u kombinaciji s f/t PSA, čime je moguće popraviti specifičnost i senzitivnost i smanjiti broj nepotrebnih biopsija.²⁵ Studija Goeteborške skupine, uzimajući PSA 3 ng/ml kao graničnu vrijednost, pokazala je značajno više vrijednosti HK-2 u bolesnika s karcinomom prostate.²⁶

Angiogen VEGF, bFGF, je kod karcinoma prostate viši nego kod zdravih dobrovoljaca, a neovisan je o stadiju ili "grade" bolesti. Angiogenin-4 bolje korelira s "grade" tumora.

Tablica 3. Prosječna vrijednost PSA i PSA f/t kod pojedinačnih setova biopsija. Rezultati Geterboške studije nakon tri seta

Prosječne vrijednosti	PSA1	PSA2	PSA3	f/t 1	f/t 2	f/t3
PHD						
Karcinom	4.4	5.4	5.6	*15	12	19
Dobroćudna	4.3	4.7	5.0	19	21	21
normaliziran PSA	4.0	2.0	1.9	*16	26	24

Tablica 4. Histološki nalazi u bolesnika s povišenim PSA i abnormalnim palpatornim nalazom

Nalaz	Benigna hiperplazija	Kronična upala	Karcinom
t-PSA	4.1	7.6	10.0
f/t-PSA	20.4	10.6 (4-46)	8.5 (3-28)

TSP 1 – trombospondin je antiangiogen, koji inhibicijom angiogeneze modulira rast tumora i njegovo metastaziranje. Uočena je njegova manja ekspresija, neovisno o "grade", u stadijima pT3 i pT4.

Zaključak

Uvođenjem PSA u svakodnevnu praksu učinjen je velik korak u ranoj dijagnostici karcinoma prostate. Osim što je time izbjegnuto za većinu bolesnika neugodan rektalni pregled, omogućeno je postavljanje sumnje na početni karcinom. Dakle, na onaj koji još nije palpabilan. Međutim, veliki broj negativnih biopsija doveo je u pitanje specifičnost PSA. Povišene serumske vrijednosti ne održavaju samo prisutnost karcinoma, nego mogu biti odraz veličine prostate, dobi bolesnika i nadasve prisutnosti upale. Sve to nagoni na kritičnost u interpretaciji njegove vrijednosti, prije donošenja odluke o izvođenju biopsije. U pokušaju da se nađe bolji, trenutačno se testira više markera.

Dok se ne dokažu u svakodnevnoj praksi, većina ovih markera ostaje nam nedostupna. Ostaje nam nastaviti koristiti etablirani PSA i PSA f/t, a koplja će se i nadalje lomiti oko određivanja granice njihove pouzdanosti. **M**

LITERATURA

1. Globocan 2002: Cancer Incidence, Prevalence and Mortality Worldwide. URL: <http://www-dep.iarc.fr>. Accessed December 4, 2004.
2. Ries LA, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM, Vernon SW, Cronin K, Edwards BK. 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.
3. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL. Measurement of PSA in serum screening test for prostate cancer. *New Engl J Med* 1991; 324:1156-61.
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. Hoedemaeker RF, Van der Kwast TH, Boer R, de Koning HJ, Roobol M, Vis AN, Schroder FH. Pathologic features of prostate cancer found at population-based screening with a four-year interval. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(15):1153-8.
6. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P. Tyrol prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001; 58(3):417-24.
7. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, Chevrete E, Levesque J. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004; 59(3):311-8.
8. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruyssen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. Lead times and overdiagnosis due to PSA screening: Estimates from European randomized study of screening for prostate cancer. *JNCI* 2003; 95:868-78.
9. Shah JB, Reese AC, McKiernan JM, Benson MC. PSA updated: still relevant in the new millennium? *Eur Urol* 2005; 47(4):427-32.
10. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996; 30:138.
11. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE. The PSA era in the United States is over for prostate cancer. What happened in the last 20 years. *J Urol* 2004; 172 (4):1297-301.
12. D'Amico AV, Chen M, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *NEJM* 2004; 351:125-35.
13. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR. Combination and multivariate analysis of PSA based parameters for prostate cancer prediction. *Tech Urol* 1999; 5:266-71.
14. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC. Use of PSA isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml. Systematic review and meta-analysis. *European Urology* 2005; 48:386-499.
15. Horninger W, Cheli CD, Babain RJ, Frische HA, Lepor H, Taneja SS, et al. Complexed prostate specific antigen for early detection of prostate cancer in men with serum prostate specific antigen levels of 2 to 4 ng/ml. *Urology* 2002; 60(Suppl):31-5.
16. Mettlin C, Chesley AE, Murphy GP, Bartsch G, Toi A, Bahnson R, Church P. Association of free PSA percent, total PSA, age and gland volume in the detection of prostate cancer. *Prostate* 1999; 39(3):153-8.
17. Lumbold HI, Swoboda A, Borgerman C, Formara P. Clinical usefulness of free PSA in early detection of prostate cancer. *Onkologie* 2001; 24:33-7.
18. Neal DE, Clejan S, Sarma D, Moon TD. Prostate specific antigen and prostatitis I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and non-human primate. *Prostate* 1992; 20:105-11.
19. Zackrisson B, Aus G, Lilja H, Lodding P, Pihl CG, Hugosson J. Follow-up of men with elevated prostate-specific antigen and one set of benign biopsies at prostate cancer screening. *Eur Urol* 2003; 43(4):327-32.
20. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum PSA levels. *J Urol* 1995; 154:407.
21. de Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, Gohagan JK, Hakama M, Hugosson J, Kranse R, Nelen V, Prorok PC, Schroder FH. European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) Trial. International Prostate Cancer Screening Trials Evaluation Group. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int J Cancer* 2002; 97(2):237-44.
22. Fiorelli RL, Klaus RL, Manfrey SJ, Belkoff LH, Finkelstein LH. Early detection of stage A prostate carcinoma: combined use of prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. *J Am Osteopath Assoc* 1991; 91(9):863-70.
23. Koichi O, Muneakado K, Yoshio N, Kazumi K. Correlation of histological inflammation in needle biopsy specimens with serum PSA levels in men with negative biopsy for prostate cancer. *Urology* 2000; 55(6):892-8.
24. Hease A, Graefen M, Steuber T, Becker C, Noldus J, Erbersdobler A, Huland E, Huland H, Lilja H. Total and Gleason grade 4/5 cancer volumes are major contributors of human kallikrein 2, whereas free prostate specific antigen is largely contributed by benign gland volume in serum for patients with prostate cancer or benign prostatic biopsies. *Journal of Urology*; 170(6 Pt 1):2269-73.
25. Partin AW, Catalona WJ, Smith DS. Use of human glandular kallikrein 2 for detection of prostate cancer: preliminary analysis. *Urology* 1999; 54:839-45.
26. 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.