

ПСА В ДИНАМИКА ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕНА ПРОСТАТНА ХИПЕРПАЗИЯ И ПАЦИЕНТИ, ЛЕКУВАНИ С 5-АЛФА-РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ

Тошо Ганев, Лидия Петкова, Тони Стателов, Николай Евтимов

Клиника по урология, МБАЛ „Света Анна”, Медицински университет – Варна

PSA DYNAMICS IN PATIENTS WITH BPH AND PATIENTS TREATED WITH 5-ALPHA REDUCTASE INHIBITORS

Tosho Ganey, Lidiya Petkova, Tony Statelov, Nikolay Evtimov

*Clinic Of Urology, MBAL “St. Anna” – Varna,
Medical University “Prof. Paraskev Stoyanov” – Varna*

РЕЗЮМЕ

Серумният ПСА дава информация за бъдещо нарастване обема на простатата, влошаване на симптомите и безпокойството на пациента, сексуална дисфункция, влошаване на уринарния дебит, риск от ОЗУ и ДПХ-хирургия. По-високите нива на ПСА предсказват по-висок риск от бърза прогресия. Доказана е силна корелационна връзка между простатен обем, възраст и ПСА. Данните са взети от проучване, в което са включени 4627 пациенти с ДПХ (Roehrborn, et al. 1999). Резултатите от проучванията показват, че стойностите на ПСА повишават своята чувствителност и специфичност. Кривата на стойностите на ПСА за детекция на простатен карцином са по-високи при мъже, получаващи дутастерид, сравнени с плацебо групата. След шест-месечно лечение с 5АРИ се редуцира нивото на серумния ПСА с около 50%.

Ключови думи: ПСА, ДПХ, лечение с дутастерид.

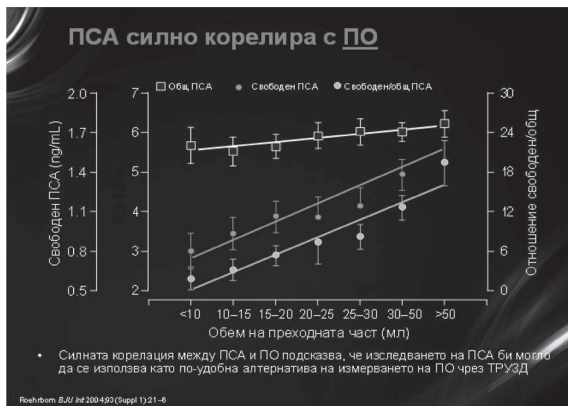
ABSTRACT

Serum PSA gives information about the future increase of prostate volume, deterioration of symptoms and patient's anxiety, sexual dysfunction, deterioration of urinary flow and risk of urinary retention and prostate surgery. Higher PSA strongly indicates higher risk of future BPH progression. Strong correlation is proven between prostate volume „age and PSA-data are from study including 4627 patients with BPH(Roehrborn et al.1999). The results of the studies show that with the increase of PSA-value, increases its sensitivity and specificity. The Curve of PSA for detecting prostate cancer is higher in men receiving dutasteride compared with placebo-group. After 6-months of treatment with 5-alpha reductase inhibitors the value of serum PSA decreases with about 50%.

Keywords: PSA, BPH, treatment with Dutasteride

УВОД

Серумният простатоспецифичен антиген (ПСА) улеснява оценката на мъжете с ДПХ на настоящия обем на простатата. Обемът на простатата е мощен предиктор за естествения ход на ДПХ и за отговора към някои медикаментозни терапии. Серумният ПСА дава възможност за клинично значимо разграничаване между простатата > 30 мл и простатата > 40 мл. оценката на риска от ДПХ прогресия. Серумният ПСА дава информация за бъдещо нарастване обема на простатата, влошаване на симптомите и безпокойството на пациента, сексуална дисфункция, влошаване на уринарния дебит, риск от ОЗУ и ДПХ-хирургия. По-високите нива на ПСА предсказват по-висок риск от бърза прогресия. Доказана е силна корелационна връзка между простатен обем, възраст и ПСА. Данните са взети от проучване, в което са включени 4627 пациенти с ДПХ (Roehrborn, et al. 1999). Те показват силно корелационно линейно покачване на ПСА и простатен обем с възрастта.



Фиг. 1. Корелация на простатен обем и PSA

ОБСЪЖДАНЕ

Анализът на това проучване установи, че петдесетгодишни мъже са с обем под 30ml при ПСА под 1,3ng/ml; шестдесетгодишните – с обем под 30ml при ПСА под 1,5 ng/ml; седемдесетгодишните – с обем 30ml при ПСА под 1,7ng/ml. ПСА е ефективен прогностичен фактор по отношение на прогресията на ДПХ. Няколко метаанализа на три дългогодишни двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания демонстрират, че коригирани спрямо възрастта нива на ПСА предсказват ПО>40мл със 70% специфичност и 65-70% чувствителност (Roehrborn, et al. 1999; Mochtar, et al. 2003; Stamey, et al. 2004).

Идентифицирането на стойност на ПСА, над която рискът от прогресиране на ДПХ нараства,

би могло да помогне на лекарите да лекуват рискови пациенти.

Дългосрочните клинични проучвания са идентифицирали следните прагови стойности за ПСА, сочещи увеличен риск от влошаване на симптомите:

- PLESS: ПСА ≥ 1.4 нг/мл (Andriole G, et al. 1998)
- MTOPS: ПСА ≥ 1.6 нг/мл (Thompson I, et al. 2003)
- комбиниран анализ от три проучвания извън САЩ: ПСА ≥ 1.4 нг/мл (Etzioni R, et al. 2005).

Серумните нива на ПСА могат да бъдат използвани за идентифициране на мъже с уголемена простата

- Демонстрирано е, че коригирани спрямо възрастта нива на ПСА предсказват ПО >40 мл със 70% специфичност и 65-70% чувствителност¹

Възраст (години)	Стойност на ПСА (ng/mL)
50-59	>1.6
60-69	>2.0
≥ 70	>2.3

¹Нива на ПСА, предсказващи ПО >40 mL с 70% специфичност и 65-70% чувствителност

- Също така съществува изобилие от доказателства, че ПСА е ефективен предсказващ фактор по отношение на прогресирането на ДПХ^{2,3,4}

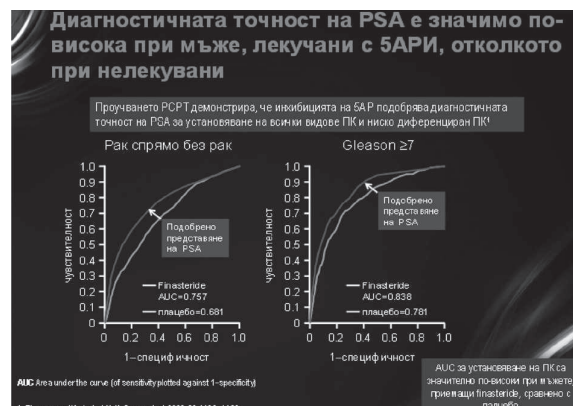
Roehrborn et al. Urology 1999;53:581-9
Stamey et al. J Urol 2004;172:1207-301
Barbush et al. BJU Int 2004;93 Suppl 1:27-0
Cianfrani et al. J Urol 2006;175:1422-6

Фиг. 2. Идентификация на мъже с уголемена простата според възраст и PSA

Един преглед на тези проучвания заключи, че трябва да се използва праг на ПСА от ≥ 1.5 нг/мл, с цел да се идентифицират пациентите с риск от прогресиране на ДПХ⁴

Също така бе препоръчано 5 АРИ да се разглеждат като лечение от първа линия при мъже с ПО ≥ 30 мл и/или ПСА ≥ 1.5 нг/мл и с алфа-блокери под тези нива.

REDUCE: лечението с dutasteride увеличава диагностичната точност на PSA за установяване на ниско диференциран ПК.



Фиг. 3. Диагностичната точност на PSA е значимо по-висока при мъже, лекувани с 5ARI, отколкото при нелекувани

Лечението с финастерид и дутастерид намалява нивата на ПСА чрез потискането на превръщането на тестостерона в дихидротестостерон, който е активната субстанция, стимулираща синтеза на простатната клетка. Поради тази причина има сериозен дебат как да се интерпретират стойностите на ПСА при тези мъже. Как редукцията на ПСА променя ползата като маркер за настоящ или предстоящ простатен карцином?

Резултатите от проучванията показват, че стойностите на ПСА повишават своята чувствителност и специфичност. Кривата на стойностите на ПСА за детекция на простатен карцином са по-високи при мъже, получаващи дутастерид, сравнени с плацебо групата.

След шестмесечно лечение с 5АРИ се редуцира нивото на серумния ПСА с около 50%.

„Правилото за удвояване“ бе създадено като начин да се вземе предвид това намаление и да се запази ползата от ПСА като тест за ПК при мъже, приемащи 5АРИ. Според това правило, за да се оцени рискът от ПК при мъже, приемащи 5АРИ, измерената стойност на ПСА трябва да се умножи по две (Andriole G, et al. 2006). Това правило бе използвано и в проучването PCPT. Обаче поради продължаващата редукция на ПСА с времето:

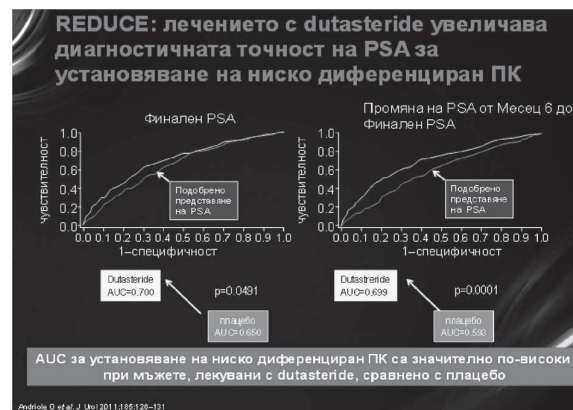
- до края на година 3 то беше променено на $\underline{x} 2.3$ (Thompson I, et al. 2003);
- предполага се, че до 7 години правилото ще трябва да бъде $\underline{x} 2.5$ (Etzioni R, et al. 2005).

Продължаваща редукция на ПСА след 2-та година бе наблюдавана и при мъжете, приемащи dutasteride (REDUCE).

REDUCE: при повечето мъже на dutasteride намалението на PSA продължава и след месец 6.

ИЗВОДИ

- Степен на намалението на PSA през първите 6 месеца не предсказва диагноза простатен карцином (Andriole G, et al. 1998).
- Пациентите трябва да имат нова изходна стойност на PSA, установена след 6-месечно лечение с dutasteride (Thompson I, et al. 2003).
- Всяко потвърдено повишаване от най-ниското ниво на PSA по време на лечението с dutasteride може да е сигнал за наличие на карцином на простата (особено високостепенен карцином) и трябва внимателно да бъде оценено (Thompson I, et al. 2003).
- Лечението с dutasteride не пречи на използването на PSA като инструмент за устано-



Фиг. 4. Лечението с дутастериди увеличава диагностичната стойност на PSA за установяване на ниско диференциран ПК

вяване на простатен карцином след установяването на нова стойност.

Въз основа на данните от REDUCE беше добавена следната допълнителна информация в КХП по отношение на ПСА и установяването на простатен карцином:

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

- При интерпретирането на стойността на PSA за пациент, който приема дутастерид, за сравнение трябва да се потърсят предидни стойности на PSA.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1999;53(3):581-9.
2. Roehrborn CG. The potential of serum prostate-specific antigen as a predictor of clinical response in patients with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2004;93 Suppl 1:21-6.
3. Andriole G, et al. *Urology*. 1998;52:195-202.
4. Andriole G, et al. *J Urol*, 2006;175:1657.
5. Thompson I, et al. *N Engl J Med*. 2003;349:215-24.
6. Etzioni R, et al. *J Urol*. 2005;174:877-81.
7. Bosch JL, Bohnen AM, Groeneveld FP. Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen study. *Eur Urol*. 2004;46(6):753-9.

8. Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, et al. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. *J Urol.* 1999;161(4):1174-9.
9. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1999;53(3):581-9.
10. Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia.
11. PROSCAR long-term efficacy and safety study. *J Urol,* 2000;163(1):13-20.
12. Roehrborn CG. The potential of serum prostate-specific antigen as a predictor of clinical response in patients with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2004;93 Suppl 1:21-6.
13. Wright EJ, Fang J, Metter EJ, et al. Prostate specific antigen predicts the long-term risk of prostate enlargement: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol.* 2002;167(6):2484-7.
14. Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, et al. MTOPS Research Group. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol.* 2006;175(4):1422-6.
15. Mochtar CA, Kiemeny LA, van Riemsdijk MM, et al. Prostate-specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2003;44(6):695-700.
16. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1999;53(3):581-9.
17. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol.* 2004;172:1297-301.
18. Bartsch G, Fitzpatrick JM, Schalken JA, et al. Consensus statement: the role of prostate-specific antigen in managing the patient with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2004;93 Suppl 1:27-9.
19. Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, et al. MTOPS RESEARCH Group. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol.* 2006;175(4):1422-6.
20. Marberger MJ, Andersen JT, Nickel JC, et al. Prostate volume and serum prostate-specific antigen as predictors of acute urinary retention. Combined experience from three large multinational placebo-controlled trials. *EurUrol.* 2000;38(5):563-8.
21. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology.* 1999;54(4):662-9.

Адрес за кореспонденция:

доц. Тошо Ганев
Клиника по урология, МБАЛ „Света Анна”
9000 Варна
бул. “Цар Освободител” 100
тел: 052 821 422
e-mail: dr_ganev@abv.bg