

PSA-VELOCITA A JEJÍ VÝZNAM PRO VČASNOU DIAGNOSTIKU CA PROSTATY

MUDr. Martin Hrabec, doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D., MUDr. Michal Grepl, MUDr. Milan Král, Ph.D.

Urologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Cílem práce je posoudit význam velocity PSA (PSAV) při diagnostice karcinomu prostaty. V období od června 2006 do září 2007 jsme provedli 436 biopsií prostaty u pacientů s klinickým podezřením na karcinom prostaty. U 214 z nich bylo možno hodnotit velocity PSA a posoudit její souvislost s histologickým průkazem prostatitidy, BPH a adenokarcinomu prostaty. Průměrná hodnota PSA velocity u pacientů s histologicky prokázanou BPH byla 2,38 ng/ml/rok a s prokázaným adenokarcinomem prostaty 3,70 ng/ml/rok. PSAV u chronické prostatitidy byla 3,70 ng/ml/rok, PSA velocity však nemá u chronického zánětlivého onemocnění prostaty žádný prognostický význam. Jedná se o významný pomocný faktor při stanovení rizika diagnózy karcinomu prostaty. Je třeba ji ale posuzovat v souvislosti s absolutní hodnotou PSA.

Klíčová slova: PSA, karcinom prostaty, biopsie prostaty.

Urolog. pro Praxi, 2008; 9(6): 309–312

Úvod

PSA velocity je považována za pomocný faktor k absolutní hodnotě PSA, jehož cílem je upřesnit indikaci k biopsii i rebiopsii prostaty při přetrvávajícím podezření na karcinom.

K jejímu stanovení jsou potřeba nejméně 3 hodnoty PSA v časovém rozmezí nejméně 18 měsíců (3). Pojem zavedl do klinické praxe Carter ve své práci z roku 1992 (1). Cílem naší práce bylo posoudit význam velocity PSA při diagnostice karcinomu prostaty a posoudit její souvislost s histologickou diagnózou BPH, karcinomu a chronické prostatitidy. U pacientů s adenokarcinomem prostaty jsme posoudili souvislost PSAV a hodnoty PSA, klinického stadia (vyšetření per rektum) a biotického Gleasonova skóre. Naše výsledky jsme srovnali s literárními údaji.

Materiál a metody

V období od června 2006 do září 2007 jsme provedli 436 biopsií prostaty u pacientů s klinickým podezřením na karcinom prostaty. Z uvedeného počtu jsme hodnotili 375 histologických vyšetření, a to ty, které byly hodnoceny jako hyperplazie, karcinom a zánět. Průměrný věk pacientů byl 61,7 let (41–85 let), jejich průměrná hodnota PSA byla 12,9 ng/ml (0,78–86,40 ng/ml). K hodnocení PSA velocity jsme používali metodu první a poslední hodnoty PSA (1) (obrázek 1) a ne vždy se nám při výpočtu PSA velocity podařilo dodržet podmínku časového intervalu alespoň 18 měsíců a nejméně 3 hodnot PSA. Přesto jsme takto získanou hodnotu PSAV ve výsledcích vzali v úvahu i při vědomí faktu, že to jistě mělo vliv na jejich přesnost. Při statistickém vyhodnocení výsledků jsme použili metodu dle Kruskala-Wallis.

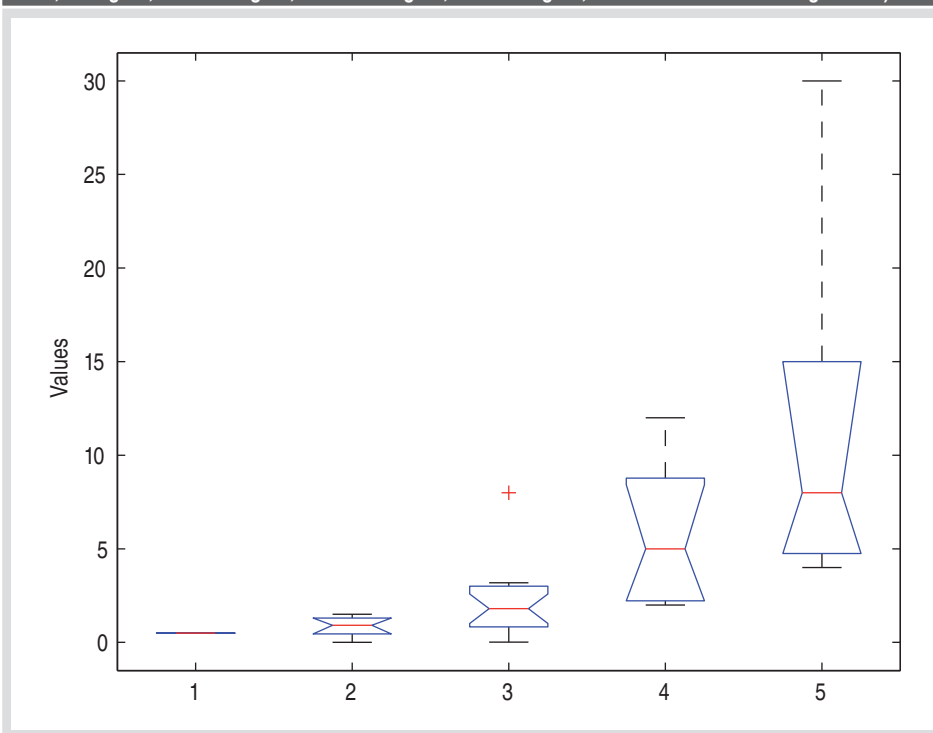
Výsledky

V našem souboru nemocných mělo 215 (49,3 %) histologicky prokázanou BPH, 61 (14,0 %)

zánět a nádor pak 107 (24,5 %) pacientů. U zbylých 12,2 % byly zaznamenány histologické nálezy dysplazie, PIN a atrofie a tito pacienti nebyli v naší studii hodnoceni. U 214 (49,1 %) vyšetřených bylo možno hodnotit velocity PSA a posoudit její souvislost s histologickým průkazem BPH, karcinomu prostaty a prostatitidy. Průměrná PSAV u pacientů s BPH byla v našem souboru pacientů

2,38 ng/ml/rok. U pacientů s histologicky prokázaným zánětem a karcinomem jsme zaznamenali stejnou hodnotu průměrné PSA velocity, a to 3,70 ng/ml/rok. Rozdíly nebyly statisticky významné ($p = 0,4898$). Výsledky potvrzují, že vzhledem k velkému kolísání hodnot PSA u chronického zánětu prostaty nemá stanovení PSA velocity při této diagnóze žádný význam. U pacientů s histologicky

Graf 1. Souvislost PSAV a absolutní hladiny celkového PSA ($p = 0,0001$) (osa X: 1 – < 2,5 ng/ml, 2 – 2,5–4 ng/ml, 3 – 4–10 ng/ml, 4 – 10–20 ng/ml, 5 – > 20 ng/ml; osa Y: values = PSAV ng/ml/rok)



Tabulka 1. Souvislost PSAV a absolutní hodnoty PSA

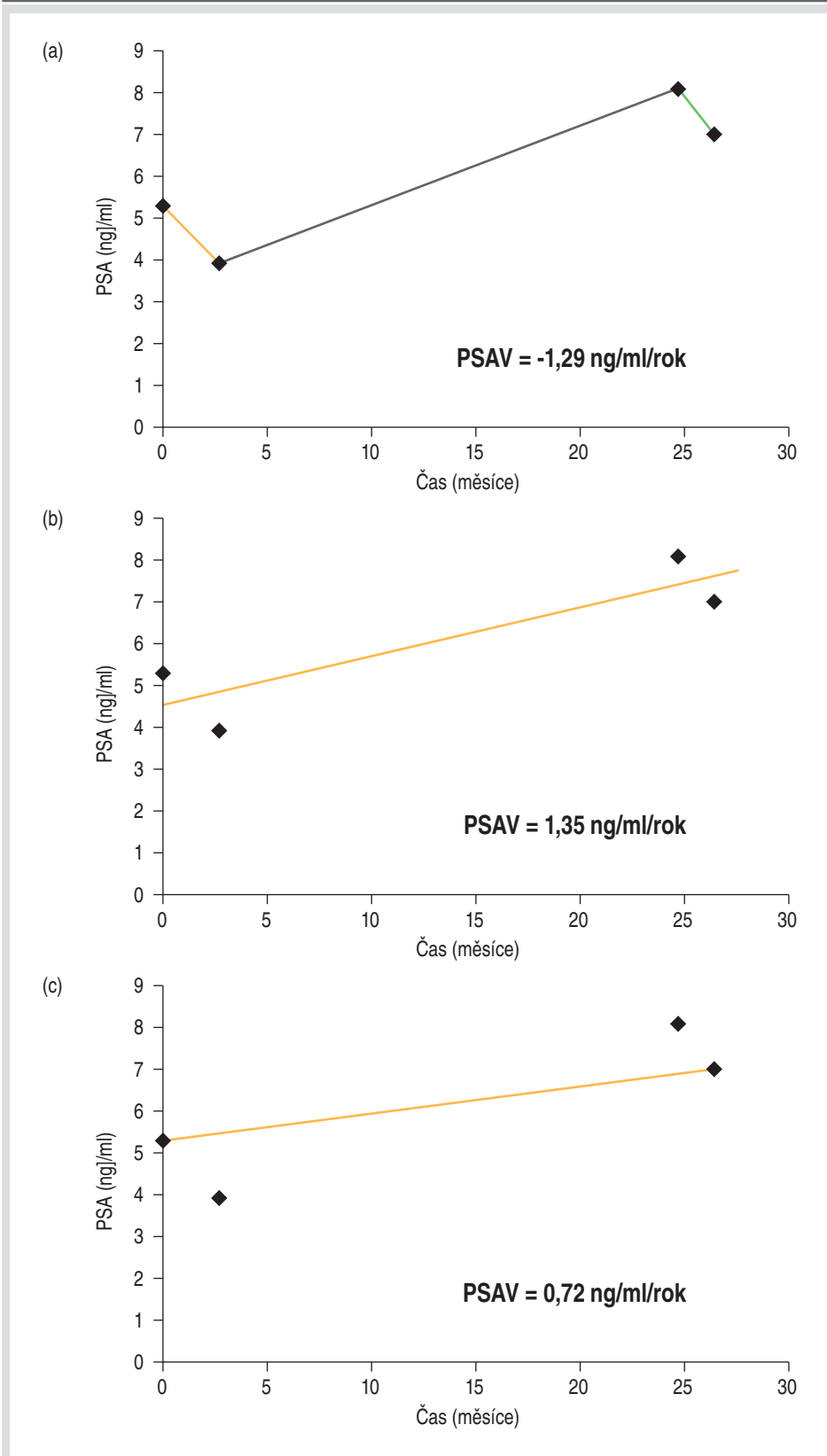
PSA (ng/ml)	< 2,5	2,5–4	4–10	10–20	> 20
počet pacientů	5	13	40	27	22
PSAV stanovena u % pacientů	20	62	48	33	23
průměrná PSAV (ng/ml/rok)	0,50	0,85	2,04	5,89	11,40

potvrzeným karcinomem prostaty jsme posoudili souvislost velocity PSA a absolutní hodnoty PSA v době biopsie (tabulka 1), klinického stadia (kategorie T v korelaci s vyšetřením per rektum) (tabulka 2) a bioptického Gleasonova skóre (tabulka 3). Se vzrůstající hodnotou absolutního PSA v době diagnózy vzrůstá u těchto pacientů také hodnota PSAV. Tato souvislost byla v našem souboru pacientů statisticky významná ($p = 0,0001$) (graf 1). Souvislost PSAV a klinického stadia (kategorie T) nádoru stanoveného vyšetřením per rektum nebyla statisticky významná ($p = 0,1403$) (graf 2). Při statistickém vyhodnocení rozdílů PSAV mezi klinickými stadii T_1 a T_3 ($p = 0,0609$) (graf 3) a T_2 a T_3 ($p = 0,0679$) (graf 4) navzájem nebyly rozdíly opět statisticky významné. Statisticky významná souvislost PSAV a bioptického Gleasonova skóre taktéž nebyla zaznamenána ($p = 0,5105$) (graf 5).

Diskuze

Velocitu PSA ve včasné diagnostice karcinomu prostaty zavedl do běžné klinické praxe Carter (1). Tento autor stanovil také „hraniční“ hodnotu $0,75 \text{ ng/ml/rok}$ tak, jak je mnohými autory používána dodnes. Jednalo se o retrospektivní studii na 54 pacientech, v níž byl prokázán statisticky významný rozdíl mezi PSA velocitou u pacientů s karcinomem prostaty, BPH a kontrolní skupinou. Tentýž autor se ve své pozdější práci (2) zaměřil na počet vyšetření PSA a intervaly mezi nimi. Na souboru 806 pacientů prokázal, že nejvýznamnějším faktorem ovlivňujícím PSA velocitu je interval mezi odběry, méně pak počet odběrů. Upřesňuje tedy, že hodnota $0,75 \text{ ng/ml/rok}$ je užitečná při stanovení zvýšeného rizika karcinomu prostaty, při dodržení podmínky nejméně třech odběrů v alespoň dvouletých intervalech. Ito a kol. (5) se ve své studii na 4883 mužích snaží stanovit hraniční hodnotu PSAV ve vztahu k počáteční hodnotě PSA. PSA velocita byla počítána u pacientů s dvěma odběry PSA, u pacientů se třemi a více odběry byla počítána průměrná PSAV. Za optimální hodnoty považují autoři hodnotu PSAV $1,2 \text{ ng/ml/rok}$ při PSA $1,0\text{--}1,9 \text{ ng/ml}$ a $0,75 \text{ ng/ml/rok}$ při celkovém PSA $2,0\text{--}4,0 \text{ ng/ml}$. Při více než třech odběrech bylo možno hodnotu průměrné PSA velocity snížit, tedy při hodnotě PSA $1,0\text{--}1,9 \text{ ng/ml}$ považují autoři za hraniční hodnotu PSAV $0,75 \text{ ng/ml/rok}$ a při celkovém PSA $2,0\text{--}4,0 \text{ ng/ml}$ $0,4 \text{ ng/ml/rok}$. Olomoučtí autoři ve své publikaci prvních výsledků regionální studie týkající se včasné diagnostiky CA prostaty (KAPROS) doporučují hraniční klinicky významnou úroveň PSA velocity hodnotu $0,5 \text{ ng/ml/rok}$ (11). Schröder ve své práci (9) srovnával přínos PSAV u 588 pacientů s primární hladinou PSA menší a větší než 4 ng/ml pro pozdější diagnostiku karcinomu prostaty. Pacienty sledoval po dobu 4 let a na konci tohoto období pro-

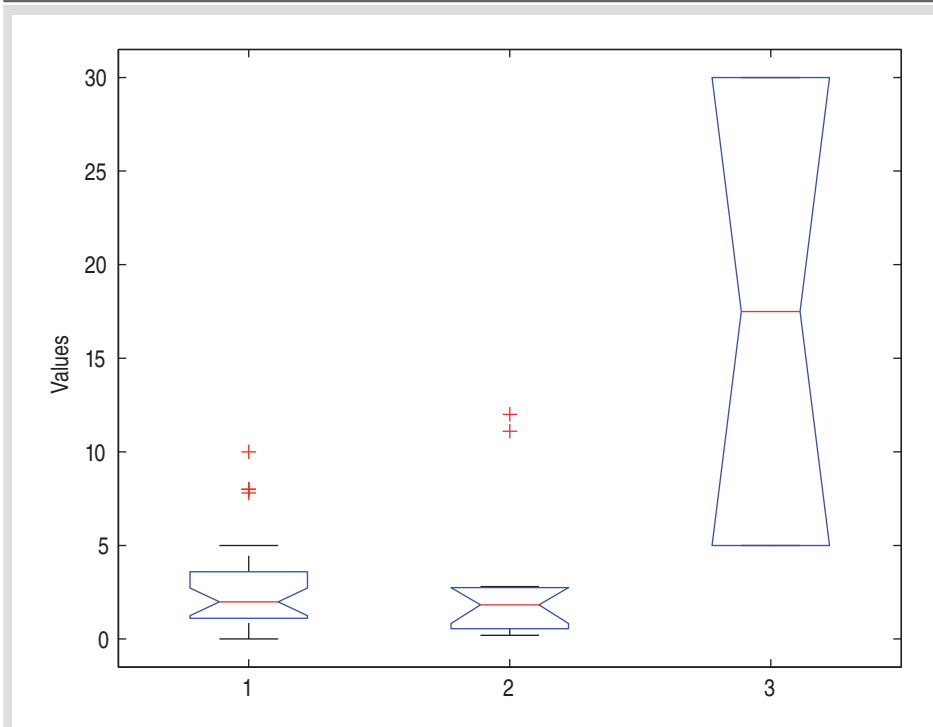
Obrázek 1. Schéma znázorňující metody výpočtu PSA velocity (dle (1)) (a – aritmetická rovnice, b – lineární regrese c – metoda užití první a poslední hodnoty)



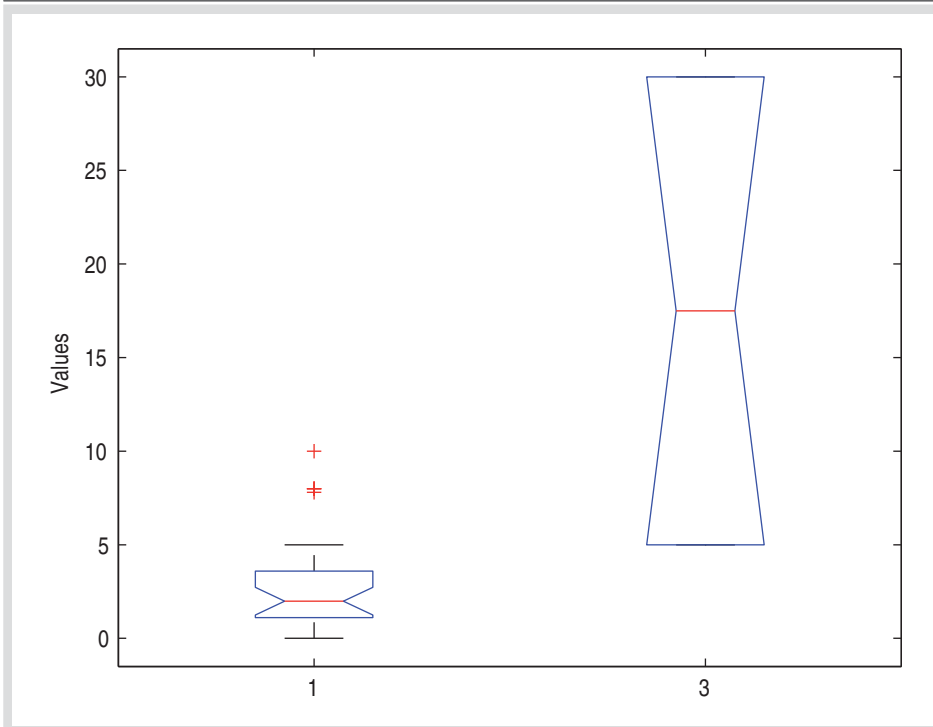
Tabulka 2. Souvislost PSAV a klinického stadia (kategorie T, per rektum)

Kategorie T	T1c	T2	T3
počet pacientů	57	38	12
PSAV stanovena u % pacientů	49	32	17
průměrná PSAV (ng/ml/rok)	2,99	3,11	17,5

Graf 2. Souvislost PSAV a klinického stadia (kategorie T) ($p = 0,1403$) (osa X: 1 – T1, 2 – T2, 3 – T3; osa Y: PSAV ng/ml/rok)



Graf 3. Souvislost PSAV ve stadiu T1 a T3 ($p = 0,0609$) (osa X: 1 – T1, 3 – T3; osa Y: PSAV ng/ml/rok)



Tabulka 3. Souvislost PSAV a Gleasonova skóre stanoveného při biopsii

Gleasonovo skóre	< 7	= 7	> 7
počet pacientů	49	35	22
PSAV stanovena u % pacientů	45	46	14
průměrná PSAV (ng/ml/rok)	2,17	5,28	5,30

vedl všem biopsii prostaty. Konstatoval, že velocita PSA nezlepšuje pozitivní predikční hodnotu absolutní hodnoty PSA 4 ng/ml samotné v detekci karcinomu prostaty. Se vzestupem PSAV však vzrůstá počet

agresivních tumorů. Moul a kol. (8) se ve své studii na 11 861 mužích, u nichž byl proveden odběr PSA nejméně dvakrát v průběhu dvou let, snažili zhodnotit hraniční hodnotu PSA a PSAV a vztáhnout ji k věku.

Autoři došli k závěru, že u mužů ve věku 50 až 59 let nejsou vhodné dosud používané hraniční hodnoty PSA 4,0 ng/ml a PSAV 0,75 ng/ml/rok a doporučují je v uvedeném věkovém rozmezí snížit na 2,0 ng/ml, resp. 0,40 ng/ml/rok. Na ještě nižší věkovou skupinu mužů mladších než 50 let se ve své práci na celkem 12 078 mužích zaměřil Sun a kol. (10). Autoři konstatují, že u mužů pod 50 let věku je PSA daleko senzitivnější a specifitější než u mužů starších a doporučují u nich snížit hraniční hodnotu PSA pro indikaci biopsie na 2,0–2,5 ng/ml (2,3 ng/ml) a snížit i hraniční hodnotu PSAV 0,75 ng/ml/rok (0,60 ng/ml/rok). Práce je citována a uvedené hodnoty zmíněny také v EAU Guidelines pro rok 2008. Loeb a kol. (6) se ve své studii zabývali stanovením prahové hodnoty PSAV u pacientů mladších než 60 let. Soubor pacientů zahrnoval celkem 6 844 mužů, kteří se účastnili screeningového programu a u nichž bylo možno stanovit PSA velocitu. Autoři konstatují, že hodnota PSAV 0,75 ng/ml/rok je u těchto pacientů příliš vysoká a při jejím užití nezachytíme 48 % karcinomů. Navrhují tedy snížit prahovou hodnotu u mužů mladších než 60 let na 0,4 ng/ml/rok. Stejní autoři se ve své pozdější práci zaměřili na pacienty s hodnotou PSA < 4 ng/ml (7). U 501 pacientů ze screeningového programu, u nichž bylo možno PSAV stanovit, se pokusili určit její prahovou hodnotu. U pacientů s PSAV menší než 0,4 ng/ml/rok byla asi u 2 % stanovena diagnóza karcinomu prostaty, naproti tomu u pacientů s PSAV větší než 0,4 ng/ml/rok byla diagnóza nádoru stanovena ve 13 %. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní. V multivariátní analýze byla hodnota PSAV nad 0,4 ng/ml/rok silnějším nezávislým prediktorem diagnózy karcinomu prostaty než věk, rasa nebo pozitivní rodinná anamnéza. V poslední době se ale objevily práce amerických autorů (4, 12), které význam PSA velocity jako screeningového prostředku karcinomu prostaty spíše zpochybňují. Například Ulmert a kol. (12) poukazují na soubor 4 907 mužů mladších než 50 let, kterým byly v letech 1974 až 1986 odebrány dva vzorky PSA v intervalu minimálně 6 let. Autoři ukazují, že PSAV nezvyšuje prediktivní význam celkové hodnoty PSA při stanovení rizika vzniku karcinomu prostaty v následujících 20 letech. PSA velocita však je (stejně jako hodnota celkového PSA) u pacientů s později prokázaným karcinomem prostaty signifikantně zvýšena. Tento fakt potvrzují i další autoři (4). Mnohé studie totiž nerozlišují mezi PSA a PSAV stanovovanými v rámci screeningu a u symptomatických nemocných. Etzioni a kol. (4) ukazují, že druhá skupina pacientů má vyšší hodnoty celkového PSA i PSAV (které spolu korelují), ale obě skupiny pacientů mají stejný čas zdvojení PSA (PSA doubling time, PSADT). Tento fakt může být příčinou toho, proč je sice vyšší hodnota PSA a PSAV spojena s vyšším výskytem karcinomu pro-

staty a také níže diferencovaného nádoru, ale proč má PSAV obtížné použití ve screeningu a včasné detekci karcinomu prostaty.

Naše vlastní výsledky užitečnost PSAV také nepotvrzují. Je to dáno jednak použitou metodou výpočtu velocity, ale také faktem, že byla srovnávána PSAV u jednotlivých onemocnění prostaty vždy při přítomné elevaci PSA. Vždy se jednalo o pacienty, kteří podstoupili biopsii prostaty pro elevaci PSA (eventuálně suspektním rektálním palpačním nálezem) a ne o „zdravé“ pacienty v rámci screeningu. Výsledky z našeho souboru pacientů tedy jistě není možné zobecnit na populaci se zdravými jedinci s „normálním histologickým nálezem v prostatě“ a „normální“ hodnotou PSA. Nemáme také k dispozici kontrolní skupinu těchto pacientů ke srovnání s naším souborem. U chronické prostatitidy je hodnota PSA významně ovlivněna aktuální aktivitou zánětlivého procesu a naopak antibiotickou léčbou, takže její stanovení nemá při této diagnóze žádný praktický význam. Tento fakt je našimi výsledky také potvrzen.

Závěr

PSA velocity je významný faktor v diagnostice karcinomu prostaty, v indikaci biopsie a rebiopsie prostaty a případné léčby. Při stanovení rizika karcinomu prostaty má vyšší význam než jeden samotný odběr PSA. Pro její co nejvyšší výpovědní hodnotu je nutné dodržet délku intervalů mezi jednotlivými odběry PSA a především provádět výpočet PSAV nejméně ze třech hodnot. Jde však o metodu, která má své limity, takže je jistě nutné zaměřit výzkum na hledání eventuálních dalších alternativ ke zvýšení citlivosti PSA ve včasné diagnostice adenokarcinomu prostaty. Jedním z nich by mohl být PSA doubling time.

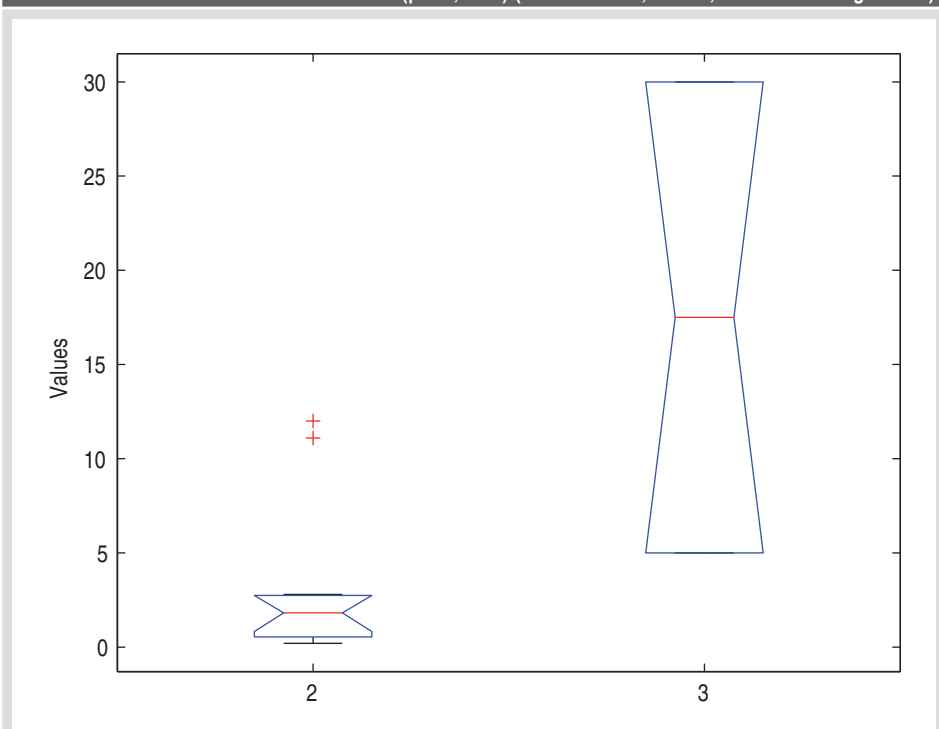
MUDr. Martin Hrabec

Urologická klinika LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 779 20 Olomouc
e-mail: hrabecm@fnol.cz

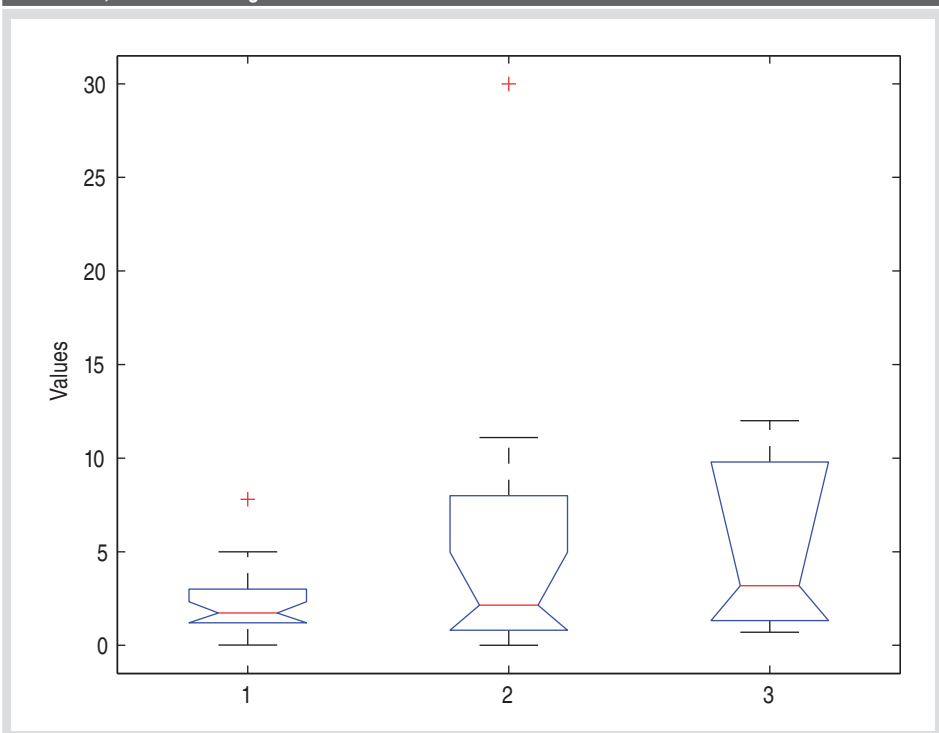
Literatura

1. Carter HB, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267(16): 2215–2220.
2. Carter HB, et al. Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology* 1995; 45(4): 591–596.
3. Connolly D, et al. Methods of calculating prostate-specific antigen velocity. *Eur Urol* 2007; 52: 1044–1051.
4. Etzioni RD, et al. Is prostate-specific antigen velocity useful in early detection of prostate cancer? A critical appraisal of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(20): 1510–1515.
5. Ito K, et al. Usefulness of prostate-specific antigen velocity in screening for prostate cancer. *Int J Urol* 2002; 9(6): 316–321.
6. Loeb S, et al. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *J Urol* 2007; 177(3): 899–902.
7. Loeb S, et al. Prostate specific antigen velocity in men with total prostate specific antigen less than 4 ng/ml. *J Urol* 2007; 178(6): 2348–2352.

Graf 4. Souvislost PSAV ve stadiu T2 a T3 ($p = 0,0679$) (osa X: 2 – T2, 3 – T3; osa Y: PSAV ng/ml/rok)



Graf 5. Souvislost PSAV a bioptického Gleasonova skóre (GS) ($p = 0,5105$) (osa X: 1 – GS < 7, 2 – GS 7, 3 – GS > 7; osa Y: PSAV ng/ml/rok)



8. Moul JW, et al. Age adjusted prostate specific antigen and prostate specific antigen velocity cut points in prostate cancer screening. *J Urol* 2007; 177(2): 499–503.
9. Schröder FH, et al. Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol* 2006; 49(3): 460–465.
10. Sun L, et al. Prostate-specific antigen (PSA) and PSA velocity for prostate cancer detection in men aged < 50 years. *BJU Int* 2007; 99: 753–757.
11. Študent V, Fiala R. První výsledky studie Kapros v Olomouckém kraji. *Čes Urol* 2006; 1: 19–22.
12. Ulmert D, et al. Long-term prediction of prostate cancer: prostate-specific antigen (PSA) velocity is predictive but does not improve the predictive accuracy of a single PSA measurement 15 years or more before cancer diagnosis in a large, representative, unscreened population. *J Clin Oncol* 2008; 26(6): 835–841.