

Problematika sérových markerů v diagnostice karcinomu prostaty

MUDr. Aneta Rozsypalová

Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

Karcinom prostaty patří celosvětově k nejčastějším typům nádorů u mužů. Incidence karcinomu prostaty se nadále zvyšuje (zlepšení diagnostických metod), zatímco mortalita je přibližně stacionární. V diagnostice karcinomu prostaty má své výsadní postavení prostatický specifický antigen (PSA) jako hlavní sérový marker. Jedná se o marker orgánově specifický, ale nikoliv nádorově specifický. Od PSA bylo odvozeno několik dalších parametrů, které mají zvýšit jeho senzitivitu a specifitu. S využitím PSA se počítá i do budoucna, v rámci plánovaného screeningového programu.

Klíčová slova: karcinom prostaty, prostatický specifický antigen, diagnostika, screening.

Serum markers in diagnosing prostate cancer

Prostate cancer is one of the most common types of cancer in men worldwide. The incidence of prostate cancer continuously increases (improvement in diagnostic methods) while the mortality rate remains stationary. In the diagnosis of prostate cancer, prostate specific antigen (PSA) has a privileged position as the main serum marker. It is an organ-specific but not tumor-specific marker. Several other parameters have been derived from PSA to increase its sensitivity and specificity. PSA is expected to be used in the future as part of the planned screening programme.

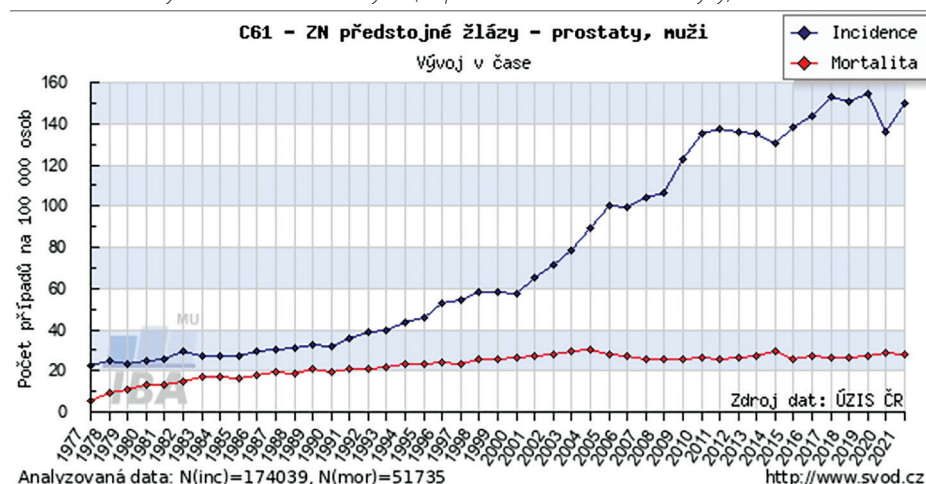
Key words: prostate cancer, prostate specific antigen, diagnostics, screening programme.

Úvod

Karcinom prostaty představuje celosvětově nejčastější malignitu u mužů. V těsném závěsu za ním jsou plicní karcinomy a kolorektální karcinom. Incidence karcinomu prostaty se nadále zvyšuje (v důsledku zlepšení diagnostických metod) zatímco mortalita zůstává přibližně stacionární (Obr. 1).

Dle dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR) byla incidence karcinomu prostaty v České republice v roce 2021 149,8/100 000 mužů. Výskyt onemocnění stoupá s věkem, převažují muži ve věku 60–79 let. Z hlediska pokročilosti onemocnění v době diagnózy převažují časná stadia. Klinické stadium I a II tvořilo 70 % nově diagnostikovaných karcinomů prostaty v letech 2014–2018. V muž-

Obr. 1. Vývoj incidence a mortality karcinomu prostaty na 100 000 mužů v České republice; zdroj dat Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (<https://www.svod.cz/?sec=analzy>; online 22. 6. 2023 17:30)



ské populaci ČR je karcinom prostaty třetí nejčastější příčinou úmrtí na onkologické onemocnění (1).

Diagnostika

Obecným cílem diagnostiky onkologických onemocnění, je časný záchyt onemoc-



MUDr. Aneta Rozsypalová
Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha
aneta.rozsypalova@ftn.cz

Cit. zkr: Urol. praxi. 2023;24(4):225-228

Článek přijat redakcí: 30. 5. 2023

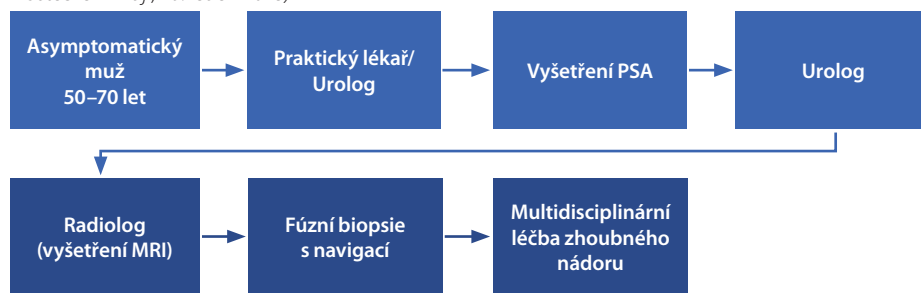
Článek přijat k publikaci: 29. 6. 2023

nění (ve fázi, kdy je onemocnění radikálně, kurativně řešitelné). Snahou je zabránit přechodu do pokročilých stadií onemocnění. Tomu napomáhá zavádění nových, modernějších a senzitivnějších metod diagnostiky. V případě některých nádorů jsou vytvořeny již i screeningové programy. V rámci ČR je zaveden screening karcinomu prsu, kolo- rektálního karcinomu a karcinomu hrdla děložního. Nově byl od r. 2022 spuštěn pilotní projekt na screening časněho plicního karcinomu (2).

Další potenciální onkologickou diagnózou, u které se uvažuje o zavedení screeningových vyšetření, je právě karcinom prostaty. Diskuze o podobě tohoto screeningu probíhají. V roce 2018 byl realizován první projekt – Program časněho zachytu karcinomu prostaty u populace mužů v dispenzární péči po onkologických onemocněních (3). Do budoucna se předpokládá, že screening bude založen na testování prostatického specifického antigenu (PSA) v kombinaci s vyšetřením magnetickou rezonancí (MRI), dle hodnoty PSA. Právě limit hodnoty PSA je předmětem asi největších diskuzí (v tuto chvíli se uvažuje o hodnotě PSA 3 a více, jako indikaci k provedení první MRI (Obr. 2) (4, 5).

Současná diagnostika karcinomu prostaty se opírá o dva základní pilíře. Tím je stanovení hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) v krvi pacienta a digitální vyšetření prostaty *per rectum* (DRE). Na základě těchto vyšetření je dále indikováno provedení magnetické rezonance (MRI), která se stala již nedílnou součástí primární diagnostiky karcinomu prostaty, a následná histologická verifikace. K odběru biotického vzorku se dříve používala transrektální sonograficky navigovaná biopsie prostaty (TRUS, odběr vzorků z přesně definovaných 8–12 lokalit z periferní zóny prostaty). Dnes byla tato metoda nahrazena na většině pracovišť spojením magnetické rezonance a ultrazvukového vyšetření prostaty – tzv. fúzní biopsií. Magnetická rezonance přinesla velký posun v zobrazení prostaty – zachycení podezřelých ložisek, možnost provedení cílené biopsie. Zavedení této metody vedlo ke zvýšení zachytu klinicky signifikantního karcinomu prostaty a snížení počtu opakovaných biopsií.

Obr. 2. Zjednodušený algoritmus navrhovaného programu včasného zachytu karcinomu prostaty v ČR; zdroj: ÚZIS/Ondřej Májek, Národní screeningové centrum (prezentace k prevenci vážných onemocnění v Ústeckém kraji, 10. leden 2023)



Převzato z <https://www.zdravotnickýdeník.cz/2023/02/nazral-cas-na-plosny-screening-prostaty-stale-je-vsak-nutne-odpovedet-na-nektere-otazky>

V další části tohoto článku se zaměříme na využití sérových markerů.

Sérové markery karcinomu prostaty

Ideální marker nádorového onemocnění je takový, který je přítomen výhradně v nádorové tkáni a je těmito buňkami i produkován. Stanovení takového markeru by mělo být snadno dostupné a co nejméně invazivní pro pacienta. V tomto kontextu se hovoří o specifitě (schopnost testu přesně vybrat případy, u nichž zkoumaný znak nenastává) a senzitivitě (úspěšnost, s níž test zachytí přítomnost sledovaného znaku) daného markeru. Takový ideální marker bohužel k dispozici zatím nemáme.

U karcinomu prostaty je hlavním sérovým markerem prostatický specifický antigen (PSA), který má relativně dobrou senzitivitu i specifitu. Senzitivita je uváděna mezi 68–80 %, specifita mezi 49–90 % (6). Ke zvýšení senzitivity a specifity se využívají další doplňkové proměnné PSA.

Prostatický specifický antigen

PSA je produkován epiteliálními buňkami, které vystylají aciny a dukty prostatické tkáně. Jedná se o jednořetězcový glykoprotein, který patří do rodiny humánních kalikreinů (bývá označován také jako humánní kalikrein-3). PSA je přirozeně secernován do ductů a jeho nejvyšší koncentraci můžeme měřit ve spermatu – funkcí PSA je udržovat seminální tekutinu v tekuté formě (koncentrace PSA se zde pohybují mezi 0,2–0,5 mg/ml, tedy značně vysoké) (6).

Za normálních okolností je průnik PSA do krevního oběhu velmi omezený. Po narušení architektiky bazální membrány prostatic-

kých žlázek dochází ke zvýšení propustnosti membrány a k vzestupu hladin PSA v krvi. K tomuto stavu dochází za různých situací – nejen při nádorovém onemocnění prostaty, ale i z řady benigních příčin jako např. zánět, trauma, benigní hyperplazie prostaty. PSA je produkován téměř výhradně v prostatické tkáni, ale může být zvýšené i z nenádorových příčin, a to je hlavním úskalím využití PSA jako nádorového markeru. Vzestup PSA u karcinomu prostaty není dán jeho zvýšenou produkcí nádorovými buňkami, ale narušením bazální membrány. PSA je tedy orgánově specifický, nikoliv nádorově specifický marker (7).

V séru se PSA vyskytuje ve dvou formách. Volný (fPSA) a vázaný. Jako vázaný vytváří komplex s alfa-2-makroglobulinem a alfa-1-antichymotrypsinem. Laboratorně stanovitelný je PSA volný (fPSA, 5–50 % stanovitelného PSA) a PSA vázaný na alfa-1-antichymotrypsin (PSA-ACT, 50–90 % stanovitelného PSA). PSA-ACT s fPSA tvoří dohromady celkové (totální) PSA (tPSA), který představuje základní parametr stanovovaný laboratoří. Poločas celkového PSA v séru je 1,9–3,2 dny, v případě volného PSA jsou to necelé 2 hodiny (6, 7).

Dříve bylo PSA do 4 ng/ml považováno za horní hranici normy. Dnes tato horní hranice neplatí. Upustilo se od ní z toho důvodu, že je až 25 % pacientů, kteří mají karcinom prostaty, ale PSA nižší než 4 ng/ml (na druhou stranu jsou také pacienti, kteří mají PSA nad 4 ng/ml a karcinom prostaty nemají) (8).

Odvozené parametry od PSA

Jedná se o parametry, které byly vytvořeny s cílem zvýšení senzitivity a specifity PSA. Jde o vypočtené jednotky.

PSA denzita (PSAD)

PSAD představuje podíl celkového PSA (ng/ml) a objemu prostaty (cm³, měřeno sonograficky nebo pomocí magnetické rezonance). Cílem bylo pomocí těchto laboratorních hodnot rozlišit benigní hyperplazii prostaty od karcinomu a snížit tak množství zbytečně prováděných biopsií. Hranice byla stanovena na 0,15 (Seamann a kol.), byla tak zvýšena specifita PSA až o 50 % a počet biopsií redukován o 24–42 % (9). Detekci tak uniká cca 20 % karcinomů. Vyšší hodnoty PSAD korelují s vyšším rizikem signifikantního karcinomu prostaty (6, 8). PSAD má své uplatnění i v aktivním sledování pacientů s již diagnostikovaným karcinomem prostaty – např. v protokolu Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) je vstupní hranicí hodnota <0,2 (8). Dnes je jako limitní PSAD považována hodnota 0,15–0,16 (10).

Poměr volné/celkové PSA

Pravděpodobnost vzniku karcinomu prostaty stoupá s podílem frakce PSA vázané na alfa-1-antichymotrypsin k celkové hodnotě PSA. Stanovení volného PSA se ukázalo jako přínosné při PSA v rozpětí 2,5–10 ng/ml (snížení procenta biopsií o 38 %, ale stále je zachyceno 90 % karcinomů). Volný PSA je u pacientů s karcinomem nižší než u mužů s benigní hyperplazií prostaty. Hranice procentuální hodnoty fPSA byla stanovena na 20–25 % (6, 7).

PSA velocita (PSAV)

PSAV je vyjádřením vzestupu PSA v určitém časovém období, nejčastěji po uplynutí jednoho roku. Optimální výpočet vyžaduje tři po sobě následující měření. Vzestup je vyšší u pacientů s karcinomem prostaty než u zdravých mužů již 5 let před stanovením diagnózy (6). Využití v diagnostice je ovšem omezené, vzhledem k vlivu nejednotných intervalů mezi odběry PSA a možné akceleraci/deceleraci v čase (8). Největší význam má u pacientů s normálním, postupně narůstajícím PSA a pacientů s PSA nad 4 ng/ml, u kterých nebyl v biopsii prokázán karcinom. Doporučená hodnota PSAV se udává 0,5 ng/ml/rok (u zdravého muže je hodnota PSAV okolo 0,04 ng/ml/rok). Pokud je hodnota PSAV větší než 0,16 ng/ml/rok, má pacient až 8x vyšší riziko úmrtí na karcinom prostaty

(6, 12). Dle doporučení NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) by s hodnotou PSAV mělo být nakládáno obezřetně a vždy v korelaci s hodnotou PSA. Jako hodnoty suspektní z karcinomu prostaty udávají PSAV 0,35 ng/ml/rok, současně PSA ≤2,5 ng/ml; PSAV 0,75 ng/ml/rok, současně PSA 4–10 ng/ml (11).

Zdvojovací čas PSA**(PSA Doubling Time, PSADT)**

PSADT vyjadřuje čas, za který dojde ke zdvojnásobení hodnoty PSA. Na rozdíl od PSAV je nezávislý na vstupní hodnotě PSA. Své uplatnění našel zejména ve sledování pacientů po léčbě pro karcinom prostaty – detekce relapsu onemocnění/vzdálené diseminace. Výpočet vychází z faktu, že po prostatektomii se buňky tumoru dělí exponenciálně, z toho plyne lineární závislost logaritmu PSA na čase (dnes k dispozici k výpočtu on-line kalkulator). Proběhly studie, které se pokoušely na základě hodnoty PSADT odlišit lokální recidivu a vzdálenou diseminaci – např. Trapasso a kol. udává jako hodnotu u vzdálené diseminace PSADT 4,3 měsíce ve srovnání s 11,7 měsíce PSADT při lokální recidivě (13).

Index zdravé prostaty**(Prostate Health Index, PHI)**

Jedním z prekurzorů PSA je tzv. proPSA. V krvi se nachází v několika izoformách [-2]proPSA, [-4]proPSA, [-5]proPSA a [-7]proPSA, které se liší počtem aminokyselin v původní

peptidové sekvenci. Tyto izoformy jsou dále enzymaticky konvertovány na aktivní formu (enzym lidský žlázozy kalikrein 2).

Izoforma [-2]proPSA je produkována převážně v periferní zóně prostaty. Předpokládalo se, že pacienti s karcinomem prostaty budou mít vyšší hodnotu než pacienti s benigní hyperplazií. V roce 2012 byl FDA (Food and Drug Administration) schválen výpočet Indexu zdraví prostaty (PHI). Pro výpočet se využívá právě izoforma [-2]proPSA.

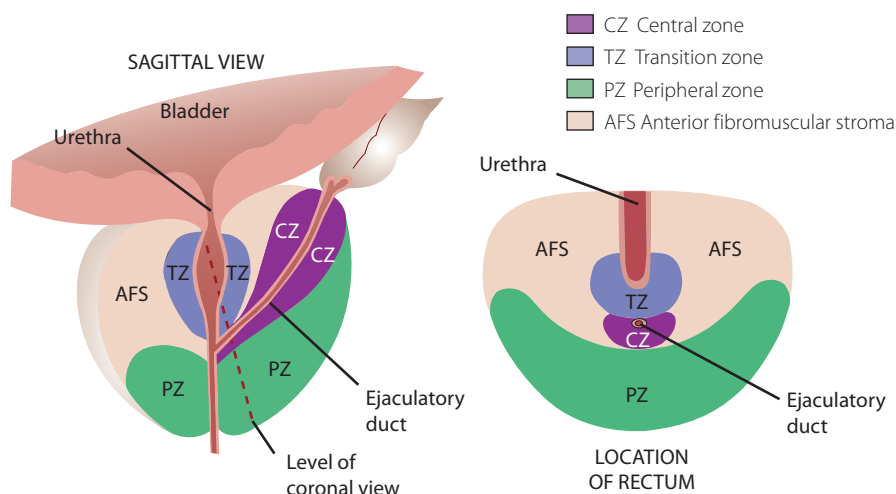
$$PHI = ([-2]proPSA / fPSA) \times \sqrt{PSA}.$$

Účelem bylo lépe odlišit pacienty v riziku signifikantního karcinomu prostaty u pacientů ve věku nad 50 let, PSA 4–10 ng/ml a s nesuspektním DRE. Hraniční hodnoty testu nejsou přesně stanoveny. Za suspektní považujeme hodnoty PHI nad 30–40 (8).

Nové biomarkery**4K skóre**

Jedná se o algoritmus využívající stanovení panelu 4 kalikreinů v séru – celkové PSA, volné PSA, intaktní PSA a lidský kalikrein 2. V algoritmu jsou zahrnuty také parametry jako věk pacienta, výsledek DRE vyšetření a provedení biopsie prostaty v minulosti. Výsledkem je předpověď rizika onemocnění high-risk karcinomem prostaty. Využití 4Kskóre je doporučováno u pacientů indikovaných k provedení iniciální biopsie případně u opakovaných biopsií. Při

Obr. 3. Rozložení prostatických zón a jejich vztah k výskytu karcinomu prostaty



Převzato z: <https://sso.uptodate.com/contents/image?imageKey=SURG%2F57801> [online 24. 5. 2023 12:30]

Převážná část prostatických žlázek se nachází v periferní zóně prostaty; proto také z periferní zóny vychází většina karcinomů prostaty; pouze 5–10 % pochází z centrální nebo tranzitorní zóny; tranzitorní zóna je místem typickým pro benigní hyperplazii prostaty

hraniční hodnotě 4K skóre 9% byl počet biopsií prostaty snížen o 43 % a pouze 2,4 % high-risk tumorů nebylo zachyceno. Několik prospektivních multicentrických studií prokázalo, že jak PHI, tak i 4Kskóre mají lepší účinnost než samotný f/t PSA v detekci karcinomu prostaty u mužů s PSA 2–10 ng/ml (14).

Cirkulující nádorové buňky (CTC)

a cirkulující volná nádorová DNA (cfDNA)

I v případě karcinomu prostaty se do popředí zájmu dostávají možnosti stanovení nádorových buněk nebo volné nádorové DNA v krvi pacienta. Mluví se o tzv. tekuté biopsii. Jedná se o minimálně invazivní možnost sledování nádorového onemocnění i genomové nebo biologické povahy tumoru. Molekulární analýza CTC se zdá být srovnatelnou s primární biopsií nádorové tkáně či metastázy (8).

V současné chvíli se nejedná o možnosti použitelné v běžné praxi, ale jsou předmětem intenzivního výzkumu v rámci studií. Své využití by tyto metody mohly nalézt nejen v primární diagnostice karcinomu prostaty, ale

i v případě monitorace onemocnění během léčby s cílem časné odhalit návrat onemocnění. Úskalím těchto metod je malé množství CTC a cf-DNA v krvi a také finanční náročnost testování.

MicroRNA (miRNA)

MicroRNA jsou malé nekódující sekvenční RNA (17–22 nukleotidů), které mají důležitou úlohu v regulaci genové exprese na posttranskripční úrovni. Proběhla již řada mezinárodních studií zatím s nekonzistentními výsledky. V roce 2020 byla publikována souhrnná metaanalýza těchto studií, ve které bylo identifikováno 120 miRNA. Pět z nich (let-7b-5p, miR-145-5p, miR152-3p, miR-195-5p, miR-224-5p) bylo konzistentně asociováno s progresí onemocnění a deset bylo identifikováno jako prognostických pro biochemický relaps onemocnění (let-7a-5p, miR-148a-3p, miR-203a-3p, miR-26b-5p, miR30a-3p, miR-30c-5p, miR-30e-3p, miR-374a-5p, miR-425-3p, miR-582-5p) (15). miRNA tak představuje do budoucna perspek-

tivní oblast výzkumu jako prognostický biomarker k odlišení indolentního a agresivního karcinomu prostaty.

Závěr

Stanovení PSA se stalo již běžnou praxí. Vyšetření PSA má využití v diagnostice karcinomu prostaty, ale také v dispenzarizaci pacientů po nebo během léčby karcinomu prostaty. Ke zvýšení senzitivity a specifity PSA v diagnostice je doporučováno využití kombinace PSA s doplňkovými odvozenými markery jako PHI, 4Kskóre nebo PSA denzita. Hlavním cílem začlenění pomocných markerů i MRI je snížit počet biopsií se záchytem nesignifikančního karcinomu. U pacientů s již prokázaným karcinomem prostaty má své hlavní uplatnění PSA doubling time. V současné době se intenzivně pracuje na vypracování metodiky screeningu karcinomu prostaty a jeho zavedení do praxe.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [Internet]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2023-6-18]. <http://www.svod.cz/verze/7.0> [2007], ISSN 1802-8861 [online 22.6.2023 17:30].
2. Národní screeningové centrum, <https://nsc.uzis.cz/index.php?pg=informace-pro-verejnost> [Internet 24.5.2023 13:20].
3. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS), Program časného zachytu karcinomu prostaty u populace mužů v dispenzární péči po onkologických onemocněních. <https://nsc.uzis.cz/prostata/index.php?pg=o-projektu> [online 24.5.2023 13:30].
4. Májek O. ÚZIS, Národní screeningové centrum. Komplexní novinky v onkologii (8. ročník) 2023, prezentace na téma Datová podpora časného zachytu karcinomu prostaty v ČR, dne 19. 5. 2023
5. Sedláčková H. Nazrál čas na plošný screening rakoviny prostaty, stále je však nutné odpovědět na některé otázky, Zdravotnický deník, Media Network s.r.o, <https://www.zdravotnickydenik.cz/2023/02/nazral-cas-na-plosny-screening-prostaty-stale-je-vsak-nutne-odpovedet-na-nektere-otazky/> [online 24.5.2023 13:40].

6. Hradil D, Študent V jr., Král M, et al. Diagnostika a staging karcinomu prostaty. Onkologie. 2014;8(1):15-18.
7. Zálešáková A. Využití stanovení sérových markerů v diferenciální diagnostice časného karcinomu prostaty, bakalářská práce, Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta, Ústav Biochemie, 2014.
8. Řezáč J, Čapoun O, Soukup V. Sérové onkomarkery karcinomu prostaty. Ces Urol. 2021;25(4):236-243.
9. Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. Urol Clin North Am. 1993;20(4):653-63. PMID: 7505973.
10. Záleský M, Stejskal J, Adamcová V, et al. Možnosti využití MRI a PSA denzity v indikaci biopsie prostaty. CesUrol. 2019;23(1):43-50.
11. Chad RT, Brooks NA, Said M, et al. Prostate Cancer Workup,

- MedScape, Updated: Jan 20, 2023, <https://emedicine.medscape.com/article/1967731-overview> [Internet 24.5.2023 18:00].
12. Carter HB, Pearson JD, Metter J, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. JAMA. 1992;267:2215-2220.
 13. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, et al. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. J Urol. 1994;152(5 Pt 2):1821-1825. doi: 10.1016/s0022-5347(17)32394-7. PMID: 7523728.
 14. Porzycki P, Ciszewicz E. Modern biomarkers in prostate cancer diagnosis. Cent European J Urol. 2020;73(3):300-306. doi: 10.5173/cej.2020.0067R. Epub 2020 Aug 7. PMID: 33133657; PMCID: PMC7587476.
 15. Rana S, Valbuena GN, Curry E, et al. MicroRNAs as biomarkers for prostate cancer prognosis: a systematic review and a systematic reanalysis of public data. Br J Cancer. 2022;126:502-513. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01677-3>. <https://www.nature.com/articles/s41416-021-01677-3> [Internet 25.5.2023 20:00].