

PROSTATICKÝ SPECIFICKÝ ANTIGEN A ODVOZENÉ PARAMETRY

MUDr. Michael Peší¹, MUDr. Libor Zámečník¹, MUDr. Viktor Soukup¹, prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.^{1,2}

¹Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

²Katedra urologie IPVZ, Praha

Nádorové markery jsou významnými pomocníky v diagnostice a při sledování aktivity onkologických onemocnění. Od počátku 80. let je k dispozici relativně velmi spolehlivý marker karcinomu prostaty v podobě prostatického specifického antigenu (PSA). Jeho sérová hladina je PSA považována za nejspolehlivější marker časného stadia onemocnění, které má největší šanci na vyléčení. Ve snaze zvýšit specifitu a senzitivitu se hodnotí jeho hladina ve vztahu k věku, objemu prostaty, stanovuje se volná frakce PSA a sleduje se rychlost nárůstu hladiny PSA v séru. Autoři v článku podávají přehled těchto odvozených parametrů a jejich význam pro detekci a sledování aktivity karcinomu prostaty.

Klíčová slova: prostatický specifický antigen – senzitivita, specifita, rychlost, hustota, zdvojnásobovací čas.

PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN AND DERIVED PARAMETERS

Tumour markers are important auxiliaries in the diagnosis and in monitoring the activity of oncological diseases. Urologists worldwide have since the beginning of the 80' quite reliable marker of prostate carcinoma available in the form of prostate specific antigen (PSA). Presently is a PSA serum level considered as the most reliable marker of an early stage of disease, which has the best chance for cure. In efforts to increase PSA specificity and sensitivity, the PSA level is referred to age, prostate volume, free fraction of PSA is defined and the velocity of PSA increase in serum is determined. Authors give in the article an overview of these derived parameters and of their importance for the detection and monitoring the activity of prostate carcinoma

Key words: prostate specific antigen – sensitivity, specificity, velocity, density, doubling time.

Úvod

Prostatický specifický antigen (PSA) je glykoprotein o molekulové hmotnosti 34 kDa, složený z 237 aminokyselin, který je primárně produkován epiteliálními buňkami prostatických acinů a ductů. Celý gen kódující PSA již byl sekvenován. Je lokalizován na 19. chromozómu a je přibližně 6 kbp dlouhý. PSA je proteolytický enzym, který patří do skupiny kalikreinů. Jeho funkcí je zkapalňovat lidské semeno. PSA byl poprvé identifikován Harou a kol. v roce 1969 (18). Stanovení jeho hladiny v séru se pro klinické účely začalo využívat počátkem 80. let 20. století.

Po uvolnění z prostaty cirkuluje PSA v séru ve volné či vázané podobě. PSA vytváří komplexy vazbou na dva další sérové proteiny – alfa-1-antichymotrypsin a alfa-2-makroglobulin. Většina komerčních souprav na stanovení PSA detekuje celkové PSA, volné PSA a PSA navázané na alfa-1-antichymotrypsin. V případě vazby na alfa-2-makroglobulin je molekula PSA kompletně uzavřena v této bílkovině a nelze ji prokázat imunologickými metodami. Většinou je poměr volného PSA ku PSA vázanému na alfa-1-antichymotrypsin 1 : 4, ale tento poměr se liší v závislosti na patologických změnách prostaty.

Ke stanovení sérové hladiny PSA existuje množství různých metod. Různé metody mají rozdílné referenční hodnoty, takže je nutné,

aby informace o nich lékař sledoval a výsledky mohl správně interpretovat.

PSA je specifický pro tkáň, ne pro nádor. Podle současných výzkumů je PSA produkován i některými periuretrálními žlázami a některými typy nádorů prsu, ale pro klinické využití můžeme PSA považovat za produkt specifický pro prostatickou tkáň. Vzhledem k tomu, že PSA je produkován zdravou i nádorovou tkání, může být jeho hladina ovlivněna jinými faktory než pouze karcinomem prostaty. Benigní procesy, např. benigní prostatická hyperplazie (BPH), akutní či chronická prostatitida způsobují únik PSA a následné zvýšení jeho hladiny v séru. Šafařík zjistil, že s nálezem prostatické intraepiteliální neoplazie (PIN) vyšší hodnoty PSA mají nemocní (36). Několik studií se zabývalo vlivem ejakulace na hladinu PSA. Zjistilo se, že u starších mužů dochází v průběhu několika hodin po ejakulaci ke zvýšení sérové koncentrace PSA (19). Žádná studie nepotvrdila signifikantní zvýšení sérového PSA po standardním vyšetření per rektum (DRE). Stamey a kol. zjistili čtyřnásobné zvýšení hladiny PSA po cystoskopii kombinované s masáží prostaty, zatímco několik dalších studií tento efekt nepotvrdilo (34).

Široké použití PSA pro klinické účely ve smyslu screeningu vyústilo ve významný posun v poměru mezi nově zjišťovanými ohraničenými a pokročilými nádory. Využití PSA při screeningu karcinomu prostaty pomáhá odhalit

mnohem více pacientů s nádorem omezeným na prostatu než bylo možné dříve.

PSA v diagnostice karcinomu prostaty

Celková hladina PSA má význam pro zjištění rizika onemocnění karcinomem prostaty. Referenční hodnoty se většinou uvádějí mezi 0 a 4 ng/ml. Panuje všeobecná shoda, že při hodnotách nad 4 ng/ml by měla následovat punkční biopsie prostaty pod sonografickou kontrolou. Gann a kol. zjistili, že při sledování pacientů s PSA nad 4 ng/ml byla senzitivita detekce karcinomu prostaty při čtyřletém sledování 71 % a celková specifita 91 % (12). Catalona a kol. provedli rozsáhlou studii u mužů mezi 50 a 79 lety věku, kdy zjistili průměrnou senzitivitu 81 % (9). V jiné studii stejný autor zjistil, že 63 % mužů s diagnostikovaným karcinomem prostaty na základě elevace PSA při screeningovém vyšetření a nálezů při DRE mělo nádor lokalizovaný na prostatu, zatímco u tumorů diagnostikovaných na základě opakovaného vyšetření zvýšených hladin PSA mělo nádor lokalizovaný na prostatu celých 71 % pacientů. Rozsáhlá multicentrická studie srovnávající DRE a vyšetření PSA zjistila, že hodnoty PSA nad 4 ng/ml vedly k diagnóze lokalizovaného karcinomu v 82 %, oproti 55 % při pouhém vyšetření per rektum (7). Pěťasedmdesát procent tumorů zjištěných pouze na základě elevace PSA bylo lokalizovaných,

zatímco pouze 56 % tumorů zjištěných pouze na základě DRE bylo omezených na orgán. V případě použití PSA a DRE v kombinaci se zvýšil záchyt lokalizovaného onemocnění na 78 %. Tato data ukazují na to, že použití samotného PSA či PSA v kombinaci s DRE má větší význam než samotné DRE vyšetření.

Americká urologická společnost a Americká společnost pro rakovinu doporučují roční stanovení hladin PSA u všech mužů nad 50 let věku. Afroameričané a muži, jejichž příbuzní první linie již onemocněli karcinomem prostaty, by měli být vyšetřováni již od věku 45 let. Dvě studie se zabývaly otázkou, zda by bylo možno prodloužit interval mezi jednotlivými vyšetřeními PSA. Smith a kol. zjistili, že u mužů nad 50 let s normálním DRE vyšetřením a výchozí hodnotou PSA 2,5 nebo nižší došlo ke zvýšení jeho hodnot nad 4 ng/ml pouze u 4 % pacientů (12). U 48 % pacientů s výchozí hodnotou PSA mezi 2,5 až 4,0 ng/ml došlo během 4 let ke zvýšení hodnot PSA nad 4 ng/ml (32). Carter a kol. vyvozují, že při vyšetření PSA každé dva roky u mužů nad 55 let věku s normálním rektálním nálezem, jejichž výchozí hodnota PSA byla nižší než 2,0 ng/ml, nedochází k proměškání lokalizovaného karcinomu prostaty (3).

Díky vyšetření PSA je detekováno signifikantně více tumorů, které by nebyly zachyceny při samotném vyšetření per rektum a více tumorů je také zachyceno v časných stadiích. Incidence stadia T1c, které označuje nepalpovatelný nádor zjištěný pouze na základě elevace PSA, stále stoupá. Ghavamian a kol. srovnávali výsledky radikální léčby u pacientů s T1c nádorem oproti pacientům s T2 nádorem (15). Zjistili, že T1c tumory jsou častěji lokalizované na prostatu a že se u nich častěji vyskytuje GS nižší než 7. Podle těchto autorů se liší T1c a T2a od T2b v délce intervalu přežívání bez onemocnění a že je významný rozdíl v míře přežívání po 5 a 7 letech.

Snahy o zlepšení senzitivity a specifity vyústily v hodnocení hladin PSA v různých souvislostech. Řadíme sem věkově specifický PSA, poměr volného a celkového PSA (f/t PSA), PSA denzitu (PSAD) a PSA velocitu (PSAV).

f/t PSA

Je známo, že pravděpodobnost vzniku karcinomu prostaty stoupá se zvyšujícím se podílem frakce PSA vázané na alfa-1-antichymotrypsin ku celkové hodnotě PSA. Měření volné frakce PSA je výhodné k odlišení mezi karcinomem prostaty a BPH při nízkých a středně zvýšených hodnotách PSA. Při zmíněném postupu se předpokládá zvýšení specifity tohoto testu. Catalona a kol. zjišťovali procento volné frakce PSA při hodnotách celkového PSA mezi 4,1 až 10,0 ng/ml (10).

Zjistili, že muži s karcinomem prostaty s normální nebo jen mírně zvětšenou prostatou mají nižší procento volného PSA než pacienti s BPH. V podobné studii Cohen a kol. pozoroval stejné výsledky u 428 pacientů s celkovým PSA mezi hodnotami 2,5 až 10 ng/ml (20). Prospektivní multicentrická studie hodnotila 773 mužů ve věku 50 až 75 let s normálním nálezem při DRE, jejichž PSA bylo v rozmezí 4 až 10 ng/ml, ve snaze stanovit fyziologickou hranici procenta volné frakce PSA. Zjistilo se, že medián procenta volného PSA byl signifikantně nižší u pacientů s karcinomem prostaty než u pacientů s BPH a bylo stanoveno, že za fyziologické se považuje více než 25 % volného PSA při hladině celkového PSA mezi 4 až 10 ng/ml. Při těchto hodnotách je dosahováno 95 % senzitivity, zatímco se vyhneme 20 % zbytečných biopsií u pacientů bez karcinomu prostaty (6). Partin a kol. stanovili horní hranici normálního procenta volného PSA na 20 % za předpokladu celkového PSA mezi 4 až 10 ng/ml, což mělo za následek ušetření 29 % pacientů zbytečné punkce. Tyto výsledky naznačují, že specifita detekce karcinomu prostaty může být zlepšena pomocí stanovení procenta volného PSA u pacientů s celkovou hodnotou PSA mezi 4 až 10 ng/ml.

Vashi a kol. zjistili, že při hodnotách PSA mezi 3 až 4 ng/ml má stanovení poměru volného PSA větší význam pro diagnostiku karcinomu prostaty než stanovení celkového PSA (39). Zjistili, že poměr volného PSA 19 a nižší detekuje 90 % karcinomů v rozmezí celkového PSA 3 až 4 ng/ml a že bylo nutné provést 1,7 transrektální ultrasonografickou (TRUS) biopsii k diagnostikování jednoho karcinomu prostaty. Využití poměru f/t PSA je závislé na objemu prostaty. Hodnota poměru f/t PSA je u prostat nad 75 ccm pro detekci karcinomu bezcenná (37).

Věkově specifický PSA

Několik studií se zabývalo souvislostí mezi věkem, produkcí PSA a objemem prostaty. Podle Oesterlinga existuje přímá závislost mezi sérovou hladinou PSA a věkem pacienta (25). Tato závislost je více vyjádřena u Evropanů a Afroameričanů než u Asijců (41). Ve snaze zvýšit senzitivitu vyšetření PSA se stanovily referenční meze pro jednotlivé věkové skupiny. Specifita PSA by se také zvýšila, pokud bychom detekovali méně karcinomů u starších pacientů s mnoha komorbiditami, u kterých se často jedná o nesignifikanční karcinomy. Navržené rozmezí je stanoveno na 0 až 2,5 ng/ml u pacientů mezi 40 až 49 lety věku, 0 až 3,5 ng/ml u pacientů mezi 50 až 59 lety, 0 až 4,5 ng/ml u pacientů mezi 60 až 69 lety a 0 až 6,5 ng/ml u pacientů mezi 70 až 79 lety věku (24). S použitím věkově specifického

PSA našli Partin a kol. ve studii s 4600 muži o 18 % karcinomů více u pacientů mladších než 60 let, zatímco u pacientů nad 60 let věku jich detekovali o 22 % méně, než by bylo detekováno pomocí standardního referenčního rozmezí PSA (27). Jednaosmdesát procent z karcinomů, které byly zjištěny navíc díky věkově specifickému PSA mělo příznivý patologický nálezn. Stanovení horní hranice PSA na 6,5 ng/ml u mužů mezi 70 až 75 lety vede ke snížení provedených TRUS biopsií o 21 % za předpokladu, že dojde ke snížení záchytu karcinomů lokalizovaných na orgán o 4 %. Tato pozorování ukazují na to, že věkově specifické PSA může zvýšit senzitivitu detekce lokalizovaného karcinomu prostaty u pacientů mladších než 60 let za cenu zvýšeného počtu TRUS biopsií s negativním výsledkem. Používání věkově specifického PSA sníží celkovou detekci karcinomu prostaty. Není jasné, zda snížení počtu TRUS biopsií u pacientů starších než 60 let je výhodné.

Vztah věku a hladiny PSA stále není zcela objasněn a využití věkově specifického PSA v klinické praxi zůstává sporné.

Denzita PSA (PSAD)

PSAD je definována jako celková hodnota PSA (ng/ml) k objemu prostaty (ml) zjištěnému při TRUS. Benson a kol. studovali PSAD u 41 pacientů s karcinomem prostaty a u 20 pacientů s BPH (32). Střední hodnota PSAD u pacientů s karcinomem byla 0,581 oproti 0,044 u pacientů s BPH, což byl statisticky významný rozdíl. Ve druhé studii se 127 pacienty s hodnotami PSA mezi 4,0 až 10,0 ng/ml byla PSAD u pacientů bez karcinomu prostaty 0,279 a 0,204 ($p=0,012$) (1). Seaman a kol. zjistili, že hraniční hodnota 0,15 zvýšila detekci karcinomu prostaty u pacientů s hodnotami PSA mezi 4,1 až 10,0 ng/ml (31). Ostatní studie však nepotvrdily zlepšení diagnostiky karcinomu prostaty oproti stanovení samotného PSA (2). Rozsáhlá multicentrická prospektivní studie vedená Catalonou a kol. srovnávala výsledky detekce časných stadií karcinomu prostaty pomocí PSAD a pomocí sérové hladiny PSA. Hraniční hodnota PSAD stanovená na 0,15 vykazovala 52 % senzitivitu u pacientů s hodnotou celkového PSA mezi 4,1 až 9,9 ng/ml a normálním nálezem při DRE, což znamená, že téměř polovina karcinomů nebyla zastižena (8). Brawer a kol. také nebyli schopni ve studii s 218 muži prokázat výhody stanovení PSAD oproti samotnému PSA v diagnostice karcinomu prostaty u pacientů s PSA v rozmezí 4,1 až 10 ng/ml (2). Ve snaze zlepšit specifitu diagnostické metody se v poslední době soustředí pozornost na výpočet PSA denzity pouze tranzitorní zóny (PSAT). BPH se méně často objevuje v periferní a centrální

ní zóně, proto se předpokládá, že jsou tyto oblasti méně významné a signifikantní zdroje PSA (22). PSAT se vypočte jako $(PSA / \text{objem tranzitorní zóny})$. Djavan a kol. ve studii s 939 pacienty s PSA pod 10 ng/ml stanovili hraniční hodnotu PSAT 0,35 při prediktivní hodnotě 74% zachycených karcinomů prostaty (11). Šafařík se zabýval využitím PSAD při opakovaných biopsiích prostaty. Zjistil, že PSAD je lepším indikátorem pro indikaci re-biopsie než samotné PSA. U prostat nad 55 ccm je podle této práce PSAD nejlepším indikátorem biopsie a re-biopsie prostaty (35).

Budou zapotřebí další klinické studie k hlubšímu poznání významu těchto parametrů v diagnostice karcinomu prostaty. Hlavními limity PSAD a PSAT jsou zkušenosti lékaře provádějícího TRUS, kdy se výsledky mezi jednotlivci liší přibližně o 10%.

PSA velocita (PSAV)

Carter a kol. v roce 1992 zveřejnili studii hodnotící longitudinální změny hodnot PSA u mužů s karcinomem prostaty a bez něj (4). Zjistili významný rozdíl ve vzestupu PSA vztaženému k času v období 5 let před průkazem malignity. PSAV počítá s celkovou změnou PSA za určité období. Předpokládá se, že u mužů s karcinomem prostaty bude

tento nárůst vyšší než u zdravých. Carter a kol. zjistili, že PSAV 0,75 ng/ml/rok a vyšší vede k diagnostice karcinomu prostaty se 72% senzitivitou a 90% specifitou (4). Optimální výpočet vyžaduje tři po sobě následující měření PSA (PSA1, PSA2 a PSA3) během úseku 1,5 až 2 let (16). PSAV se poté vypočte jako $((PSA2 - PSA1) + (PSA3 - PSA2) / \text{čas } 2))$. Tyto parametry jsou důležité, protože existuje velká interindividuální variabilita mezi jednotlivými měřeními PSA hodnot provedenými v krátkém období (5). Větší prospektivní studie provedená Smithem a Catalanou potvrzuje tyto výsledky a ti autoři zjistili, že prediktivní hodnota PSAV se lišila v závislosti na věku pacienta a počáteční hodnotě PSA (33). Pro muže ve věku 70 let a mladší s iniciační hodnotou PSA pod 4,0 ng/ml a PSAV více než 0,75 ng/ml/rok se detekoval karcinom prostaty ve 47% případů. Specifita byla 79% a senzitivita 66%. Pouze u 11% pacientů s PSAV pod 0,75 ng/ml/rok bylo současně zjištěno toto nádorové onemocnění. Studie dále prokázala, že senzitivita PSAV u pacientů starších než 70 let se snížila. U pacientů s počátečním PSA nad 4,0 ng/ml a nižší PSAV než 0,4 ng/ml/rok se maximalizovala senzitivita na 63% a specifita na 62%. V této skupině mužů byl karcinom prostaty diagnostikován u 33% pacientů

s PSAV vyšší než 0,4 ng/ml/rok. Oproti tomu při PSAV pod touto hodnotou došlo ke zjištění karcinomu prostaty pouze u 15% pacientů. Carter a Pearson zjistili, že při provedených třech měřeních PSA v intervalu 1,5 až 2 let bylo PSAV vyšší než 0,75 ng/ml/rok pouze u 5% pacientů bez karcinomu prostaty, zatímco u pacientů s karcinomem to bylo okolo 70% pacientů (5). Stanovení PSAV má největší význam u pacientů s normálním, či s postupně stoupajícím PSA. Rovněž se PSAV může využít u pacientů s hodnotou PSA vyšší než 4 ng/ml, u niž nebyl detekován karcinom předchozích TRUS biopsiích.

Zdvojovací čas PSA (PSA doubling time – PSADT)

Zdvojovací čas PSA (PSADT) je doba, během které dojde ke zdvojnásobení sérové koncentrace PSA.

Nádorové buňky se při recidivě karcinomu prostaty po RAPE množí exponenciálně (28). Z toho plyne lineární závislost logaritmu PSA na čase. PSADT vypočteme tak, že dělíme přirozený logaritmus 2 (0,693) směrnici přímky získané z grafu lineární závislosti logaritmu PSA na čase. Při znalosti dvou měření koncentrace PSA vypočteme PSADT ze vzorce: $PSADT = t \times \ln 2 / \ln (PSA2/PSA1)$. T znamená

čas mezi oběma vyšetřeními, PSA1 a PSA2 znamenají hodnoty koncentrace PSA při prvním, respektive druhém vyšetření.

PSADT bylo použito ve studiích, které se snažily odlišit lokální recidivu po RAPE od generalizace. Trapasso a kol. uvádí, že zatímco při metastatickém postižení pacientů po RAPE byla průměrná hodnota PSADT 4,3 měsíce, při lokální recidivě se tato hodnota pohybovala okolo 11,7 měsíců (38).

Pound a kol. navrhl pro PSADT hraniční hodnotu pro rozlišení mezi lokální recidivou a generalizací 10 měsíců (30).

RT–polymerázová řetězová reakce (RT–PCR) PSA

Přestože screening s využitím PSA vedl ke vzestupu zachytu méně pokročilých stadií karcinomu prostaty, u jedné třetiny až poloviny pacientů podstupujících RAPE pro lokalizovaný karcinom prostaty dojde k relapsu onemocnění (40). Několik studií naznačuje, že až 40 % pacientů má peroperačně tumor zasahující k chirurgickým okrajům preparátu. Několik autorů hodnotilo "molekulární staging" PSA pomocí RT–PCR metody, ve snaze přesněji odhadnout klinický staging.

Metoda RT–PCR představuje rychlou a citlivou metodu, sloužící ke zjištění generalizace prostatického karcinomu na základě identifikace jediné buňky produkující PSA v množství jiných buněk. Podle některých autorů je schopnost RT–PCR detekovat jedinou buňku produkující PSA mezi 107 až 108 leukocytů (26). Tato metoda používá reverzní transkriptázu k vytvoření kopií DNA ze všech mRNA transkriptů, následovanou PCR amplifikací tkáňově specifického genu pro PSA. Protože všechny buňky obsahují genomickou DNA pro PSA, amplifikací pouze mRNA transkriptů dochází k identifikaci buněk skutečně produkujících PSA.

Několik na sobě nezávislých studií prokázalo, že výsledky vyšetření séra pomocí RT–PCR u pacientů s BPH jsou negativní, zatímco u pacientů s generalizovaným onemocněním jsou výsledky pozitivní (26). V roce 1992 bylo poprvé referováno o využití RT–PCR při detekci nádorových buněk v aspirátu kostní dřeně a v lymfatických uzlinách (23). Od té doby proběhlo několik studií využívajících RT–PCR v detekci nádorových buněk ze séra, kostní dřeně a tkáně lymfatických uzlin. Katz a kol. v roce 1994 provedli studii s 65 pacienty po RAPE pro klinicky lokalizovaný karcinom prostaty využívající RT–PCR k detekci postižení chirurgických okrajů a kapsulární penetraci nádorem (23). Tato studie také odhalila mRNA v séru 78 % pacientů se známými kostními metastázami karcinomu prostaty. Olson a kol. použili RT–PCR ve studii se souborem 100

pacientů a zjistili významnou shodu mezi pozitivním výsledkem RT–PCR a patologickým stagingem se senzitivitou 73 % a specificitou 90 % (16). Autoři ostatních studií však prezentují protichůdné výsledky. Gao a kol. nebyli s pomocí RT–PCR před RAPE schopni předpovědět patologický staging a pravděpodobnost biochemické recidivy (14). Také Ignatof a kol. nenalezli výhodu v používání RT–PCR ke stanovení předoperačního stagingu (21). Gao a kol. hodnotili výsledky RT–PCR vyšetření aspirátu kostní dřeně a nenalezli závislost mezi pozitivitou vyšetření a patologickým stagingem, gradingem a postižením chirurgických okrajů (13).

Význam nálezů buněk exprimujících gen pro PCR v cirkulaci pomocí RT–PCR musí být detailněji prozkoumán. Neexistuje důkaz o tom, že by jediná prostatická buňka cirkulující v krevním oběhu musela nutně být nositelem genetických změn vedoucích k vyšší invazivitě či k tvorbě vzdálených metastáz. Nález prostatické buňky v aspirátu z kostní dřeně či v lymfatické uzlině může být fyziologický, může se jednat o normální filtraci a eliminaci buněk v těchto kompartmentech. Mezi jednotlivými laboratořemi existuje významná nejednotnost ve výběru pacientů, zpracování vzorku tkáně a v provádění RT–PCR techniky. Přestože některé prvotní výsledky byly dosti slibné, výsledky z poslední doby jsou protichůdné a význam RT–PCR pro předpověď recidivy karcinomu prostaty musí být dále zkoumán.

Hase a kol. popsali ultrasenzitivní metodu detekce PSA pomocí zkoncentrování vzorků séra před standardním imunologickým vyšetřením (17). Prospektivně hodnotili sérum u 442 pacientů, kteří podstoupili RAPE. Stanovovali hodnotu PSA v séru před a po jeho čtyřnásobném zkoncentrování

pomocí lyofilizace. Střední doba sledování byla 449 dní, během níž u 20,8 % pacientů došlo k biochemické recidivě onemocnění. Vyšetření zkoncentrovaného séra zjistilo relaps v průměru o 267 dní dříve než standardní vyšetření. Podle autorů se tedy jedná o metodu, která významně šetří čas potřebný ke zjištění recidivy onemocnění se stejnou přesností jako standardní vyšetření sérových hladin PSA.

Závěr

PSA stále zůstává nejvýznamnějším tumorovým markerem při detekci a sledování karcinomu prostaty. Protože není markerem ideálním, existuje mnoho odvozených parametrů, které zlepšují jeho využití.

V nejbližší budoucnosti PSA zřejmě zůstane v běžné klinické praxi nejrozšířenějším markerem karcinomu prostaty, lze však očekávat prosazování dalších markerů. Mezi ně patří např. membránový antigen specifický pro prostatu, který byl popsán v roce 1987 Horoszewitzem a kol. Mezi nové slibné markery můžeme zařadit labeling index Ki-67, který je exprimován ve všech fázích buněčného cyklu kromě G0 a je markerem buněčné proliferace. Ve vztahu ke karcinomu prostaty je intenzivně studován tumor supresorový gen p53. Bližší porozumění úloze angiogeneze u karcinomu prostaty vedlo ke studiím, které hodnotí mikrovaskulární denzitu (MVD) jako prognostický faktor karcinomu prostaty. Několik studií zjistilo přímou závislost mezi mírou MVD a patologickým stagingem karcinomu prostaty. Několik autorů použilo stanovení lidského glandulárního kalikreinu 2 (hK2) k odlišení pacientů s BPH od těch, kteří onemocněli karcinomem prostaty.

Práce byla podpořena projektem VZ MSM 111100005.

Literatura

1. Benson MC, Whang IS, Pontuk A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*, 1992; 147: 815–816.
2. Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL, et al. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol*, 1993; 150: 369–373.
3. Carter HB, Epstein JI, Chan DW, et al. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA*, 1997; 277: 1456–1460.
4. 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: 2215–2220.
5. Carter HB, Pearson JD. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer: a new concept. *Urol Clin North Am*, 1993; 20: 665–665.
6. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. *JAMA*, 1998; 279: 1542–1547.
7. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*, 1994; 151: 1283–1290.
8. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al. 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: 2031–2036.
9. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ confined prostate cancer is increased through prostate specific antigen-based screening. *JAMA*, 1993; 270: 948–954.

10. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*, 1995; 274: 1214–1220.
11. Djavan B, Marberger M, Zlotta A, Schulman CC. PSA, f/t-PSA, PSAD, PSA-TZ, and PSA-velocity for prostate cancer prediction: a multivariate analysis [abstract]. *J Urol*, 1998; 159: 235–235.
12. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*, 1995; 273: 289–294.
13. Gao CL, Dean RC, Pinto A, et al. Detection of circulating prostate specific antigen expressing prostatic cells in the bone marrow of radical prostatectomy patients by sensitive reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Urol*, 1999; 161: 1070–1076.
14. Gao CL, Maheshwar S, Dean RC, et al. Blinded evaluation of reverse transcriptase-polymerase chain reaction prostatespecific antigen peripheral blood assay for molecular staging of prostate cancer. *Urology*, 1999; 53: 714–721.
15. Ghavamian R, Blute ML, Bergstralh EJ, et al. Comparison of clinically nonpalpable prostate-specific antigen-detected (cT1c) versus palpable (cT2) prostate cancers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology*, 1999; 54: 105–110.
16. Gomella LG, Raj GV, Moreno JG. Reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate specific antigen in the management of prostate cancer. *J Urol*, 1997; 158: 326–37.
17. Haese A, Huland E, Graefen M, et al. Ultrasensitive detection of prostate specific antigen in the followup of 422 patients after radical prostatectomy. *J Urol*, 1999; 161: 1206–1211.
18. Hara M, Inoue T, Koyanagi Y, et al. Immunoelectrophoretic studies of the protein components in human seminal plasma (especially its specific component). *Nippon Hoigaku Zasshi*, 1972; 26: 78–80.
19. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate specific antigen concentrations. *Urology*, 1997; 50: 239–243.
20. Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, et al. Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology*, 1996; 47: 518–524.
21. Ignatoff JM, Oefelein MG, Watkin W, et al. Prostate specific antigen reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in preoperative staging of prostate cancer. *J Urol*, 1997; 158: 1870–1875.
22. Kalish J, Cooner WH, Graham SD. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*, 1994; 43: 601–606.
23. Katz AE, Olsson CA, Raffo AJ, et al. Molecular staging of prostate cancer with the use of an enhanced reverse transcriptase-PCR assay. *Urology*, 1994; 43: 765–775.
24. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostatespecific antigen in a community-based population of healthy men. *JAMA*, 1993; 270: 860–864.
25. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, 1991; 145: 907–923.
26. Olsson CA, de Vries GM, Buttyan R, Katz AE. Reverse transcriptase-polymerase chain reaction assays for prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 1997; 24: 367–378.
27. Partin AW, Criley SR, Subong ENP, et al. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: a pathological analysis. *J Urol*, 1996; 155: 1336–1339.
28. Patel A, Dorey F, Franklin J. Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling time and log slope prostate specific antigen. *J Urol*, 1997; 158: 1441–1445.
29. Paulson DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol*, 1994; 152: 1826–1830.
30. Pound CR, Partin AW, Eisenberg MA. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 1999; 281: 1591–1597.
31. Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al. PSA density (PSAD): role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am*, 1993; 20: 653–663.
32. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA*, 1996; 276: 1309–1315.
33. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol*, 1994; 152: 1163–1167.
34. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 1987; 317: 909–916.
35. Šafařík L. Increased prostate cancer detection: the most efficient tools. *BJU*, 2002; 90: 190–190.
36. Šafařík L, Novák K, Stolz J, Dvořáček J, Novák J. Does the Cindyn of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) influence the serum PSA and the PSA density? A prospective study of the influence of PIN findings on prostatic markers. Abstract session 4, Central European Meeting. Hungary, Budapest 7–8 September 2001: 143–143.
37. Šafařík L, Novák K, Stolz J, Novák J, Dvořáček J. Detekce karcinomu prostaty transrektální biopsií: porovnání senzitivity při odběru 8 a 10 vzorků a při opakované biopsii pro předchozí negativní výsledek. *Čes. Urol.*, IV, 2000; 3: 24–24. In: *Česká urologie*. IV, 2000; 3: 24–24. 12. Kongres České urologické společnosti ČLS JEP a Slovenské urologické společnosti. ČR, Liberec 2000.
38. Trapasso JG, DeKernion JB, Smith RB. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*, 1994; 152: 1821–1825.
39. Vashi AR, Wojno KJ, Henricks W, et al. Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. *Urology* 1997; 49: 19–27.
40. Vessella RL, Blouke KA, Stray JE, et al. The use of the polymerase chain reaction to detect metastatic prostate cancer in lymph nodes and bone marrow. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 1992; 33: 396–396.
41. Wang MZ, Gao ZW, He DL, Chen XF, He H, Wang WS, Nan XY. Age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in Chinese men. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003; 19: 1665–1667.