

ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕН АНТИГЕН (PSA): МЯСТО В СЪВРЕМЕННАТА ДИАГНОСТИКА И СКРИНИРАНЕ НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Лидия Петкова, Тошо Ганев, Тони Стателов, Николай Евтимов

МУ-Варна, Клиника по урология при МБАЛ "Света Анна"

PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA): ITS ROLE IN DIAGNOSIS AND SCREENING OF PROSTATE CANCER

Lidiya Petkova, Tosho Ganey, Toni Statelov, Nikolay Evtimov

MU-Varna, Clinic of Urology, MBAL "St. Anna"

РЕЗЮМЕ

PSA е революция в диагнозата и мениджмънта на КП. Диагностичен, клиничен и прогностичен параметър. Служи за диференциална диагноза на ДПХ и ПК (американската урологична асоциация).

След изолирането му в серума през 1987 г. PSA се използва широко в клиничната практика за диагноза, стадиране и контрол на лечението при карцином на простатата. Ползата от рутинния скрининг на PSA е потвърдена в проучването ERSPC (Университет Еразмус, Ротердам) – 21% редукция на смъртността от КП при редовен скрининг и 11-годишно проследяване. Проучването включва 182 160 мъже на възраст 50-74 години от 8 държави. Смъртността е 0,10/1000, докато в рандомизираната група тя е 1,07/1000; карцином е открит в 9,6% срещу 6%.

Ключови думи: PSA, диагноза, скрининг, прогноза

ABSTRACT

PSA revolutionized diagnosis and management of prostate cancer. PSA is diagnostic, clinical and prognostic parameter. It serves for differential diagnosis between BPH and PC (American Urological Association), staging and control of treatment. The value of routine screening is confirmed by the ERSPC study of Erasmus University-Rotterdam - 21% reduction of mortality of PC by regular screening and 11-years follow up. The study includes 182 160 men, 50-74 aged, from 8 countries. Mortality is 0.10/1000, whereas in the controlled group is 1.07/1000, PC is detected in 9.6% against 6% in the controlled group.

Keywords: PSA, Prostate cancer (PC), diagnosis, screening, prognosis

УВОД

Простатният карцином е най-честата злокачествена болест на органите на пикочоотделителната система и втори по честота след карцинома на кожата при мъжете. Годишно в Европа се регистрират около 190 000 новооткрити случая и повече от 50 000 са починали от простатен карцином. В Америка 300 000 се регистрират годишно, от които 40 000 загиват от онкологичното заболяване. В България са регистрирани 20 857 бо-

лни през 2009 г., а през последната година новооткритите са 3 345 случая. Като причина за онкологична смъртност ПК е на второ място след белодробния карцином.

Въпреки увеличаващия се брой на регистрирани и новооткрити случаи тенденцията е за намаляване на смъртността, както в САЩ, така и в Европа – 3,8%. Според СЗО само България, Румъния и Русия правят изключение в тази тен-

денция. По последни данни, у нас смъртността от ПК е 10,17 на 100 000 мъже.

ОБСЪЖДАНЕ

Catalona през 1994 г. дефинира понятието туморен маркер: Идеалният маркер трябва да диференцира физиологичните от патологичните отклонения в нивата на протеините и да отличава доброкачествен от злокачествен тумор. Туморният маркер трябва да е с висока чувствителност и специфичност, да е стандартизиран, да се извършва с прост метод на изследване и с ниска стойност. Множеството генетични лезии на епителните клетки, които характеризират развиващ се карцином в простатната жлеза, за свързани със синтеза на различни протеини, които могат да бъдат полезни като биохимичен маркер. Такъв маркер е простатоспецифичният антиген (PSA). През 70-те години на XX век, Alburn et. al. го откриват в семенната течност. Sansabangh (1978 г.) – изолира го в пречистен вид. 1977 г. Wamo et. al. доказват, че протеинът има простатен произход.

След изолирането му в серума през 1987 г. PSA се използва широко в клиничната практика за диагноза, стадиране и контрол на лечението при карцином на простатата. Каликреиноподобна протеаза, която се отделя от епителните клетки на простатната жлеза, попада в кръвообращението, което дава възможност за идентифициране на PSA в серума. PSA е органоспецифичен, но не и специфичен за болестта. PSA се увеличава при развитие на ПК, корелира със степента на злокачественост, стадий, хормонална резистентност и преживяемост. Lerog et.al. – 1g простатна тъкан при ДПХ секретира 0,35 ng/ml, при карцином нараства 10 пъти – 3,5 ng/ml.

Фактори, променящи PSA.

Фармакологични – инхибитори на 5-алфа редуктазата, LHRH – аналози, антиандрогени. Заболявания на простатата – простатит, ДПХ, ретенция на урината. Манипулации – ДРИ, би-

Табл. 1. Нива на PSA и вероятност от наличие на карцином на простата

PSA ng/ml	РПЖ %	Вероятност за оценка по Gleason > 7
0 – 0,5	6.6	0.8 %
0.6 – 1	10.1	1.0 %
1.1 – 2	17.0	2.0 %
2.1 – 3	23.9	4.6 %
3.1 – 4	26.9	6.7 %

Ниво на доказателственост 2a

опсия на простатата, катетеризации. Съществуват множество методи за изследване на PSA, но международни стандарти няма. Нивото на PSA е динамичен показател, нарастването му във времето сочи по-голяма вероятност за развитие на ПК.

Показатели, повишаващи специфичността на PSA:

- плътност на PSA;
- плътност на PSA в преходната зона;
- молекулярна PSA;
- възраст.

(Не се прилагат както и изоформите на PSA в рутинната практика.)

PSA е революция в диагнозата и мениджмънта на КП.

Диагностичен, клиничен и прогностичен параметър. Служи за диференциална диагноза на ДПХ и ПК (Американската урологична асоциация).

В серума PSA се намира в две форми: свободна и свързана. Свободна – приблизително 10%, 90% свързана с алфа-1-антихимотрипсин. При ПК – общо повишени нива на маркера при намаляване на свободния PSA.

Скорост на нарастване на PSA (PSAv) и време на удвояване (PSAdt).

PSAv – абсолютно годишно нарастване на серумния PSA в ng/ml/год. PSAdt – относително променяща се във времето величина; месеци, необходими за удвояване на серумния PSA (напр. 2 ng/ml → 4 ng/ml и т.н.) PSAv и PSAdt – служат като добър прогностичен маркер за лечение на пациенти с ПК, но имат ограничена диагностична стойност. Използват се стандартизирани on-line калкулатори за стратифициране на PSAdt между 1,7 и 15 месеца (средно 6,3 месеца).

Препоръчителен интервал за проследяване на PSAdt е три месеца.

Маркер PSA – 3

Изследва се в седимента на урината след масаж на простатата, представлява некодирана мРНК. Предимство – по-голяма чувствителност и специфичност, не зависи от обема на простатата или съпътстващ простатит.

- PSA < 2 ng/ml проследяване на 2 години.
- Изходно изследване на PSA на възраст 40 години.
- Простатна биопсия, когато PSA нараства > 0,5 ng/ml при 3 изследвания в годината (Heidenroich et.al., 2012).
- При промени от ДРИ със съмнение за ПК – извършване на TRUS + биопсия.

Табл. 2. PSA и риск от развитие на ПК

PSA и риск от развитие на ПК	
< 2 ng/ml	4%
2,1 – 3 ng/ml	27 %
3,1 – 4 ng/ml	36 %

(Carter et al., 1997)

- При нормална находка от ДРИ и PSA над нормата – определяне на свободен PSA, стойности < 15% – TRUS + биопсия; при стойности > 15% – повторно изследване след 6 месеца.
- При нормална находка от ДРИ и нормален PSA – лечение за ДПХ.
- Скрининг на ПК – PSA.
- Ползата от рутинния скрининг на КП е потвърдена в проучването ERSPC (Университет Еразмус, Ротердам) – 21% редукция на смъртността от КП при редовен скрининг и 11-годишно проследяване.

Проучването включва 182 160 мъже на възраст 50-74 години от 8 държави. Смъртността е 0,10/1000, докато в рандомизираната група тя е 1,07/1000; карцином е открит в 9,6% срещу 6%.

ИЗВОДИ

Въпреки противоречивите резултати:

- изследване на PSA при здрави мъже на 2 години се счита за компонент на богатата клинична практика;
- PSA да не се прилага рутинно при здрави мъже – недоказано намаляване на смъртността, увеличаване на ненужните изследвания и интервенции;
- AUA залага на скрининга с PSA и снижи възрастта за начално изследване с PSA на 40 години;
- европейските проучвания не го препоръчват, недостатъчни данни за съотношението полза/риск;
- експертите са единодушни, че резултатите от скрининга с PSA не трябва да се интерпретират самостоятелно, а заедно с клиничната информация – общо състояние, фамилна анамнеза, възраст, налични съпътстващи заболявания, физикален преглед и скорост на покачване на PSA;
- за оценка на риска от прогресия и смъртност от ПК се препоръчва 3-месечно проследяване на показателите PSA_v и PSA_d;

- за диференциране на ПК от ДПХ при стойности на PSA 4-10 ng/ml се препоръчва изследване на съотношението свободен/общ PSA – при резултат < 0,10 се препоръчва простатна биопсия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stamey TA, et al. Prostate – specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med. 1987;317(15):909-16.
2. Semjonow A, et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretations of prostate-specific antigen values. Prostate Suppl. 1996;7:3-16.
3. Thompson IM, 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):2239-46.
4. Carter HB, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA. 1992;267(16):2215-20.
5. Schmid H-P, et al. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate –specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. Cancer. 1993;71(6):2031-40.
6. Arlen PM, et al. Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. J Urol. 2008;179(6):2181-5.
7. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate –specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. Eur Urol. 2008;54(5):976-7.
8. Ramirez ML, et al. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. Eur Urol. 2008;54(2):291-300.
9. O'Brien MF, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. J Clin oncol. 2009;(22):3591-7.
10. Vickers AJ, et al. Systematic review of pretreatment prostate –specific antigen

- velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. J Clin Oncol. 2009;27(3):398-403.
11. Hessels D, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. Eur Urol. 2003;44:8-15.
 12. Nacanishi H, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume ;implications in selecting candidates for active surveillance. J Urol. 2008;179(5):1804-9.
 13. Hessels D, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinic-pathological characteristics of prostate cancer. Prostate. 2010;70(1):10-6.
 14. Shappell SB. Clinical utility of prostate carcinoma molecular diagnostic tests. Rev Urol. 2008;10(1):44-69.
 15. Tomlins SA, et al. Recurrent Fusion of TMPRSS2 and ETS Transcription Factor Genes in Prostate Cancer. Science. 2005;310(5748):644-8.

Адрес за кореспонденция:
Лидия Петкова
МБАЛ „Св. Анна“
Клиника по урология
бул. „Цар Освободител“ №100
България, Варна
тел.: 052 821 422