

Přínos (-2)proPSA a PHI pro diagnostiku karcinomu prostaty

MUDr. Josef Kopecký^{1,2}, MUDr. Jana Povová, Ph.D.¹, prof. MUDr. Vladimír Janout, CSc.¹

¹Ústav epidemiologie a OVZ, Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě

²Oddělení urologie, Nemocnice Havířov

Zhodnocení významu prostatického specifického antigenu (PSA) a jeho izoform pro včasnou diagnostiku karcinomu prostaty (CaP) s ohledem na nadbytečnou diagnostiku (overdiagnosis) a „zbytečnou“ léčbu (overtreatment). Z dostupné literatury je patrné, že izoforma (-2)proPSA a vypočtený prostate health index (PHI) mají větší specifitu a senzitivitu v diagnostice CaP při hladinách PSA 2,0–10,0 ng/ml, než stanovení celkového PSA (tPSA), volného (fPSA) a jejich poměru. Zavedení a rozšíření PHI do klinické praxe by mohlo vést ke snížení počtu zbytečných biopsií prostaty a stanovení menšího počtu diagnostikovaných karcinomů prostaty. Jen některé práce prokázaly signifikantní korelaci mezi PHI, (-2)proPSA a nádory prostaty s Gleason skóre ≥ 7 . Test (-2)proPSA a PHI není v současné době hrazen z veřejného zdravotnictví, je však komerčně dostupný v některých laboratořích. Cena vyšetření se pohybuje od 700 do 1 000 Kč.

Klíčová slova: prostatický specifický antigen, (-2)proPSA, prostate health index (PSA), karcinom prostaty.

Benefit (-2)proPSA and PHI for the diagnosis of prostate cancer

The benefits of prostate-specific antigen (PSA) and its isoforms for the early diagnosis of prostate cancer (CaP) are considered with respect to overdiagnosis and overtreatment. From the available literature it is evident that isoform (-2)proPSA and calculated prostate health index (PHI) have greater sensitivity and specificity for the diagnosis of CaP with PSA levels of 2.0 – 10.0 ng/ml, than the determination of total PSA (tPSA) free (fPSA), and their ratio. The implementation and expansion of PHI into clinical practice therefore, could lead to a reduction of prostatic biopsy and overdiagnosis. Only some of the work showed a significant correlation between PHI, 2proPSA and prostate cancers with a Gleason score ≥ 7 . The tests 2proPSA and PHI are not currently covered by public health insurance but are available in some laboratories for consideration.

Key words: prostatic specific antigen, (-2)proPSA, prostate health index (PSA), carcinoma prostate.

Urol. praxi, 2015; 16(3): 106–108

Úvod

Revolučním počinem v diagnostice karcinomu prostaty (CaP) bylo zavedení prostatického specifického antigenu (PSA). Objev PSA je připisován Wangovi 1979 (1).

PSA je lidský kalikrein, glykoprotein o molekulové hmotnosti 33 kD s aktivitou neutrální serinové proteázy. PSA obsahuje několik izoform. Je tvořen epiteliálními buňkami prostaty, lemujícími aciny a dukty prostatické tkáně. Aby se PSA dostal do krevního oběhu, musí překonat bariéru mezi prostatickým lumen a kapilární krví, zahrnující prostatickou bazální membránu, stroma, kapilární bazální membránu a kapilární endoteliální buňku (2). Poškozením této bariéry patologickým procesem (traumatizací, zánětem, karcinomem) dochází k výraznějšímu vzestupu PSA v krvi. Jedná se o orgánově, nikoli nádorově, specifický marker.

Zvýšená hladina PSA se stala základním nástrojem v diagnostice karcinomu prostaty s důrazem na zachycení lokalizovaného karcinomu prostaty. Některé autoři rozlišují dobu před stanovením hladiny PSA, kdy byl diagnostikován karcinom prostaty v pokročilém stadiu, s omezenými možnostmi terapie a špatnou perspektivou.

Po zavedení měření hladiny PSA do praxe se výrazně zvýšil záchyt lokalizovaných karcinomů

a došlo ke zdánlivě výraznému nárůstu incidence CaP, jak je patrné z grafu 1.

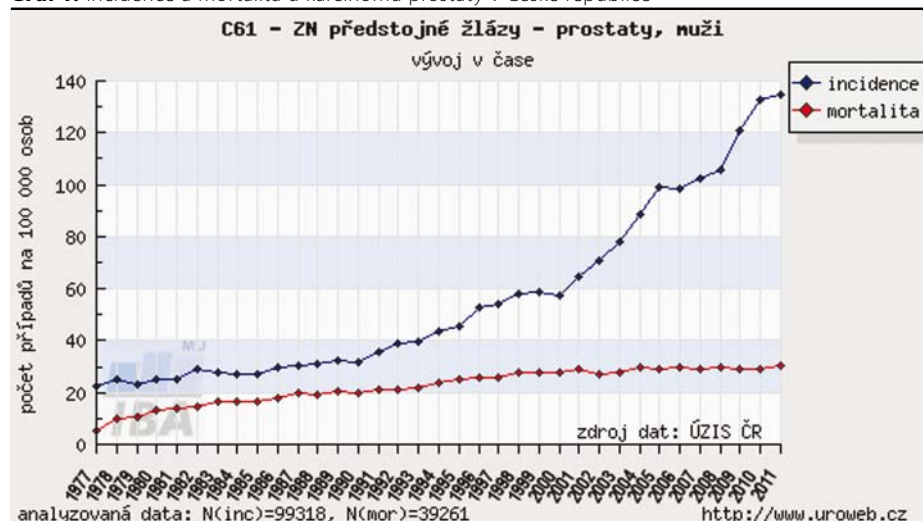
Přes výrazný nárůst incidence nedochází k vzestupu, ale ani výraznému poklesu mortality.

Jaquelyn a kol. zhodnotili 19 studií čítajících dohromady 6 024 mužů, u kterých byla provedena pitva a kteří nezemřeli na karcinom prostaty. Hodnotili studie, jak z doby před zavedením PSA, tak po zavedení PSA do praxe. I po zavedení měření PSA do klinické praxe prokázali výraznou incidenci klinicky nesignifikantních karcinomů

prostaty zjištěných při pitvě. Prokázali korelaci s věkem, genetickými faktory a některými vlivy životního stylu. Autoři poukazují na nutnost dalšího studia klinicky signifikantního karcinomu prostaty (3).

Vyšší hladina PSA je spojena s vyšším rizikem karcinomu prostaty. Hladina PSA 4,0 ng/ml je spojena s rizikem CaP 25 %, hladina 10 ng/ml již představuje riziko větší než 50 %. Na druhou stranu i minimální hodnoty PSA nevylučují přítomnost CaP (4).

Graf 1. Incidence a mortalita u karcinomu prostaty v České republice



Pro stanovení diagnózy karcinomu prostaty je nezbytné provedení biopsie prostaty a histologické vyšetření. Türk hodnotil detekci CaP punkční biopsií u pacientů s PSA do 10 ng/ml. Vyhodnotil 357 biopsií, kdy bylo odebráno 10–12 vzorků. Pozitivních bylo 187 primobiopsií (52,4%). Zbývající pacienti podstoupili rebiopsii za 6 měsíců, kde bylo dalších 19 pozitivních nálezu. Celkově biopsicky zachytili 57,7%. Na druhé straně 151 mužů podstoupilo dvakrát biopsii prostaty s negativním výsledkem (5).

Hledají se další možnosti, jak zvýšit senzitivitu a specifitu PSA a zpřesnit diagnostiku CaP. Jednou možností je vztažení hladiny PSA k věku pacienta (věkově specifické PSA), k objemu prostaty (PSA denzita), nebo k dynamice růstu PSA (PSA velocita) a s ní související čas potřebný ke zdvojnásobení hladiny PSA (PSA doubling time).

Další možnou cestou je stanovení volného PSA (fPSA) a jeho izoform. PSA existuje v séru v několika různých molekulárních formách a poměr těchto forem se liší u maligních a benigních onemocnění.

Vázané PSA tvoří komplex s alfa1-antichymotrypsinem nebo alfa 2-makroglobulinem. 5–45 % detekovatelného PSA se nachází ve formě volné (nevázané), která je pravděpodobně enzymaticky aktivní. Struktura volného PSA vykazuje výraznou heterogenitu.

Volné PSA se nachází v krvi ve třech formách:

- BPSA – s benigní hyperplazií asociované PSA,
- proPSA,
- inaktivní PSA.

BPSA vzniká v okamžiku, kdy je intaktní volný PSA zbaven aminokyselin Lys 146 a Lys 182–183. BPSA se nachází ve tkáni prostaty, séru a semenné tekutině. BPSA je asociováno s přechodnou zónou, která je důležitá v genezi benigní hyperplazie prostaty.

Stejně jako sekreční peptidové enzymy, je PSA v počátku produkováno jako inaktivní proPSA forma, obsahující sedm vedoucích aminopeptidových sekvencí. Lidský žlázo kalikrein 2 (hK2) aktivuje tuto neaktivní formu tím, že z ní právě tyto sekvence odštěpí. Při srovnání tkáně postižené BPH obsahuje tkáň karcinomu prostaty vyšší množství forem proPSA, a to ve formě (-2)proPSA nebo (-4)proPSA.

Třetí formou PSA je inaktivní PSA, který se vyznačuje tím, že je enzymaticky neaktivní. Není rozdíl mezi hladinou inaktivního PSA u pacientů s BPH a CaP (6).

Poměr volný/celkový (tPSA)/(fPSA) je u pacientů s CaP signifikantně nižší než u pacientů s benigní hyperplazií prostaty.

Catalona a Smith prokázali, že stanovení volné frakce (fPSA) pro hodnoty PSA mezi 2,5–10 ng/ml snižuje procento biopsií prostaty o 38%, přičemž je stále ještě zachyceno 90 % všech CaP. Jako rozhodující hranici považovali poměr volného PSA 20 %.

(-2)proPSA a PHI

Z hodnot tPSA, fPSA a izoformy (-2) proPSA se stanovuje prostate health index (PHI). Jeho hodnota se vypočítává podle vzorce: $PHI = (-2)proPSA/fPSA \times tPSA$. Tento index zvyšuje specifitu detekce karcinomu prostaty (7).

Catalona a kol. 2011 v rámci své studie analyzoval krevní vzorky 892 mužů, u nichž byly současně k dispozici biopsické vzorky prostatické tkáně a z nichž 430 (48,2 %) mělo karcinom prostaty. Všichni tyto muži měli koncentrace PSA mezi 2 a 10 ng/ml a zároveň negativní fyzikální nález. PHI skóre a koncentrace (-2) proPSA byly signifikantně vyšší u pacientů s karcinomem prostaty, ve srovnání s těmi, kteří karcinom neměli. Zatímco volný PSA a poměr volného a celkového PSA byly nižší.

Při použití 95 % senzitivity měl u pacientů s karcinomem prostaty PHI nejvyšší specifitu ve srovnání s ostatními markery, jako je poměr volného a celkového PSA, (-2)proPSA, PSA a volný PSA.

Zvýšení PHI bylo spojeno se 4,7násobným zvýšením rizika rakoviny prostaty a 1,61 větším rizikem CaP Gleason skóre 4 + 3 = 7 nebo vyšším (8).

Guazzoni a kol. zhodnotil 268 biopsií u pacientů s PSA 2,0–10,0 ng/ml. U 107 mužů prokázal biopsicky CaP. Prokázal vyšší prediktivní hodnotu poměru proPSA a PHI ve srovnání s tPSA a poměru PSA. Pozoroval také vyšší Gleason skóre s narůstající hodnotou PHI indexu. Nebyla však prokázána statistická významnost vzhledem k malému počtu pacientů zahrnutých do analýzy. Přesto se autoři domnívají, že poměr proPSA a PHI by mohlo zvýšit četnost zachytu klinicky signifikantních CaP a naopak redukovat počet nadbytečných biopsií a snížit overetreatment pacientů s klinicky nesignifikantním CaP (9).

Jansen a kol. hodnotili závislost tPSA, fPSA, proPSA, PHI a karcinomu prostaty včetně Gleason skóre. Zpracovali data ze dvou center u 405 pacientů z Rotterdamu a u 351 z Innsbrucké Univerzity. Hodnotili nejen souvislost s biopsií, ale také patologický nález po operaci prostaty. Prokázali vyšší prediktivní hodnotu (-2)proPSA a PHI ve srovnání s tPSA a %PSA, nepodařilo se však prokázat souvislost mezi PHI a agresivitou karcinomu prostaty (10).

Evropská multicentrická prospektivní studie hodnotila 646 pacientů s PSA 2–10 ng/ml, kteří podstoupili biopsii prostaty. Srovnávala

Tabulka 1. Vzestup rizika karcinomu prostaty s vyšší hladinou PSA. (Guidelines EAU)

Hodnota PSA ng/ml	Riziko CaP (%)	Riziko Gleason ≥ 7 CaP (%)
0,0–0,5	6,6	0,8
0,6–1,0	10,1	1,0
1,1–2,0	17,0	2,0
2,1–3,0	23,9	4,6
3,1–4,0	26,9	6,7

Tabulka 2. Pravděpodobnost CaP při hladině PSA 4–10 ng/ml dle poměru fPSA/tPSA (7)

% PSA	Pravděpodobnost CaP
0–10 %	56 %
10–15 %	28 %
15–20 %	20 %
20–25 %	16 %
≤ 25 %	8 %

hodnoty tPSA, fPSA, %PSA, tedy standardní testy a (-2)proPSA a výpočet PHI. Autoři prokázali výrazně vyšší specifitu (-2)proPSA a PHI u pacientů s podezřením na CaP. Stanovili hranici PHI 27,6. Při této hladině vyhodnotili 100 biopsií prostaty jako zbytečných (11).

Práce olomouckých a plzeňských autorů hodnotí 99 a 121 pacientů s PSA v rozmezí 0,8–10 ng/ml (12, 13). V obou publikacích potvrzují vyšší specifitu (-2)proPSA a PHI především u pacientů s hladinou PSA 2,5–4 ng/ml, kde jak celkové, tak f/t PSA vykazují nízkou specifitu.

Plzeňští autoři navíc zpracovali vztah PHI a Gleason skóre, kde prokázali korelaci mezi PHI a Gleason skóre 7 a vyšším.

V další studii plzeňští autoři hodnotili 76 pacientů s podezřením na CaP, kteří podstoupili biopsii prostaty. Do vyhodnocení byli zařazeni pacienti s PSA do 35 ng/ml. 50 pacientů mělo negativní biopsii prostaty, u 26 se potvrdila přítomnost CaP. Autoři stanovili hodnoty PHI pro benigní hyperplazii prostaty 0–30, rozmezí hodnot 30–40 považovali za šedou zónu. Ani jeden z pacientů s prokázaným CaP neměl hodnotu PHI pod 40 (14).

Vyšší senzitivitu (-2)proPSA a PHI indexu potvrdili také pražští autoři, kteří vyšetřili 381 pacientů. Medián PHI u pacientů s CaP byl 68,8 ve srovnání se skupinou bez přítomnosti CaP, kde byl medián PHI 43,5 (15).

Závěr

Karcinom prostaty je onemocnění s výraznou skrytou incidencí, jehož diagnostika se zavedením PSA a jeho izoform výrazně zlepšila. Toto laboratorní vyšetření umožňuje zachyt lokalizovaných forem onemocnění. Jejich léčba se jeví jako účinná a efektivní.

Z epidemiologických dat však vyplývá, že je tato diagnostika a léčba mnohdy nadbytečná. Je potřeba se zaměřit na další studium karcinomu prostaty s vysokým maligním potenciálem. Některé studie ukazují, že právě stanovení PHI indexu by mohlo zpřesnit diagnostiku karcinomu prostaty, výběr pacientů s rizikovým karcinomem prostaty a snížit počty nadbytečných biopsií prostaty.

Literatura

1. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17(2): 159–163.
2. Lukeš M, Záleský M, Zachoval R, Urban M, Heráček J. Prostatický specifický antigen a karcinom prostaty. *Klinická onkologie* 2001; 14(4): 114–118. http://www.linkos.cz/vzdělávání/4_01/02.php.
3. Jahn JL, Giovannucci E, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. *Int J Cancer* 2014; Dec 29.
4. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2239–2246.
5. Türk Z, Hollberg H, Dill T, Kaspers I, Isbarn H. Prostate cancer detection rates: Comparison of standard biopsy with promptrebiopsy and a one-time extended biopsy. *Urologe A* 2015; 54(1): 28–33. doi: 10.1007/s00120-014-3648-4.
6. Klečka J, Běhounek P, Hora M. Současné postavení PSA v diagnostice karcinomu prostaty. *Urolog. praxi* 2008; 9(4): 187–189.
7. Wassenbauer R. Aktivní přístup k časné detekci karcinomu prostaty – co je smysluplné a co již škodlivé. *Urologické Listy* 2014; 12(2): 19–28.
8. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011; 185(5): 1650–1655.
9. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol* 2011; 60(2): 214–222.
10. Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol* 2010; 57(6): 921–927.
11. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, et al. Serum isoform [-2] proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2–10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol* 2013; 63(6): 986–994.
12. Král M, Hradil D, Grepl M, et al. Prostate health index (PHI) u pacientů s karcinomem prostaty a s BPH. *Česká urologie* 2011; 15(Suppl 2): 16–68.
13. Klečka J, Hora M, Topolčan O, et al. Je proPSA více specifický marker pro detekci karcinomu prostaty. *Česká urologie* 2011; 15(Suppl 2): 16–68.
14. Fuchsová R, Topolčan O, Vrzalova J, et al. Přínos stanovení [-2]proPSA v diferenciální diagnostice karcinomu prostaty. *Česká urologie* 2014; 18(1): 21–25.
15. Čapoun O, Sobotka R, Soukup V, et al. Prostate health index (PHI) v primární diagnostice karcinomu prostaty. *Česká urologie* 2014; 18(Suppl 1): 21–109.

Článek přijat redakcí: 3. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 16. 5. 2015

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

MUDr. Josef Kopecký

Ústav epidemiologie a OVZ,
Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě
Syllabova 19, 703 00 Ostrava-Zábřeh
josef.kopecky@nsphav.cz
