

Prostatični specifični antigen

Ciril Oblak

Uvod

Preden so v diagnostični postopek za ugotavljanje raka prostate uvedli tudi določanje serumske koncentracije PSA, je bila diagnoza odvisna pretežno le od digitalnega rektalnega pregleda in serumske vrednosti prostatične kisle fosfataze. Posledica je bila, da je imelo kar tri četrtine moških, pri katerih so tako ugotovili raka prostate, že tudi klinično metastatsko bolezen.

Danes je določanje vrednosti serumskega PSA le ena od metod, ki jih uporabljamo za odkrivanje karcinomov prostate, pri katerih je verjetnost, da bo bolezen napredovala, velika. Drugi napovedni dejavniki so še patološka stopnja malignosti po Gleasonu, klinični stadij in bolnikova pričakovana življenjska doba (1,2). PSA je kljub svojim slabostim najboljši poznani tumorski označevalec, njegovo pravo vrednost v zmanjšanju umrljivosti zaradi karcinoma prostate pa bo treba še ugotoviti.

Prostatični specifični antigen je glikoprotein z molekulkso težo 35.000 daltonov. Sestavljen je iz preproste verige, ki vsebuje dele 237 aminokislin. Ima 4 stranske verige, ki jih tvorijo ogljikohidrati in več disulfidnih povezav. Genski zapis za PSA je na 19. kromosomu, razpolovni čas antigena je 2,2 do 2,3 dneva. Prvič so ga odkrili v semenski tekočini leta 1960 (3). Wang je leta 1979 iz tkiva prostate izoliral tkivno specifično snov, ki jo je poimenoval prostatični specifični antigen (4). Sintetizirajo jo epitelne celice duktusov in acinusov, kjer se tudi akumulira, le manjši del se izloča v semensko tekočino, kjer služi za njeno utekočinjenje. Izločanje v kri je sekundarno in posledica ne povsem poznanih mehanizmov. Stamey je leta 1987 objavil rezultate prve klinične raziskave, ki je potrdila uporabnost PSA pri ugotavljanju raka na prostati (5).

Dolga leta smo za normalne vrednosti PSA šteli vrednosti do 4,0 ng/ml, v zadnjih letih pa se za zgornjo mejo šteje vrednost 3,0 ng/ml.

V serumu je antigen prisoten v dveh oblikah, večinoma kot vezani in v manjši meri kot prosti PSA. Navadno določamo vrednost celokupnega in prostega PSA. V nasprotju s serumom v semenski tekočini prevladuje prosta oblika. Porušenje normalne žlezne celične zgradbe povzroči povečano izločanje v serum. Prostatična intraepitelijska neoplazija najverjetneje ne povzroča povečanja serumske koncentracije antigena, vendar so mnenja o tem deljena (6).

Koncentracija PSA v enoti prostatičnega tkiva je vedno enaka, ne glede na to, ali gre za normalno prostatično tkivo, benigno hiperplazijo ali raka, koncentracije v serumu pa se razlikujejo. 1 ml adenoma prostate izloči v serum okrog 0,3 ng/ml, enaka

količina rakastega tkiva pa 3,5 ng/ml antigena (5,7). Kot pri vseh laboratorijskih testih je tudi v tem primeru precejšnje prekrivanje med vrednostmi antigena v serumu pri benigni hiperplaziji prostate in karcinomu žleze.

Vzroki za nenormalne vrednosti PSA

Poleg raka lahko tudi nekatera druga bolezenska stanja prostate povzročijo spremembe v koncentraciji PSA v serumu. To so predvsem infarkt žleze, prostatitis, nepravilna presnova antigena in nekateri mehanski vplivi, kot sta npr. cistoskopija in kateterizacija sečnega mehurja. Po digitalnem rektalnem pregledu se koncentracija antigena v serumu ne poveča, drugače je po masaži prostate (8). Po ejakulaciji naj bi se vrednosti pri mladih moških ne spremenile (8), po 50. letu starosti pa so vrednosti pri 67% moških večje za povprečno 0,8 ng/ml.

Tudi starost moškega ima pomemben vpliv na vrednost antigena v serumu. Večanje najverjetneje ni odvisno le od večanje prostornine prostate. Moški med 40. in 49. letom imajo povprečno serumsko koncentracijo 2,5 ng/ml, med 50. in 59. letom 3,5; med 60. in 69. letom 4,5; med 70. in 79. letom že 6,5 ng/ml (9,10).

Znano je, da se po odpravi zapore seča povečane vrednosti antigena v 24–48 urah zmanjšajo za 50%.

Transrektalna biopsija prostate dvigne PSA za povprečno 7,9 ng/ml, vrednost se v naslednjih 24 urah ne zmanjša. Na tisto pred biopsijo se vrne šele po 2 do 4 tednih. Kadar biopsija povzroči vnetje, je čas lahko še precej daljši.

Zavedati se moramo, da serumsko koncentracijo PSA lahko zmanjšajo tudi nekatera zdravila, kar velja zlasti za finasterid, ki vrednost prepolovi (11). Sem spadata še medikamentozna in kirurška kastracija, ki lahko močno vpliva na vrednosti antigena, zato je zelo pomembna skrbna anamneza.

Določanje PSA

PSA je najboljši serumski označevalec za raka, kar jih poznamo, ni pa idealen. Podatki kažejo, da je njegova občutljivost med 79 in 82%; če je volumen raka večji kot 1 ml, je občutljivost testa okrog 90-odstotna.

Specifičnost je slabša, okrog 59%, motijo pogosti napačno pozitivni izvidi. Značilno je, da specifičnost narašča, če postavimo spodnjo mejo normalnih vrednosti v višja območja, seveda pa se s tem hkrati slabša občutljivost preiskave (9,12).

Zaradi tega dejstva je bilo napravljenih več izpeljav, ki imajo včasih večjo napovedno vrednost:

- *Prosti PSA*: predvsem izboljša odkrivanje raka pri rizičnih skupinah, npr. pri bližnjih sorodnikih bolnikov z rakom prostate (13,14,15). Že leta 1998 je Henriks s sodelavci dokazal, da vrednost prostega PSA ni primerna za oceno zunajprostatične razširjenosti karcinoma prostate (16). Ta meritev tudi ni izboljšala razlikovanja med karcinomom in prostatično intraepitelijsko neoplazijo (17). Catalonia je dokazal, da je upoštevanje vrednosti prostega PSA bolj izboljšalo občutljivost testa kot upoštevanje starosti moških (18).
- *Gostota PSA (PSA density)* izboljša napovedno vrednost zunajprostatične rasti pri lokalno omejenem karcinomu, hkrati je napovedni dejavnik napredovanja bolezni po radikalni prostatektomiji (13).
- *Gostota PSA prehodne cone*: je izpeljava gostote PSA. S transrektalnim ultrazvokom izmerimo prostornino prehodne cone in določimo vrednost celokupnega serumskega PSA.
- Nadaljnjo *izpeljavo gostote PSA prehodne cone* je predlagal Zisman: vrednost izračunamo po formuli, kjer zmnožek vrednosti celokupnega PSA in razlike med prostornino celotne prostate in prostornino prehodne cone delimo s prostornino celotne prostate (19). V praksi se gostota PSA in njene izpeljave ne uporabljajo pogosto, ker je določanje zapleteno, uporabna vrednost pa razmeroma majhna.
- *Hitrost PSA*: spremljamo, s kakšnim trendom se večajo vrednosti antigena. Hitrost izračunamo po posebni formuli, ki je precej zapletena, potrebujemo pa najmanj tri vrednosti antigena v dveh letih. Če se vrednost v enem letu poveča za več kot 0,75 ng/ml, je to lahko napovedni znak za nastanek karcinoma prostate z 72-odstotno občutljivostjo in 95-odstotno specifičnostjo (20).
- *Podvojitveni čas PSA*: metoda je uporabna pri spremljanju zdravljenja karcinoma prostate – če se vrednost PSA ob konzervativnem zdravljenju podvoji prej kot v dveh letih, je tveganje za napredovanje bolezni povečano. Če pa se po radioterapiji podvoji prej kot v enem letu, je dokaj zanesljiv pokazatelj smrti zaradi karcinoma prostate (21).
- *Najnižja dosežena vrednost PSA* je dober neodvisen napovedni dejavnik preživetja po radioterapiji.
- *Kompleksni PSA*: primerjamo koncentracijo PSA, vezanega na beljakovine, razen na alfa2 makroglobulin, s prostim PSA in celokupnim PSA. S to metodo lahko zmanjšamo število nepotrebnih biopsij prostate, sam kompleksni PSA pa kot samostojna preiskovalna metoda nima vrednosti (22,23).

Kolikšna je negotovost, ki je povezana z določanjem serumskega PSA, morda dobro ilustrira dejstvo, da je celo Hybritech Inc., eden najpomembnejših proizvajalcev testov za določanje PSA, izdelal tabelo, s katero naj bi se

vrednost PSA	verjetnost karcinoma	% prostega PSA	verjetnost karcinoma
0–2 ng/ml	1%	0–10%	56%
2–4 ng/ml	15%	10–15%	28%
4–10 ng/ml	25%	15–20%	20%
> 10 ng/ml	> 50%	20–25%	16%
		> 25%	< 8%

orientirali glede verjetnosti raka pri posameznih vrednostih celokupnega in prostega PSA.

Positivna napovedna vrednost testa je ocenjena na 32 do 40%. Na podlagi rezultatov po radikalnih prostatektomijah so izdelali tabele, kjer so pozitivne napovedne vrednosti antigena naslednje: pri PSA do 4,0 ng/ml je bil rak omejen na žlezo pri 64% bolnikov, pri vrednosti 4,0 do 10,0 ng/ml pri 50%, pri vrednostih 10,0 do 20,0 ng/ml pri 35% bolnikov. Vrednosti PSA nad 100 mg/ml pa pravilno napovedo kostne metastaze pri 74% bolnikov.

Letni porast vrednosti PSA za 20% ali več je zelo sumljiv za karcinom prostate (9,24). Izračunali so tudi, da je pri začetni vrednosti PSA pod 2 ng/ml potrebna ponovna določitev šele po dveh letih, saj je verjetnost, da bo PSA v tem času narasel na več kot 5 ng/ml, manj kot 4-odstotna (10).

Vloga določanja PSA v presejanju

Zanimivo je, da mnenja glede vrednosti presejanja s PSA niso enotna, saj trenutno še ni trdnih dokazov, da takšno presejanje zmanjša umrljivost zaradi karcinoma prostate. V Evropi le izjemoma ne svetujejo določanja antigena po 50. letu starosti, zanimivo pa je pogledati, kakšno je stanje v ZDA. Za ilustracijo navedimo pomembnejše organizacije, ki ne zagovarjajo določanja PSA: *US American College of Physicians, American Society of Internal Medicine, National Cancer Institute, Centers for Disease Control and Prevention, American Academy of Family Physicians, American College of Preventive Medicine in Preventive Task Force*. Vplivni zagovorniki določanja PSA so *American Urological Association, American Cancer Society in National Comprehensive Cancer Network*. Drugod po svetu so zagovorniki tudi skoraj vse urološke zveze in organizacije.

American Cancer Society priporoča letno določanje PSA pri moških po 50. letu, ne pa več po 75. letu. Zgovorno in zanimivo je razmerje med ceno in učinkovitostjo, ki je neprimerno boljše kot npr. pri mamografiji.

Zakaj se toliko ukvarjamo prav z občutljivostjo, specifičnostjo in napovedno vrednostjo PSA, če pa hkrati vemo, da na podlagi tega antigena ne moremo postaviti ali ovreči diagnoze raka prostate? Vemo namreč, da bolezen lahko dokončno potrdi le patohistološka diagnoza. Vsi naporji so namenjeni zmanjšanju števila nepotrebnih transrektalnih biopsij prostate, ki so neprijetne, imajo svoje zaplete, zahtevajo precej časa in so skupaj s histopatološkim pregledom tudi dokaj draga preiskovalna metoda.

V svetu trenutno potekata dve prospektivni randomizirani raziskavi. V ZDA je to PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian cancer screening trial), v Evropi pa ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) (25). Dokončne rezultate pričakujemo v letu 2008.

PSA pri spremljanju bolnikov z rakom prostate

Razen za zgodnjo diagnozo karcinoma prostate uporabljamo določanje PSA tudi za spremljanje napredovanja oziroma uspešnosti zdravljenja te bolezni.

Rak prostate z majhno prostornino je prisoten kar pri okrog 30% moških po 50. letu starosti, vendar pri večini ne

povzroča simptomov, le 3% moških tudi umrejo zaradi te bolezni (26–28). Povečana kontrolna vrednost PSA zahteva najprej le ponovno določitev koncentracije antigena, ne pa tudi biopsije prostate (29).

Pri klinično lokaliziranem karcinomu prostate je zdravljenje izbora radikalna prostatektomija ali radikalna radioterapija. Pri 20–50% tako zdravljenih bolnikov po operaciji ugotavljamo, da so vrednosti PSA zaradi neprepoznane razširitve bolezni v bezgavke in/ali lokalne razširjenosti zunaj žleze še vedno povečane (30,31). Pri bolnikih, ki imajo ob radikalni prostatektomiji kirurške robove v zdravem, bolezen po petih letih napreduje v 20%, pri drugih se pojavijo klinični znaki napredovanja ali pa se zviša PSA (v 40–60%) (30). Če je vrednost serumskega PSA po takšni operaciji praktično nedoločljiva, digitalni rektalni pregled ni potreben (32).

Po uspešni radioterapiji se vrednost antigena lahko znova povečuje (31,33). Obsevanje po radikalni prostatektomiji je manj uspešno, če je PSA po operaciji določljiv ves čas, če je koncentracija PSA večja od 2–3 ng/ml in če je hitrost povečevanja PSA večja (34).

Kadar po radikalni prostatektomiji ali radikalni radioterapiji ugotavljamo povečanje vrednosti PSA, govorimo o biokemijskem recidivu karcinoma prostate.

Sklep

Uvedba določanja serumske koncentracije prostatičnega specifičnega antigena (PSA) pomeni bistveno prelomnico v diagnostičnem postopku pri raku prostate. Metoda je dokaj zanesljiva, še zdaleč pa ni idealna, zato obstajajo številne izpeljave, katerih namen je zmanjšati število nepotrebnih transrektalnih biopsij prostate. Cilj uvedbe te preiskovalne metode je bil in je še vedno zgodnje odkrivanje raka prostate ter uvedba pravočasnega radikalnega zdravljenja pri bolnikih, ki imajo agresivno obliko bolezni. PSA uporabljamo tudi za sledenje uspešnosti zdravljenja oziroma napredovanja bolezni.

Viri

- Garnick MB. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med* 1993; 118: 804–18.
- Nomura AMY, Kolonel LN. Prostate cancer: a current perspective. *Am J Epidemiol* 1991; 13: 200–27.
- Hara M. Some physico-chemical characteristic of gamma-semiprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jpn J Legal Med* 1971; 25: 322–4.
- Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159–63.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine BA. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909–16.
- Alexander EE, Qian J, Wollan PC, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia does not appear to raise serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996; 47(5): 693–698.
- Stamey TA, Hay AR, McNeal JE, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate in radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989; 141: 1076–83.
- Halz PH. Influence of prostatic disease and prostatic manipulations on the concentration of prostate-specific antigen. *Eur Urol* 1992; 22: 20–6.
- Brawer MK, Beatie J, Wener MH, Vesella RL, Preston SD, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year. *J Urol* 1993; 150: 106–9.
- Carter HB, Epstein JI, Chan DW. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA* 1997; 277: 1456–60.
- Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, et al. treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial: PLESS Study Group Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study. *Urology* 1998; 52: 195–202.
- Metlin C, Murphy GP, Lee F, et al. Characteristic of prostate cancers detected in a multimodality early detection program. *Cancer* 1993; 72: 1701–8.
- Khan MA, Carter HB, Epstein JI, et al. Can prostate specific antigen derivatives and pathological parameters predict significant change in expectant management criteria for prostate cancer? *J Urol* 2003; 170: 2274–8.
- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542–7.
- Vessella RL, Lange PH, Partin AW, et al. Probability of prostate cancer detection based on results of a multicenter study using the AxSYM free PSA and total PSA assays. *Urology* 2000; 55: 909–14.
- Henricks WH, England BG, Giachero DA, Oesterling JE, Wojno KJ. Serum percent-free PSA does not predict extraprostatic spread of prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 1998; 109(5): 533–9.
- Horniger W, Volgger H, Rogatsch H, et al. Predictive value of total and percent free prostate specific antigen in high grade prostatic intraepithelial neoplasia lesions: results of the Tyrol Prostate Specific Antigen Screening Project. *J Urol* 2001; 165: 1143–5.
- Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 2000; 56: 255–60.
- Zisman A, Leibovici D, Kleinmann J. Predicting CAP in patients with intermediate PSA using modified PSA indices. *Can J Urol* 2000; 7: 1144–8.
- Carter HB, Pearson JD, Metter J, et al. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 2215–20.
- Bagnall S, Klotz L. Conservative versus radical therapy of prostate cancer: how have recent advances in molecular and imaging enhanced our ability to prognosticate risk? *Semin Oncol* 2003; 30: 587–595.
- Basso D, Fogar P, Piva MG, et al. Total PSA, free PSA/total PSA ratio, and molecular PSA detection in prostate cancer: which is clinically effective and when? *Urology* 2000; 55: 710–5.
- Miller MC, O'Dowd GJ, Partin AW, Veltri RW. Contemporary use of complexed PSA and calculated percent free PSA for early detection of prostate cancer: impact of changing disease demographic. *Urology* 2001; 57: 1105–1111.
- Allhof EP, De Riese W, Eifinger M, Pethke J, Jonas U. Prostate-specific antigen – comparative clinical appreciation of a sero-diagnostic measure after 8 years experience. *Worl J Urol* 1989; 7: 12.6.

25. Schroeder FH. Screening for prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 239–51.
26. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8–31.
27. Ries LA, Hankey BF, Miller BA, et al. eds. *Cancer Statistics Review 1973–1988*. NIH publication No. 91-2789. Bethesda, Maryland, National Cancer Institute, 1991.
28. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, et al. Early detection of prostate cancer: Prior probability and effectiveness of tests. *Ann Intern Med* 1997; 126: 394–406.
29. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003; 289: 2695–700.
30. Myers PR. Localised prostate cancer: important points of conduct for radical prostatectomy. *Eur Urol (Suppl 1)*: 10–4. ■
31. Wackermann D, Wawroschek F, Hamm M, Haude K, Harzmenn R. Biochemical course after radical retropubic prostatectomy: preliminary results. *Eur Urol* 2001; 39: 418–24.
32. Scatoni V et al. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *BJU International* 2004; 93: 680–8.
33. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591–7.
34. Shipley WU, Zietman AL. Salvage radiation after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Principles & Practice*. Lippincott Williams, 2002: 494–501.