

# PROSTATICKÝ SPECIFICKÝ ANTIGEN A KARCINOM PROSTATY

## PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN AND PROSTATE CANCER

LUKEŠ M., ZÁLESKÝ M., ZACHOVAL R., URBAN M., HERÁČEK J.

UROLOGICKÁ KLINIKA FNKV A 3. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY, PRAHA

**Souhrn:** Prostatický specifický antigen (PSA) je v současnosti klinicky nejvýznamnějším nádorovým markerem karcinomu prostaty. V tomto článku autoři poukazují na molekulární formy PSA a jejich charakteristiku, na faktory ovlivňující hodnoty sérové koncentrace PSA, na problematiku skríningu a zejména na možnosti využití PSA při detekci karcinomu prostaty. Problémem při detekci karcinomu prostaty je především nízká specifita PSA při hodnotách 4-10 ng/ml, kde hovoříme o tzv. diagnostické šedé zóně, ve které se karcinom prostaty vyskytuje pouze u 25 % pacientů. Autoři hodnotí metody, které umožňují zvýšit senzitivitu a/nebo specifitu PSA vyšetření, mezi které patří volné PSA, PSA-densita, PSA-densita přechodné zóny, věkově specifické PSA, PSA-velocita, PSA-doubling time, v budoucnu pak možnosti využití RT-PCR techniky.

**Klíčová slova:** Prostatický specifický antigen / nádorový marker / karcinom prostaty / benigní hyperplazie prostaty.

**Abstract:** PSA is currently the most important clinical tumor marker of prostate cancer. Authors focus on molecular forms of PSA and their characteristics, factors influencing serum concentration of PSA, problems of screening and especially possibilities of utilization of PSA for detection of prostate cancer. The main problem in the detection of prostate cancer is a low specificity of PSA in the range of 4-10 ng/ml, so called "diagnostic gray zone", in which prostate cancer occurs in only 25% of patients. Methods enabling to improve sensitivity and/or specificity of PSA (free PSA, PSA density, PSA density of the transition zone, age-specific PSA, PSA velocity, PSA doubling time, RT-PCR technique) are evaluated.

**Key words:** Prostate-specific antigen / tumor markers / prostate cancer / benign prostatic hyperplasia

### Úvod

Nádorový marker je látka produkovaná nádorem, která je kvalitativně i kvantitativně hodnotitelná laboratorními testy v tělesných tekutinách nebo ve tkáních postižených nádorem. Nádorovým markerem by neměla být substance, která se vyskytuje v těle, pokud nádor není přítomen. V biologických systémech však tomu takto nebývá, a proto ideální nádorový marker zatím neexistuje. Existuje však již celá řada látek, které se klinicky využívají ve skríningu, diagnostice, léčbě a při dispenzarizaci nemocných postižených onkologickými onemocněními. V případě karcinomu prostaty (KP) je v současné době jednoznačně preferován prostatický specifický antigen (PSA).

Jeho objev bývá připisován Wangovi (1979), avšak poprvé byl PSA identifikován v prostatické tkáni Ablinem a kol. již v roce 1970 (1,2). V roce 1971 Hara a kol. popsali gama seminoprotein v spermatu, když se snažili objevit marker využitelný v soudním lékařství k identifikaci pachatelů znásilnění (3). Později se ukázalo, že se jedná o identickou látku s PSA. Purifikován a charakterizován byl na gelové elektroforéze Wangem a kol. v roce 1979 (4).

Od doby, kdy začal být PSA široce používán v diagnostice KP, výrazně vzrostl počet provedených biopsií prostaty. Důsledkem je vyšší záchyt KP a detekce časnějších stádií.

### Charakteristika PSA

Prostatický specifický antigen je lidský kalikrein, glykoprotein o molekulové hmotnosti 33 kD s aktivitou neutrální serinové proteázy. Jeho molekulu tvoří 237 aminokyselin a jeden uhlovodíkový řetězec, navázaný na aminoskupinu kyseliny asparagové. PSA obsahuje několik izoforem, izoelektrický bod leží mezi 6,8-7,2.

PSA je secernován epiteliálními buňkami prostaty lemujícími aciny a dukty prostatické tkáně. Vyskytuje se především ve spermatu, kde je jeho koncentrace velmi vysoká (0,2-0,5 mg/ml). Lumen acinů obsahuje nejvyšší koncentraci PSA v těle. Aby se PSA dostal do krevního oběhu, musí překonat

významnou bariéru mezi prostatickým lumen a kapilární krví, zahrnující prostatickou bazální membránu, stroma, kapilární bazální membránu a kapilární endoteliální buňku.

V séru existuje PSA ve 2 formách - volný a vázaný s alfa1 antichymotrypsinem nebo s alfa2 makroglobulinem. Laboratorně stanovitelný je PSA vázaný na alfa1 antichymotrypsin (cca 50-90 % stanovitelného PSA) a volný PSA (fPSA-cca 5-50 % stanovitelného PSA). Komplex PSA s alfa2 makroglobulinem tvoří nedetekovatelnou složku (5,6). Sérový poločas celkového PSA je 1,9 - 3,2 dny, poločas volného PSA necelé 2 hodiny (7,8).

PSA (hK3) je kódován genem uloženým na 19. chromozomu, tento lokus však obsahuje též geny pro lidský kalikrein (hK1) a lidský prostatický glandulární kalikrein (hK2). hK1 a hK2 vykazují 62 % resp. 80 % homologii s primární strukturou PSA (9,10). Tvorba PSA a hK2 je androgenně dependentní a omezená na prostatickou tkáň i když nízké koncentrace byly rovněž detekovány v některých jiných tkáních (11). Tato pozitivita na PSA je pravděpodobně dána tím, že gen kódující tento marker má část sekvence nukleotidu společnou s geny, které kódují další proteiny kalikreinové povahy u lidí. (12).

### Faktory ovlivňující hodnoty sérové koncentrace PSA

Zvýšenou hladinu celkového PSA v séru můžeme pozorovat u KP, avšak i u jiných onemocnění, např. benigní hyperplazie prostaty (BHP), zánětu prostaty, při akutní retenci moči, po některých urologických manipulacích, ale též i po pohlavním styku.

Semjonow a kol. při zhodnocování vyšších hodnot PSA při akutní močové retenci prokázali, že během 24-48 hodin po odhalení a залечení retence klesnou hodnoty PSA o 50 % (13). Zvýšené hodnoty PSA při akutní prostatitidě se po adekvátním přeléčení vrací k normě během 6-8 týdnů. Po biopsii prostaty je nutno na objektivní výsledek počkat přibližně 6 týdnů. Vyšší přítomnost PSA zřejmě souvisí s porušením bazální membrány epitelu prostatických buněk a kontaktem obsahu

prostatických tubulů s krevním řečištěm. Přestože poločas PSA v séru je 1,9-3,2 dny, v případě biopsie jde o doprovodnou zánětlivou reakci, která hladinu PSA drží na vyšší úrovni ještě po několik týdnů. Po transuretrální resekci prostaty se koncentrace sérového PSA zvyšuje, návrat k bazální hladině trvá přibližně 20 dní (14).

Vyšetření per rektum již v současnosti není pokládáno za zdroj zvýšeného PSA (15). Většina autorů se též přiklání k názoru, že ani běžná katetrizace, cystoskopie a transrektální sonografie klinicky signifikantně nezvyšují hodnoty PSA (14,16).

S nárůstem medikamentózní léčby BHP se pozornost soustředila také na možnost ovlivnění hodnot PSA touto léčbou. Po 6-měsíční léčbě blokátory 5- $\alpha$ -reduktázy (u mužů bez KP) dochází k poklesu sérové koncentrace PSA v průměru o 50%. Oproti tomu alfablokátory hodnoty PSA výrazněji neovlivňují (17).

V neposlední řadě je třeba zdůraznit, že hodnoty PSA se mohou lišit v závislosti na použití různých metodik vyšetření a diagnostických souprav od různých výrobců.

### PSA a skríníng

KP diagnostikovaný klinicky, na základě příznaků, zpravidla již přestoupil hranice prostaty a rozšířil se do vzdálených orgánů, nejčastěji lymfatických uzlin a skeletu. Léčba pacientů s pokročilým KP je pak pouze paliativní a prognóza špatná. Existují čtyři přístupy, jak snížit úmrtnost na KP: 1. prevence, 2. zlepšení časné diagnostiky, 3. zlepšení účinné léčby lokalizovaného onemocnění, 4. objevení nových léčebných postupů při pokročilém onemocnění. Prevence je obtížná, neboť etiologie KP není přesně známa. Nejslibnější cestou se zdá včasná diagnóza, kterou je možné dosáhnout skríníngem mužů od určité věkové hranice.

Skríníng je definován podle Světové zdravotnické organizace takto: vyhledávací vyšetření, výběrový test zjišťuje osoby nemocné a odlišuje je od osob zdravých. Osoby pravděpodobně nemocné se vyšetřují dále, aby se u nich stanovila konečná diagnóza a po jejím potvrzení se začala adekvátní léčba. Cílem skríníngu je snížit mortalitu onemocnění. Od skríníngu asymptomatické populace je třeba jasně oddělit tzv. vyhledávání případů onemocnění (např. KP) u mužů, kteří vyhledají praktického lékaře, urologa či jsou hospitalizováni pro příznaky nesouvisející s hledaným onemocněním (depistáž).

Problémem při skríníngu KP zůstává mimo jiné standardizace hraniční hladiny PSA (norm. hladina 0-4 ng/ml), neboť asi 20% pacientů s KP má hladinu PSA menší než 4ng/ml. Je-li odhalení KP odvislé pouze od longitudinálních citlivých vyhledávacích testů, jako např. stanovení PSA, pak je úroveň detekce na podkladě vstupního vyšetření poměrně vysoká, avšak klesá při opakování tohoto vyšetření v důsledku eliminace histologicky verifikovaných karcinomů v definovaných skupinách mužů. Longitudinální sledování po dobu několika let prokázalo, že po počátečním zvýšení nově zjištěných KP o 10-

20% ve vybrané populaci, se v dalších letech roční přírůstek nově diagnostikovaných případů ustálil na 2-4% (18,19).

Podíl mužů s klinicky pokročilým KP detekovaným při opakovaném skríníngu byl signifikantně nižší. Poslední předběžné výsledky randomizované studie skríníngu prostaty (ERSPC) ukazují také na signifikantní snížení stádia a gradingu KP ve skríníngové skupině oproti skupině kontrolní (20).

Je zřejmé, že skríníng vede k diagnóze zvýšeného počtu KP a KP nižšího stádia. Dosud se však neprokázala nižší úmrtnost na KP. Schopnost diagnostikovat lokalizovaný KP (a zároveň vysoký výskyt latentního KP) naopak vzbuzuje obavy, kolik klinicky nezávažných (nesignifikantních) KP se může diagnostikovat skríníngovým programem? Klinicky nezávažný KP se definuje jako karcinom, který neohrožuje zdraví pacienta v průběhu zbývajících života. U části pacientů se tak diagnostikuje klinicky nezávažný karcinom, který není třeba léčit. Z toho vyplývá další eventuální úkol pro skríníngový program – odlišit klinicky závažné KP od nezávažných.

Zdá se tedy zatím stále platné Chodakův názor na skríníng KP, který uvedl, že výsledný efekt celoplošného skríníngu KP je podřízen tolika subjektivním i objektivním hlediskům, že samotná detekce onemocnění nám ještě neumožňuje zvolit optimální léčbu, pokud vůbec nějakou (21).

### PSA a detekce KP

Úspěch onkologické terapie je téměř vždy závislý na včasném rozpoznání zhoubného tumoru a přesném stanovení diagnózy. Vyšetření sérové koncentrace PSA je běžně používanou metodou v diagnostice KP. Přestože PSA v kombinaci s vyšetřením per rektum zlepšilo detekci KP a včasnost diagnózy, je více než 40% tumorů odhaleno již v lokálně pokročilém nebo metastatickém stadiu (22).

Největším problémem při stanovování sérové koncentrace PSA zůstává definovat hranici, nad kterou se hodnota PSA považuje již za zvýšenou. Čím níže tuto hranici stanovíme, tím vyšší senzitivity testu dosáhneme, avšak naopak za cenu nízké specifity. Pokud hranici pro normální hodnotu stanovíme příliš vysoko, pak specifita výrazně vzroste, avšak na úkor senzitivity. Hranice byla arbitrárně stanovena na mezinárodně uznávanou hodnotu 4 ng/ml. V současné době však s vědomím, že až 20% pacientů s KP má hladinu PSA nižší než 4 ng/ml. Dalším problémem je nízká specifita PSA při hodnotách 4,0-10,0 ng/ml. Hovoříme o tzv. diagnostické šedé zóně, ve které se KP vyskytuje pouze u 25% pacientů (tab.1).

Senzitivita PSA je ve vztahu k detekci KP uváděna mezi 68-80% a specifita mezi 49-90%. Hledaly a hledají se proto další způsoby, jak zvýšit senzitivitu a specifitu PSA vyšetření a zpřesnit tak diagnostiku KP.

### Volné PSA.

Zjištění, že PSA existuje v séru v několika různých molekulárních formách, a že koncentrace a poměr těchto forem se liší

Tabulka 1

Pravděpodobnost výskytu karcinomu prostaty v závislosti na sérových hodnotách PSA a free PSA		Muži s negativním vyšetřením per rectum, bez ohledu na věk	
PSA	Pravděpodobnost karcinomu	% PSA	Pravděpodobnost karcinomu
2 ng/ml	1%	0-10%	56%
2-4 ng/ml	15%	10-45%	28%
4-10ng/ml	25%	15-20%	20%
> 10 ng/ml	>50%	20-25%	16%
		>25%	8%

u maligních a benigních onemocněních, reprezentuje další významný pokrok v diagnostice časného, potenciálně kurbilního KP a jeho odlišení od BHP. V případě benigního onemocnění je v séru vyšší podíl volné formy PSA. Důvodem by mohla být existence různých izoform enzymu. Izoelektrický bod molekul PSA nemocných s BHP leží v oblasti pH výrazně nižší než u nemocných s KP, což by mohlo být způsobeno různým glykosylačním procesem PSA v dysplastických a maligních buňkách a projevit se ve svém důsledku rozdílnou vazbou PSA na alfa<sub>1</sub> antichymotrypsin event. alfa<sub>2</sub> makroglobulin (23).

Poměr volný/celkový prostatický specifický antigen (f/t PSA) je u pacientů s KP signifikantně nižší, než u pacientů s benigní hyperplazií prostaty. Určení hraniční hodnoty podílu volného PSA pro klinickou praxi je komplikováno částečnou závislostí podílu volného PSA na věku pacienta, velikosti prostaty a koncentraci celkového PSA. Je nutné také zdůraznit, že hraniční hodnoty volného PSA se liší, pokud jsou kombinovány různé metodiky vyšetření volného a celkového PSA od různých výrobců.

Většina evropských autorů se kloní k nižší referenční hodnotě podílu volného PSA s obvyklým přístupem k jejímu výpočtu při zachování pravidla nutné 90 až 95 % specifity (senzitivita je však nízká). Avšak američtí autoři tvrdí, že hlavním zájmem lékaře i nemocného v těchto případech je neopomenout indikovat žádnou biopsii prostaty, která by mohla být maligní, tudíž prvotním požadavkem je vysoká, tj. 90 až 95 % senzitivita.

Catalona a Smith prokázali, že stanovení volné frakce (f-PSA) pro hodnoty PSA mezi 2,5-10 ng/ml sníží procento biopsií prostaty o 38 %, přičemž je stále ještě zachyceno 90 % všech KP. Jako rozhodující hranici považovali 20 % volného PSA (24,25).

V následující prospektivní multicentrické studii pak Catalona a kol. doporučují hraniční hodnotu 25 % volného PSA pro pacienty s koncentrací PSA mezi 4,0 – 10,0 ng/ml a benigním palpačním nálezem na prostatě, bez ohledu na věk pacienta a velikost prostaty. Hraniční hodnota 25 % volného PSA zachytila 95 % případů s KP a zamezila provedení 20 % zbytečných biopsií (26). Stanovení f/t PSA má svůj význam i u pacientů s hodnotou sérové koncentrace PSA 2,5 – 4,0 ng/ml a negativním vyšetřením per rektum. Zde jsou však stanovovány nižší hraniční hodnoty f/t PSA (0,1 při 30 % senzitivě a 94 % specifitě až 0,15 při 54 % senzitivě a 67 % specifitě) (27).

Věk, prostatický objem a sérová koncentrace PSA jsou důležitými faktory, které je nutno vzít v úvahu při volbě hraniční hodnoty poměru f/t PSA. Oesterling a kol. uvádějí, že sérové koncentrace všech tří molekulárních forem PSA (volný, vázaný a celkový PSA) jsou závislé na věku pacienta. Vytvořili též věkově specifická referenční pásma pro volný a vázaný PSA (28).

Někteří autoři ve svých studiích prokazují závislost resp. nepřímo úměru mezi poměrem f/t PSA a PSA (12,29,30). Muži s vyššími hladinami PSA mají nižší hodnoty poměru f/t PSA. Je zřejmé, že pacienti s nižšími hodnotami PSA by měli mít optimální hodnotu (cutpoint) poměru f/t PSA vyšší, než pacienti s vyššími hodnotami PSA. K potvrzení této hypotézy, a event. vytvoření serie „cutpointů“ pro různé hodnoty sérové koncentrace PSA, je třeba dalších studií.

Informace o vztahu mezi hladinou volného PSA a prostatickým objemem jsou v literatuře sporné. Partin a kol. popisují vliv prostatického objemu na poměr f/t PSA; uvádějí, že s narůstajícím prostatickým objemem dochází k vzestupu hodnot poměru f/t PSA (29). Naopak Yemoto a kol. nenašli žádnou korelaci, která by existovala mezi objemem prostaty a absolutní koncentrací fPSA nebo hodnotou poměru f/t PSA (31,12). Elgamaal a kol. prokázali, že frakce volného PSA dobře koreluje s objemem prostaty a s Gleasonovým skóre (32). Korelaci s příznivým histologickým nálezem potvrdili i další autoři (33). Catalona a kol. prokázali významný vzestup v pravdě-

podobnosti příznivého patologického nálezu s rostoucí hodnotou podílu volného PSA ( $p < 0,001$ ) (26).

Stanovení poměru f/t PSA zvyšuje specifitu PSA vyšetření pro detekci KP a zároveň umožňuje eliminovat řadu zbytečných biopsií prostaty u pacientů s negativním vyšetřením per rektum a hodnotami PSA 4,0-10,0 ng/ml.

#### **PSA densita (PSAD)**

V roce 1990 poukázal Babaian jako první na význam sérové hladiny PSA ve vztahu k objemu prostaty a zavedl termín PSA densita (34). PSA densita (PSAD) je poměrem hodnoty celkového PSA (ng/ml) objemu prostaty (cm<sup>3</sup>). Senzitivita PSAD není příliš vysoká vzhledem k velké variabilitě ve výsledcích sonograficky měřeného objemu prostaty (35).

Seaman a kol. zjistili, že PSAD bylo u pacientů s KP signifikantně vyšší (0,285) oproti nemocným bez nálezu KP (0,181). Pro rozlišení BHP a KP doporučili rozhraní PSAD 0,15, které zlepšuje specifitu PSA až o 50 % (36). Později se však ve velké multicentrické studii prokázalo, že použití této hranice by sice vedlo ke snížení počtu provedených biopsií o více než 50 %, ale současně by nebylo detekováno až 50 % KP (37). Tyto výsledky vedly některé autory k posunu hranice PSAD na 0,1, kdy dochází k redukci počtu biopsií o 24-42 %, ale není detekováno pouze 20 % KP (37,38).

Zdá se tedy, že PSA densita není vhodným diagnostickým testem, který by zpřesnil detekci KP a který by dokázal zabránit zbytečnému provádění biopsií prostaty u pacientů, kteří mají sérovou koncentraci PSA mezi 4 a 10 ng/ml, normální vyšetření per rektum a nemají nádor prostaty.

#### **PSA densita přechodné zóny (PSA-TZ)**

Obdobně jako PSAD lze stanovit také parametr PSA-TZ (poměr PSA a objemu přechodné zóny). Přechodnou zónou je nazývána centrální oblast prostaty obkružující močovou trubici, odkud vychází BHP. Z této oblasti vychází pouze 10 až 15 % KP.

Djavan a kol. v prospektivní multicentrické studii udávají, že hodnoty f/t PSA (poměr volný/celkový PSA) a PSA-TZ byly nejsilnějšími parametry pro diferenciaci mezi BHP a KP. Zároveň prokázali signifikantně nižší hodnoty PSAD a PSA-TZ u pacientů s větším objemem prostaty a tranzitorní zóny. Vypočítali hraniční hodnoty PSA-TZ v závislosti na objemu celé prostaty (0,44 při objemu  $\leq 30$  cm<sup>3</sup> a 0,26 při objemu  $> 30$  cm<sup>3</sup>) a v závislosti na objemu tranzitorní zóny prostaty (0,38 při objemu  $\leq 20$  cm<sup>3</sup> a 0,23 při objemu  $> 20$  cm<sup>3</sup>) (39).

Problematickou, stejně jako u PSAD, zde zůstává poměrně velká variabilita ve výsledcích sonograficky měřeného objemu prostaty a tranzitorní zóny.

#### **Věkově specifické PSA**

Standardní referenční pásmo PSA je 0,0-4,0 ng/ml. Oesterling a kol. však již v roce 1993 poukázali na to, že horní hranice PSA by měla být stanovována v závislosti na věku vyšetřovaných pacientů. Celkový přírůstek PSA v celoplošné mužské populaci byl stanoven na 3,2 % za rok resp. 0,04 ng/ml/rok. Pro muže ve věku 40-49 let navrhli horní hranici 2,5 ng/ml, v 50-59 letech 3,5 ng/ml, v 60-69 letech 4,5 ng/ml a v  $\geq 70$  letech 6,5 ng/ml (při 95 % specifitě) (40). Anderson a kol. stanovili při 95 % hladině významnosti normální sérovou hodnotu celkového PSA pro muže ve věku: 40-49 let do 1,5 ng/ml, 50-59 let do 2,5 ng/ml, 60-69 let do 4,5 ng/ml a 70-79 let do 7,5 ng/ml (41). Pokud přijmeme toto věkové kritérium, pak se můžeme u řady mužů v 8. věkové dekádě vyhnout zbytečné punkci prostaty.

Morgan a kol. v nedávné době znovu poukázali na skutečnost, že sérové koncentrace PSA pozitivně korelují s věkem nemocných. Navrhli, aby horní hranice PSA byla vždy vztahována k věku vyšetřovaného pacienta. Poukazují též na odlišné hranice v jednotlivých věkových kategoriích pro obyvatele státu, kde vedle sebe žijí různé rasy lidské populace (42). Oesterling

zahmul do diagnostického algoritmu při stanovování horní hranice PSA hledisko věku a rasy. Zvýšil tím výrazně senzitivitu tohoto testu, a to především v kategorii mužů mezi 40.-50. rokem věku. Dále poukázal na to, že s každým ml tkáně prostaty nad 20 ml vzrůstá hodnota sérového PSA o 4 % (43).

#### **PSA velocita (PSAV)**

PSA velocita vyjadřuje vzestup hladiny PSA v určitém časovém období.  $PSAV = 1/2 \times ((PSA_2 - PSA_1)/t_1) + 1/2 \times ((PSA_3 - PSA_2)/t_2)$ , kde  $PSA_1$  je hodnota sérové hladiny PSA z prvního stanovení,  $PSA_2$  sérová hladina z druhého stanovení,  $PSA_3$  je hodnota ze třetího stanovení,  $t_1$  je čas mezi prvním a druhým stanovením PSA v letech a  $t_2$  je čas mezi druhým a třetím stanovením.

V roce 1992 Carter a kol. publikovali možnost využití PSA velocity ke zlepšení detekce KP (44). Autor uvádí vyšší PSAV u mužů s KP ve srovnání s muži bez KP již 5 let před stanovením diagnózy.

Rychlost vzestupu PSA (PSAV) závisí na agresivitě tumoru. U zdravých jedinců je 0,04 ng/ml/rok, u pacientů s BPH je 0,07-0,27 ng/ml/rok a u pacientů s KP je 0,75 ng/ml/rok a vyšší (72 % senzitivita, 95 % specificita) (44).

Podle Cartera pouze u 5 % mužů s hodnotou PSAV vyšší než 0,75 ng/ml/rok nebyl zachycen KP a 70 % mužů s diagnostikovaným KP mělo hodnotu PSAV vyšší než 0,75 ng/ml/rok (45).

V současné době hlavní využití PSA velocity spočívá v možnosti detekce karcinomu prostaty při hladině PSA menší než 4,0 ng/ml, ve zlepšení indikačních kritérií pro opakované biopsie prostaty při PSA vyšším než 4 ng/ml a rovněž k monitoringu výsledků radikální léčby KP.

#### **PSA doubling time (PSADT)**

PSADT je čas během kterého dojde ke zdvojnásobení koncentrace PSA v séru. Ve srovnání s PSA velocitou je PSADT parametr nezávislý na původní hodnotě PSA.

Patel a kol. (46) zjistili, že se při recidivě tumoru prostaty po radikální prostatektomii buňky tumoru množí exponenciálně. Z toho plyne lineární závislost logaritmu hodnoty PSA na čase. PSADT lze získat výpočtem, při kterém dělíme přirozený logaritmus 2 (tj. 0,693) směrnici přímky získané z grafu lineární závislosti logaritmu PSA na čase. Koch získává přímku závislosti logaritmu PSA na čase lineární regresi (47). V případě, že máme pouze dvě měření sérové hladiny PSA, pak PSA doubling time lze získat ze vzorce:  $PSADT = t \times \ln 2 / \ln(PSA_2/PSA_1)$ , kde  $PSA_1$  je hodnota získaná při prvním měře-

ní,  $PSA_2$  je hodnota získaná při druhém měření a  $t$  je čas mezi oběma měřeními.

Zdá se, že pomocí PSADT lze rozlišit lokální recidivu od metastatického postižení pacientů po radikální prostatektomii, a tak ovlivnit léčbu a zpřesnit předpověď předpokládané délky života. Trapasso a kol. uvádějí, že zatímco při metastatickém postižení pacientů po radikální prostatektomii byla průměrná hodnota PSADT 4,3 měsíce, při lokální recidivě byla hodnota PSADT 11,7 měsíců (48). Podobné výsledky publikoval i Koch a spol. (47).

Pound a kol. navrhli pro PSADT cut-off hodnotu 10 měsíců a uvádějí, že tato hranice nejlépe rozliší lokální recidivu od metastatického onemocnění po radikální prostatektomii. Na základě této hranice vytvořili algoritmus předpovídající pravděpodobnost vzniku metastatického postižení při biochemické relapsu po radikální prostatektomii (49).

Je zřejmé, že PSA doubling time hraje významnou roli při stanovení prognózy u pacientů po radikální prostatektomii.

#### **Budoucnost PSA**

Olsson zavedl do klinické praxe RT-PCR (polymerázová řetězová reakce s použitím reverzní transkriptázy) test pro stanovení PSA pozitivních buněk z periferní krve. RT-PCR zvyšuje přesnost stagingu nádoru na 93 %.

Pokud byla předoperační hodnota sérového PSA vyšší než 10 ng/ml a RT-PCR na PSA pozitivní buňku v periferní krvi negativní, pak 81 % těchto pacientů, kteří podstoupily radikální prostatektomii měli KP skutečně omezený pouze na samotnou žlázu. Naopak pokud bylo u pacientů PSA vyšší než 10 ng/ml a RT-PCR test pozitivní, pak 90 % nemocných mělo pozitivní okraj nebo invazi do semenných váčků popřípadě postižení uzlin. Pokud bylo při biopsii prostaty prokázáno perineurální šíření KP a RT-PCR bylo pozitivní, pak autoři při radikální prostatektomii našli extraprostatické šíření KP ve 100% případech (50).

#### **Závěr**

PSA je nejvýznamnějším nádorovým markerem KP. V klinické praxi je stanovení PSA snadno dostupným vyšetřením, které vede k detekci klinicky signifikantních KP nízkého a tedy potenciálně kurabilního stadia. Ačkoliv není ideálním nádorovým markerem, jeho citlivost výrazně převyšuje ostatní diagnostické vyšetření. Navíc další, od PSA odvozené parametry (PSAD, PSA-TZ, PSAV, věkově specifické PSA, volné PSA, PSADT), mohou významně přispívat k rozlišení mužů s KP a jinými onemocněními prostaty.

#### **Literatura:**

1. Ablin, R. J., Soanes, W. A., Bronson, P., Witebsky, E.: Precipitating antigens of the normal human prostate. *J. Reprod. Fert.*, 22, 1970, 573-574.
2. Ablin, R. J., Bronson, P., Soanes, W. A., Witebsky, E.: Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J. Immunol.*, 104, 1970, 1329-1339.
3. Hara, M., Inorre, T., Fukuyama, T.: Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jap. J. Legal. Med.*, 25, 1971, 322-324.
4. Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., Chu, T. M.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest. Urol.*, 17, 1979, 159-163.
5. Lilja, H., Christensson, A., Dahlen, U. et al.: Prostate-specific antigen in human Serum occurs predominantly in complex with 1-antichymotrypsin. *Clin. Chem.*, 37, 1991, 1618-1625.
6. Vessella, R. L., Lange, P. H.: Issues in the assessment of prostate-specific antigen immunoassays. An update. *Urol. Clin. North. Am.*, 24, 1997, 261-8.
7. Oesterling, J. E., Chan, D. W., Epstein, J. I. et al.: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J. Urol.*, 139, 1988, 766-772.
8. Semjonow, A., Hamm, M., Rathert, P.: Half-life of prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Eur. Urol.*, 21, 1992, 200-205.
9. Riegman, P. H. J., Klaassen, P., van der Korput, J. A. G. M. et al.: Molecular cloning and characterization of novel prostate antigen with cDNA's. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 155, 1988, 181-188.

10. Schaller, J., Akiyama, K., Tsuda, R. et al.: Isolation, characterization and amino-acid sequence of gamma-seminoprotein, a glycoprotein from human seminal plasma. *Eur. J. Biochem.*, 170, 1987, 111-120.
11. Yu, H., Diamandis, E. P.: Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique. *J. Urol.*, 153, 1995, 1004-1008.
12. Abrahamsson, P. A., Lilja, H., Oesterling, J. E.: Molecular forms of percent free prostate-specific antigen. *Urol. Clin. North. Am.*, 24, 1997, 353-365.
13. Semjonow, A., Roth, S., Hamm, M., Rathert, P.: Nontraumatic elevation of prostate specific antigen following cardiac surgery and extracorporeal cardiopulmonary bypass. *J. Urol.*, 155, 1996, 295-296.
14. Oesterling, J. E., Rice, D. C., Glenski, W. J., Bergstralh, E. J.: Effects of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*, 42, 1993, 276-282.
15. Wojno, K. J., Apoorva, R. V., Vessella, R. L. et al.: Determination of the „Reflex range“ and appropriate cutpoints for percent free PSA in 413 men referred for prostatic evaluation using AxSYM system. In: *Advances in Urology. Prostate Controversies: Diagnosis and Management*. Detroit, 1996.
16. Deliveliotis, C., Alivizatos, G., Stavropoulos, N. J. et al.: Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol. Int.*, 53, 1994, 186-190.

17. Polascik, T. J., Oesterling, J. E., Partin, A. W.: Prostate specific antigen: A decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J. Urol.*, 162, 1999, 293-306.
18. Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L. et al.: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 324, 1991, 1156-1161.
19. Labrie, F., Dupont, A., Suburu, R. et al.: Serum prostate-specific antigen as prescreening test for prostate cancer. *J. Urol.*, 147, 1992, 846-852.
20. Schröder, F. H., Krane, R., Rietbergen, J. et al.: The European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC): An update. *Eur. Urol.*, 35, 1999, 539-543.
21. Chodak, G. W.: Concerns regarding screening for prostate cancer. In: *Proceedings 4<sup>th</sup> International Symposium on Recent Advances in Urological Cancer*, eds. Murphy, G., Khoury, S., Chatelain, C., Denis, L., SCI, Paris, 1995 164-168.
22. Pound, C. R., Partin, A. W., Epstein, J. I., Walsh, P. C.: Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. *Urol. Clin. North. Am.*, 24, 1997, 395-406.
23. Huber, P. R., Schmid, H. P., Mattarelli, G. et al.: Serum free prostate specific antigen: Isoenzymes in benign hyperplasia and cancer of the prostate. *Prostate*, 27, 1995, 212-219.
24. Catalona, W. J., Smith, D. S., Wolfert, R. L. et al.: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*, 274, 1995, 1214-1220.
25. Smith, D. S., Catalona, W. J., Keetch, D. W.: Comparison of percent free PSA and PSA density as method to enhance the specificity of PSA screening. *J. Urol.*, 155, 1996, 422A.
26. Catalona, W. J., Partin, A. W., Slawin, K. M. et al.: Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. A prospective multicenter clinical trial. *JAMA*, 279, 1998, 1542-1547.
27. Catalona, W. J., Partin, A. W., Finlay, J. A. et al.: Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/ml and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology*, 54, 1999, 220-224.
28. Oesterling, J. E., Jacobsen, S. J., Klee, G. G. et al.: Free, complexed and total serum prostate-specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J. Urol.*, 154, 1995, 1090-1095.
29. Partin, A. W., Catalona, W. J., Southwick, P. C. et al.: Analysis of percent free prostate-specific antigen for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume and age. *Urology*, 48 suppl.6A, 1996, 55-61.
30. Lukeš, M., Urban, M., Grill, R., Sabra, R.: Zhodnocení vlivu celkového prostatického specifického antigenu, věku a objemu prostaty na poměr volný/celkový prostatický specifický antigen. *Česká urologie*, 2, 1998, 14-17.
31. Yemoto, C. M., Nolley, R., Prestigiacomo, A. S., Stamey, T. A.: Free and total PSA density in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, 155, 1996, 374A.
32. Elgamal, A. A., Cornillie, F. J., van Poppel, H. P. et al.: Free-to-total prostate specific antigen ratio as a single test for detection of significant stage T1c prostate cancer. *J. Urol.*, 156, 1996, 443-444.
33. Carter, H. B., Partin, A. W., Luderer, A. A. et al.: Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology*, 49, 1997, 379-384.
34. Babaian, R. J., Fritsche, H. A., Evans, R. B.: Prostate specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. *J. Clin. Lab. Anal.*, 4, 1990, 135-137.
35. Bates, T. S., Reyard, J. M., Peters, T. J., Gingell, J.C.: Determination of prostate volume with transrectal ultrasound: A study of intraobserver and interobserver variations. *J. Urol.*, 155, 1996, 1299-1300.
36. Seaman, E., Whang, M., Olsson, C. A. et al.: PSA density (PSAD), role in patient evaluation and management. *Urol. Clin. North. Am.*, 20, 1993, 653-663.
37. Catalona, W. J., Richie, J. P., deKernion, J. B. 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.*, 152, 1994, 2031-2036.
38. Cookson, M. S., Floyd, M. K., Ball, T. P. et al.: The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J. Urol.*, 154, 1995, 1070-1073.
39. Djavan, B., Ziotta, A. R., Remzi, M. et al.: Total and transition zone prostate volume and age: How do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology*, 54, 1999, 846-852.
40. Oesterling, J. E., Jacobsen, S. J., Chute, C. G. et al.: Serum prostate-specific antigen in a community based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*, 270, 1993, 860-864.
41. Anderson, J. R., Strickland, D., Corbin, D. et al.: Age-specific reference for serum prostate-specific antigen. *Urology*, 46, 1995, 54-57.
42. Morgan, T. O., Jacobsen, S. J., McCarthy, W. F. et al.: Age-specific reference ranges for serum prostate-specific in black men. *N. Engl. J. Med.*, 335, 1996, 304-310.
43. Oesterling, J. E.: Age-specific reference ranges for serum PSA. In: *Advances in Urology. Prostate Controversies: Diagnosis and Management*. Detroit, 1996.
44. Carter, H. B., Pearson, J. D., Metter, J. et al.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. *JAMA*, 267, 1992, 2215-2220.
45. Carter, H. B., Pearson, J. D.: Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol. Clin. North. Am.*, 24, 1997, 333-338.
46. Patel, A., Dorey, F., Franklin, J., deKernion, J. B.: Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J. Urol.*, 158, 1997, 1441-1445.
47. Koch, M. O., Foster, R. S., Bell, B. et al.: Characterization and predictors of prostate specific antigen progression rates after radical retropubic prostatectomy. *J. Urol.*, 164, 2000, 749-753.
48. Trapasso, J. G., deKernion, J. B., Smith, R. B., Dorey, F.: The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J. Urol.*, 152, 1994, 1821-1825.
49. Pound, C. R., Partin, A. W., Eisenberger, M. A. et al.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 281, 1999, 1591-1597.
50. Olsson, C. A., de Vries, G. M., Buttyan, R., Katz, A. E.: Reverse transcriptase-polymerase chain reaction assays for prostate cancer. *Urol. Clin. North. Am.*, 24, 1997, 367-378.