

# PROSTATICKÝ SPECIFICKÝ ANTIGEN (PSA) – SITUACE V ROCE 2007

Ivan Kolombo<sup>1</sup>, Martina Poršová<sup>2</sup>, Iva Zemanová<sup>3</sup>, Miloš Horecký<sup>4</sup>, Petra Antonová<sup>4</sup>, Tomáš Vlášek<sup>5</sup>, Jaroslav Porš<sup>6</sup>, Jiří Poněšický<sup>1</sup>, Milan Bartůněk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centrum robotické chirurgie a urologie Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>2</sup> Urologické oddělení Nemocnice, Mladá Boleslav

<sup>3</sup> Patologicko-anatomické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>4</sup> Patologicko-anatomické oddělení Nemocnice, Turnov

<sup>5</sup> Onkologická poradna Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>6</sup> Urologická poradna Nemocnice, Turnov

Nádorové markery mají významnou úlohu v diagnostice a při sledování aktivity onkologických onemocnění. Od počátku 80. let je k dispozici relativně velmi spolehlivý marker karcinomu prostaty v podobě prostatického specifického antigenu (PSA). Autoři v článku podávají přehled současné situace kolem PSA a jeho významu a limitů pro detekci a sledování aktivity karcinomu prostaty. Diskutovány jsou nové trendy (multiplikovaná biopsie prostaty) a nové onkomarkery (PCA3 test nebo EPCA-2 test) pro karcinom prostaty.

**Klíčová slova:** prostatický specifický antigen, karcinom prostaty, biopsie prostaty, onkomarkery, PCA3 test, EPCA-2 test.

## PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA) – SITUATION IN THE YEAR 2007

Tumour markers are important in the diagnosis and in monitoring the activity of oncological diseases. Urologists worldwide have since the beginning of the 80 – quite reliable marker of prostate carcinoma available in the form of prostate specific antigen (PSA). Presently is a PSA serum level considered as quite reliable marker of an early stage of disease, which has the best chance for cure. Authors give in the article an overview of the current situation about PSA and of their importance and limitations for the detection and monitoring the activity of prostate carcinoma. New trends in diagnosis (prostate biopsy) and in tumour markers (PCA3 test or EPCA-2 test) for prostate cancer are also discussed.

**Key words:** prostate specific antigen (PSA), prostate cancer, prostate biopsy, tumour markers, PCA3 test, EPCA-2 test.

Onkologie, 2008; 2(1): 39–43

### Úvod

Prostatický specifický antigen (PSA) byl od 80. let minulého století klinicky nejvýznamnějším nádorovým markerem karcinomu prostaty a stal se pilířem časně diagnostiky karcinomu prostaty (2, 4, 5, 10, 14, 16). Do klinické praxe byl zaveden v USA, kdy rozhodujícím momentem bylo purifikování a charakterizování PSA na gelové elektroforéze Wangem a kol. v roce 1979. V průběhu let přibývaly klinické zkušenosti, které odhalovaly možnosti i nedostatky tohoto nádorového markeru (31). Rovněž v České republice je již tento test rutinně dostupný více než 15 let. Přestože o PSA byly napsány celé knihy, panuje i v dnešní době mezi laickou i odbornou veřejností řada nepřesných informací a mýtů. V současnosti se v literatuře můžeme také setkat s úvahami, že období PSA končí. Důvodů pro tyto diskuse je více. Problémem při detekci karcinomu prostaty je především relativně nízká specifita PSA ke karcinomu prostaty při hodnotách do 10 ng/ml. Rovněž sledování efektu léčby karcinomu prostaty pouze PSA testem má řadu úskalí. V dnešní době se stále ještě na jedné straně setkáváme až s nekritickou důvěrou ve výpovědní hodnotu tohoto vyšetření a s názorem, že pokud hodnota PSA nedosáhla 4 ng/ml, nemůže se jednat o karcinom a není zohledněn

například abnormální palpační nález při per rektum vyšetření. I v poslední době jsme se opakovaně setkali s případy, kdy nemocní byli na jiném pracovišti sledováni (včetně odběrů PSA) a léčeni pro prostatické obtíže (medikamentózní terapie alfablokátory), ale biopsie prostaty nebyla provedena ani při abnormálním palpačním nálezu na prostatě. Nemocní se dostavili na naše pracoviště s močovou retencí, kdy kromě zavedení močového katétru byla doplněna biopsie prostaty pro palpační nález značně tuhé prostatické žlázy. Biopsie byl opakovaně potvrzen špatně diferencovaný karcinom prakticky v celém rozsahu prostaty (obrázky 1 a 2). Právě u špatně diferencovaných karcinomů pro ztrátu exprese PSA nemusí docházet k elevaci hodnot PSA.

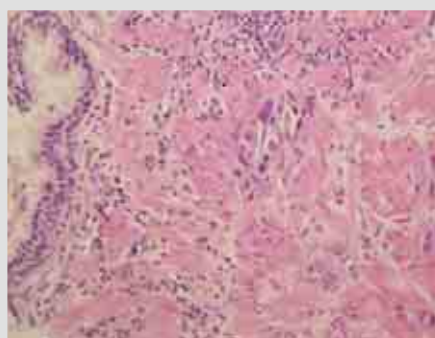
Ještě horší je druhý extrém, kdy řada nemocných je odhalována až s velmi pokročilým karcinomem prostaty (18, 19), protože přes řadu provedených zdravotnických kontrol nebyl PSA test proveden vůbec. Pozdní diagnostika a nedostatečně agresivně vedená léčba karcinomu prostaty u našich nemocných je zřejmě příčinou, proč je v ČR situace horší v porovnání se situací v jiných zemích, kde takzvaný index mortality/incidence (%) je právě u nás jedním z nehorších (graf 1). Jedním z nejdůležitějších faktorů této kritické situace je skutečnost,

že stále značná část případů karcinomu prostaty v České republice je odhalena až v pokročilém stadiu onemocnění.

### PSA – charakteristika a současný stav

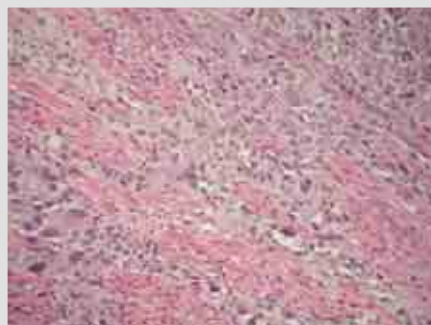
Prostatický specifický antigen je humánní kalikrein 3 (hK3), glykoprotein o molekulové hmotnosti 33 kD s aktivitou neutrální serinové proteázy. Jeho molekulu tvoří 237 aminokyselin a jeden uhlovodíkový řetězec navázaný na aminoskupinu kyseliny asparagové. PSA obsahuje několik izoform, izoelektrický bod leží mezi 6,8–7,2. V séru existuje PSA ve 2 formách – volný a vázaný s alfa-1-antichymotrypsinem nebo s alfa-2-makroglobulinem. Laboratorně stanovitelný je PSA vázaný na alfa-1-antichymotrypsin (cca 50–90% stanovitelného PSA) a volný PSA (fPSA – cca 5–50% stanovitelného PSA). Komplex PSA s alfa-2-makroglobulinem tvoří nedetekovatelnou složku. Sérový poločas celkového PSA je 1,9–3,2 dny, poločas volného PSA necelé 2 hodiny. 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

**Obrázek 1.** Nález z biopsie prostaty provedené u nemocného pro abnormální palpační nález značně tuhé prostatické žlázy s normálními hodnotami PSA 0,71 ng/ml



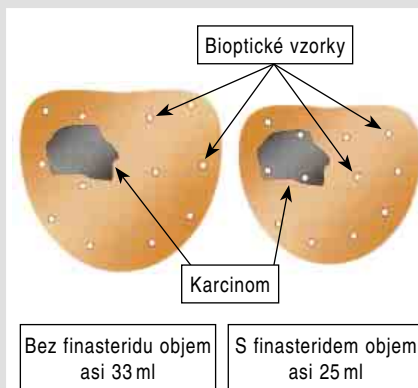
Barvení hematoxylin-eosin, zvětšení 100× (vlevo okrajově zachycena nenádorová prostatická žláзка, vpravo čepy málo diferencovaného karcinomu). Histologicky byly prakticky všechny punkční válečky infiltrovány solidními čepy málo diferencovaného karcinomu s výraznými jadernými atypii a hyperchromázií, ložiskově patrná disociace nádorových elementů. V okrajově zachycené prostatické tkáni těžký chronický hnisavý zánět. (zánět pravděpodobně nevedl ke zvýšení PSA, protože prostatická tkáň byla prakticky nahrazena nádorovou tkání a tedy objem tkáně schopné uvolnit PSA byl velmi malý).

**Obrázek 2.** Nález z biopsie prostaty provedené u dalšího nemocného pro abnormální palpační nález značně tuhé prostatické žlázy s normálními hodnotami PSA 2,04 ng/ml



Disociovaný karcinom Gleason skóre IV + V, pleomorfni buňky, mitotické figury (barvení hematoxylin-eosin HE, zvětšení 600×). Prakticky všechny vyšetřované částice jsou infiltrovány strukturami níže diferencovaného až anaplastického karcinomu, který vytváří různé rozsáhlé solidní partie a současně dochází k disociaci nádorových elementů do okolí. Zřetelná je pleomorfie nádorových buněk a výrazná mitotická aktivita, regionální nekrózy a prokrvácení. Místy vykazují nádorové struktury znaky epidermoidní diferenciace, ložiskově s rudimentární keratinizací. Méně často jsou zastoupeny i partie s náznakem uroteliální diferenciace nádorových buněk.

**Obrázek 3.** Efekt aplikace finasteridu vede ke zmenšení celkového objemu prostaty, a tím ke zlepšení možnosti zachytit karcinom prostaty při jehlové biopsii prostaty



Z obrázku je dobře patrné, že při stejné velikosti ložiska karcinomu prostaty (okres šedé barvy odpovídající tumoru s objemem přibližně 1 ml) a při stejném počtu provedených odběrů vzorků (odběr standardních 12 vzorků) při jehlové biopsii prostaty v obou případech může vést ke zcela odlišnému výsledku pokud pacient nedostával finasterid a prostata byla velikosti 33 ml (obrázek prostaty vlevo). Pokud dostával nemocný finasterid, dochází k redukci objemu prostaty přibližně o 25 %, tedy z původních 33 ml na 25 ml (obrázek prostaty vpravo). V původně větší prostatě všech 12 vzorků stejně velký nádor minul, zatímco při zmenšení prostaty díky finasteridu se již do stejné velikosti nádoru tretily celkem 3 z 12 odebraných a stejně zacilených jehlových biopsií. Při matematickém porovnání takto zlepšené detekce karcinomu prostaty o 20 % ve zmenšeném objemu prostaty toto odpovídá také navýšení výskytu Gleason grade 7–10 v rameni s finasteridem v PCPT studii. Upraveno podle (3)

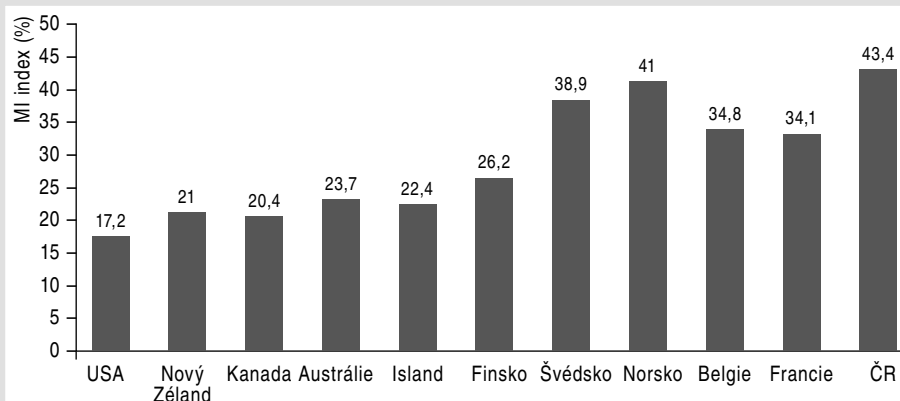
strukturou PSA. Tvorba PSA a hK2 je androgenně dependentní a omezená na prostatickou tkáň, i když nízké koncentrace byly rovněž detekovány v některých jiných tkáních a například bylo PSA zjišťováno v séru asi u 10 % žen s karcinomem ledviny. Tato pozitivita na PSA je pravděpodobně dána tím, že gen kódující tento marker má část sekvence nukleotidu společnou s geny, které kódují další proteiny kalikrelinové povahy u lidí.

Fyziologickou funkcí PSA je zkapalnění spermatu. Po ejakulaci se tekutina (vlivem sekretu ze semenných váčků) koaguluje, což má za cíl, aby se co nejdéle udržela ve vagíně, a poté je postupně znovu degradována proteolytickým enzymem produkováným prostatou – tedy právě prostatickým specifickým antigenem. 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 lumenem a kapilární krví zahrnující prostatickou bazální membránu, stroma, kapilární bazální membránu a kapilární endoteliální buňku. Zvýšené sérové hodnoty PSA mohou kromě karcinomu prostaty být způsobeny zánětem, instrumentálním vyšetřením v oblasti prostaty a také mohou být vyšší při velkém objemu prostatické žlázy, kdy je také větší objem žlázek, a tedy i styčná plocha mezi lumenem žlázek a krevním řečištěm. Vzhledem k tomu, že prostata

má svou glandulární a stromatální komponentu, je právě hodnota PSA větší než 1,4 ng/ml spojená s větším objemem glandulární komponenty. Tito nemocní mají při dlouhodobém sledování vyšší riziko močové retence a následné operace. Bylo prokázáno, že u těchto nemocných má kombináční léčba (kromě alfablokátoru také finasterid) signifikantně lepší výsledky než monoterapie. Finasterid je v kombináční léčbě u prostat velikosti nad 25 ml a při hodnotě PSA větší než 1,4 ng/ml potenciálně přínosný z několika důvodů. Jednak je to vlastní snížení rizika rozvoje karcinomu prostaty v rámci chemoprevenčního účinku, jednak zmenšení objemu prostaty může přispět k vyšší výtěžnosti biopsie prostaty (obrázek 3).

**Graf 1.** Karcinom prostaty: index mortalita/incidence (%), WHO 2000 (podle: Cancer incidence, Mortality and Prevalence World-wide, WHO-IARC: Globocan 2000) – potvrzuje vzhledem k četnosti výskytu jednu z relativně nejvyšších hodnot úmrtní na karcinom prostaty právě v České republice



## PSA a časná diagnostika karcinomu prostaty

Zkušenosti z USA ukazují, jak používání testu PSA přispělo ke změně osudu nemocných postižených karcinomem prostaty. Po zavedení testu PSA do diagnostiky karcinomu prostaty v USA koncem 80. let prudce narostl počet detekovaných karcinomů prostaty – v letech 1988–1992 představoval nárůst 83 %. Nebylo to způsobeno náhlou epidemií karcinomu prostaty, počet mužů s KP byl stejný, pou-

**Tabulka 1. Předpověď rizika pro karcinom prostaty na základě zjištěné hodnoty PSA dle údajů EAU Guidelines (European Association of Urology)**

| PSA (ng/ml) | PPV pro karcinom prostaty |
|-------------|---------------------------|
| 0–1         | 2,8–5 %                   |
| 1–2,5       | 10,5–14 %                 |
| 2,5–4       | 22–30 %                   |
| 4–10        | 41 %                      |
| > 10        | 69 %                      |

PPV = pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value)

PSA = prostatický specifický antigen

Riziko karcinomu prostaty se zvyšuje s narůstající hodnotou PSA, jak ukazují oficiální materiály European Association of Urology Guidelines (4). Z tohoto důvodu dnes řada urologických pracovišť doporučuje provést transrektální ultrasonografii (TRUS) prostaty a jehlovou biopsii u mladších nemocných většinou již při hodnotách PSA větších než 2,5 ng/ml. Výskyt karcinomu prostaty se v pásmu hladin PSA 2,5–4 ng/ml týká asi ¼ případů.

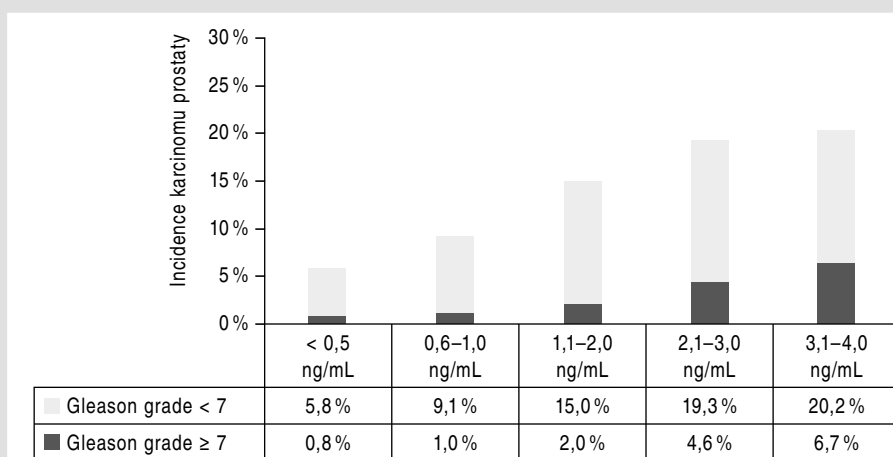
ze jsme poprvé byli schopni ho detekovat dříve nežli u mužů, kteří již měli manifestní příznaky onemocnění. Po tomto prudkém vzestupu počet nově diagnostikovaných případů trvale klesal a nyní je počet nově detekovaných případů za rok jen o něco vyšší, než tomu bylo v době před zavedením testu PSA (obdobný vývoj byl s karcinomem mamky po zavedení mamografie).

Pro časnou diagnostiku karcinomu prostaty, která se obvykle týká mužů v dobrém celkovém stavu ve věku do 70 let, je proto doporučováno vyšetřovat hladinu **PSA krevním testem** u mužů od 45. roku života. Pro rizikové případy, jako je například podezření na familiární karcinom prostaty, se doporučuje začít s vyšetřováním PSA již po 40. roce věku, nebo u symptomatických případů bez ohledu na věk. Narůstající hladiny PSA jsou obecně spojeny se zvyšujícím se rizikem výskytu karcinomu prostaty – jak ukazuje tabulka 1 z oficiálního dokumentu Evropské urologické společnosti (*European Association of Urology Guidelines*).

Se zvyšující se hladinou PSA také narůstá procento zachytu agresivních high-grade karcinomů (graf 2).

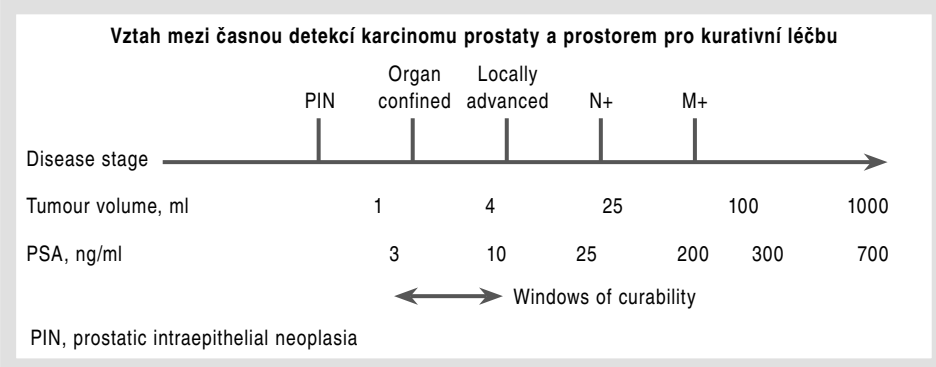
Podobně jako u jiných nádorových onemocnění platí také pro karcinom prostaty, že onemocnění je lépe léčitelné při zachytu ve stadiu časného onemocnění. Při současných možnostech medicíny je úplné vyléčení možné pouze ve stadiu lokalizovaného karcinomu prostaty, kdy radikální prostatektomie nebo aktinoterapie jsou základními modalitami léčby s přijatelnou morbiditou, respektive toxicitou (5, 6, 7, 8, 17, 24, 26). Ze statistik vyplývá, že období kurability karcinomu prostaty je v průběhu tohoto onemocnění poměrně krátké. Pokud jej vztáhneme

**Graf 2. Narůstající prevalence high-grade karcinomů prostaty je patrná při narůstající hodnotě PSA. Upraveno podle (33)**



**Graf 3. Graf zachycuje období pro možnou kurativní léčbu karcinomu prostaty ve vztahu k jednotlivým stadiím onemocnění, objemu nádoru a hodnotám PSA.**

Období možné kurativní léčby karcinomu prostaty se týká časného onemocnění, kdy PSA obvykle nepřesáhne hodnotu 20–25 ng/ml a objem nádoru je obvykle přibližně do 5 ml. Upraveno podle (23)



k objemu prostaty nebo k hodnotám PSA, můžeme získat názorné zobrazení této situace z grafu 3.

Právě pro nemocné s agresivním karcinomem prostaty je období pro léčbu s kurativním záměrem ve stadiu lokalizovaného onemocnění relativně krátké a včasná diagnostika je zásadním předpokladem pro úspěšnou léčbu. Tito nemocní nejsou vhodní k pouhému sledování pro vysoké riziko progresu onemocnění bez léčby. O osudu těchto nemocných mnohdy rozhoduje včas indikovaná a správně provedená biopsie prostaty, která bývá doporučena nemocným především na základě hodnot PSA. Je vhodné si uvědomit, že karcinom prostaty nevzniká, až v době, kdy hodnota PSA opakovaně a s odstupem významně přesáhla hodnotu 4 ng/ml. Řada nemocných může profitovat z časné diagnostiky a léčby s kurativním záměrem již při nižších hodnotách PSA. Zvláště u mladších mužů ve věku do 50 let nebo v rizikových rodinách, kde se karcinom prostaty vyskytl u několika přírodních, může být vhodné provést biopsii prostaty již při hodnotách PSA kolem 2,5 ng/ml. Referenční hodnoty PSA vztahované k věku jsou uvedeny v tabulce 2.

Pro elevaci PSA bude tento rok provedena biopsie prostaty asi u 1,3 milionů mužů. Celkově má

me nyní asi 25 milionů mužů, kteří podstoupili minimálně jednu biopsii s negativním nálezem právě pro elevaci PSA. Kromě již zmíněné relativně nižší specifické PSA je nutné na tomto místě zdůraznit, že v minulosti používaná sextantová biopsie prostaty (se kterou se bohužel v rutinní praxi stále ještě setkáváme) je v tomto ohledu pro časnou diagnostiku překonaná. Na velkých souborech pacientů byl potvrzen přínos multiplikované biopsie. Například biopsie prostaty s odběrem 21 vzorků statisticky významně zlepšuje počet detekovaných karcinomů prostaty ve srovnání s odběrem pouze 6 nebo 12 vzorků. U pacientů, kde je podezření na lokalizovaný karcinom prostaty, by mělo být provedeno odebrání alespoň 18 vzorků (včetně periferní a tranzitorní zóny). Odběr 12 vzorků při biopsii prostaty zachytí o 22 % více karcinomů ve srovnání s odběrem pouhých 6 vzorků ( $p = 0,0001$ ). Zlepšení výtečnosti tohoto postupu s odběrem většího množství vzorků je ještě výrazněji patrný pro pacienty s prostatou o objemu  $\geq 55$  ml (36,9 %), dále u pacientů s normálním nálezem při DRE (26,6 %) a také u pacientů s hodnotou PSA  $< 4$  (37,5 %). Doplnění biopsie z oblasti tranzitorní zóny oproti obvyklému

schématu s odběrem 12 vzorků z periferní zóny zvyšuje diagnostickou výtečnost biopsie prostaty o celkově dalších 7,2% ( $p = 0,023$ ) (12). Kromě správně provedené biopsie je však také velmi důležité použít novou koncepci při hodnocení histologie z biopsie prostaty, která v roce 2005 vzešla z konsenzu patologů zabývajících se uroonkologickou problematikou (9). Tato nová koncepce umožňuje urologům a onkologům odhalit nejrizikovější skupinu nemocných a zvolit pro ně odpovídající včasnou a agresivnější vedenou léčbu.

## PSA doubling time (PSADT)

PSA má řadu dalších dobře známých, mnoho let využívaných odvozených parametrů (22, 28), mezi které patří například: volné (free) PSA, komplexní PSA, denzita PSA a také PSA velocita. Mezi novější a stále více osvědčenější parametr řadíme zdvojnásobovací čas PSA, tzv.: PSA doubling time – PSADT, což je čas během kterého dojde ke zdvojnásobení koncentrace PSA v séru. Ve srovnání s PSA velocitou je PSADT parametr nezávislý na původní hodnotě PSA. Bylo zjištěno, že se při recidivě tumoru prostaty po radikální prostatektomii buňky tumoru množí exponenciálně (27). 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. 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 měření,  $PSA_2$  je hodnota získaná při druhém měření a  $t$  je čas mezi oběma měřeními. Je zřejmé, že pomocí PSADT lze rozlišit lokální recidivu od metastatického postižení pacientů po radikální prostatektomii se značnou pravděpodobností, a tak ovlivnit léčbu a zpřesnit předpověď předpokládané délky života (29, 34). Zatímco při metastatickém postižení pacientů po radikální prostatektomii bývá průměrná hodnota PSADT obvykle velmi krátká, kolem 4,3 měsíce, při lokální recidivě byla hodnota PSADT obvykle delší, kolem 11,7 měsíců. Na základě těchto poznatků bylo navrženo pro PSADT cut-off hodnota 10 měsíců a uvádí se, že tato hranice nejlépe rozliší lokální recidivu od metastatického onemocnění po radikální prostatektomii. Je zřejmé, že PSA doubling time hraje významnou roli při stanovení prognózy u pacientů po radikální prostatektomii.

## PSA – další možnosti, nová kritéria a nové onkomarkery pro karcinom prostaty

Do klinické praxe se zkouší využití RT-PCR (polymerázová řetězová reakce s použitím reverzní transkriptázy) test pro stanovení PSA pozitivních

**Tabulka 2. Referenční (normální) hodnoty PSA vztahované k věku**

| Věk (roky) | Referenční hodnota PSA (ng/ml) |
|------------|--------------------------------|
| 40–49      | ≤ 2,5                          |
| 50–59      | ≤ 3,5                          |
| 60–69      | ≤ 4,5                          |
| 70–79      | ≤ 6,5                          |

buňek z periferní krve. RT-PCR může podle některých zpráv zlepšovat přesnost stagingu nádoru (25). 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 podstoupili 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. Mezi další nadějnou možnost pro odhalení recidivy onemocnění po primární léčbě patří metoda stanovení ultrasenzitivního PSA. Tato nová technika umožňuje měření v řádech tisícín ng/ml a stanovení PSA doubling time je tak již možné aplikovat mnohem dříve. Rovněž se doplňují a upřesňují hodnocení a předpovědní kritéria pro sledování dalších léčených nemocných. Příkladem může být sledování nemocných po aktinoterapii. Původní ASTRO definice pro biochemické selhání po aktinoterapii pro karcinom prostaty (3 po sobě naměřené nárůsty hodnoty PSA nad nadir) vedlo k přehnaně příznivým odhadům pokud byla doba sledování krátká. Pro eliminaci tohoto nedostatku bylo navrženo jiné kritérium definující přesněji biochemické selhání po aktinoterapii i při kratší době sledování označované jako Phoenix definice (1). Tato nová Phoenix definice (PSA nadir + 2 ng/ml) – zajišťuje lepší senzitivitu a specifitu pro klinické selhání po radiační léčbě se zohledněním vysazení konkomitantní androgenně deprivace léčby. Ve srovnání s původní ASTRO definicí prokazuje signifikantně lepší možnost predikce mortality a odhalení vzdálených metastáz. Rovněž PCA3 test – the Prostate CAncer Gene 3 (PCA3) je novým markerem, který může přispět k rozhodování při zvažování rebiopsie prostaty (13). Obdobné očekávání v minulosti provázely výzkum prostatického glandulárního kallikreinu (hK2). Velká očekávání jsou vkládána také do EPCA-2 testu (11). EPCA-2 je novým sérovým markerem vysoce specifickým pro karcinom prostaty. EPCA-2 má vysokou přesnost k odlišení lokalizovaného a lokálně pokročilého onemocnění (21). Robert Getzenberg se zasloužil o výzkum této slibné laboratorní metody, jejíž patent nyní vlastní University of Pittsburgh a Johns Hopkins University a vývoj komerčního setu pro tuto diagnostiku nyní probíhá ve společnosti Onconome Inc. Ne zcela jasný je způsob, jak se tento marker se vztahem k buněčnému

jádra dostává z intracelulárního prostředí do krve. Předpokládá se například apoptóza a jeho následné uvolnění z intracelulárního prostředí. Výzkum EPCA-2 pokračuje a může mít v budoucnu zřejmě velký vliv pro usnadnění a zpřesnění diagnostiky karcinomu prostaty a pomůže pravděpodobně mnohem přesněji identifikovat pacienty s více agresivní formou tohoto onemocnění. Rovněž pro nemocné, kteří v minulosti prodělali desobstrukční invazivní léčbu pro benigní hyperplazii prostaty – BPH (například transuretrální resekci prostaty – TURP nebo transvezikální prostatektomii) je další sledování stavu velmi důležité. U těchto nemocných je po výkonu ponechána in situ periferní zóna prostaty, ve které může vzniknout karcinom prostaty. V těchto případech má opět PSA limitovanou výpovědní hodnotu, protože došlo k odstranění významného objemu tkáně prostaty jako hlavního producenta PSA. Rovněž u těchto nemocných je při časně diagnostice karcinomu možná kuraativní léčba – radikální prostatektomie či aktinoterapie. Obdobně má PSA limitované možnosti u nemocných léčených pro pokročilý hormonálně refrakterní karcinom prostaty. V těchto případech je onemocnění spojeno s vysokým rizikem skeletálních komplikací (SREs) a pro odhalení nemocných s vysokým rizikem SREs je kromě PSA vhodné komplexně posoudit také další nálezy (osteomarkery, denzitometrie, klinický stav a další výsledky zobrazovacích metod) (20).

## Závěr

PSA i přes své zřejmé limity zůstává vzhledem ke své dobré dostupnosti zlatým standardem jako nádorový marker karcinomu prostaty. V klinické praxi je stanovení PSA snadno dostupným vyšetřením, které vede k detekci klinicky signifikantních karcinomů prostaty ve fázi lokalizovaného a tedy potenciálně kurabilního stadia onemocnění. 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. Nesmíme však zapomenout pečlivě sledovat nemocné s abnormálním palpačním nálezem na prostatě nebo na nemocné po invazivní terapii BPH a neváhat provést biopsii, protože u části nemocných s karcinomem prostaty nedochází ke zvýšení PSA. Pro diagnostiku a léčbu zvláště těchto případů se v budoucnu očekává přínos nových onkomarkerů. Podle předběžných výsledků právě EPCA-2 test patří k velmi nadějným v tomto ohledu.

## MUDr. Ivan Kolombo, FEBU

Centrum robotické chirurgie a urologie  
Nemocnice Na Homolce Praha  
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5  
e-mail: kolombo@seznam.cz

## Literatura

1. Abramowitz MC, Li T, Ross E et al. The nadir + 2 definition of biochemical failure predicts for overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(Suppl): S207–8 (abstract no. 1133).
2. Adam Z, Vorlíček J, Čermák A et al. Nádorové markery. In: Adam Z, Vorlíček J et al. *Obecná onkologie*. Brno: Masarykova univerzita 2004: 98–107.
3. Akduman B, Crawford ED: The PCPT: New findings, new insights, and clinical implications for prevention of prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2006; 5: 634–639.
4. Aus G, Abbou CC, Pacik D et al. Guidelines EAU pro diagnostiku a terapii karcinomu prostaty. *Urol. Listy* 2003; 1: 31–69.
5. Babjuk M, Matoušková M, Novák J. Zhoubné nádory prostaty; 17–27, In *Doporučené diagnostické a léčebné postupy u urologických nádorů*. Praha: Galén, 2003.
6. Breza J, Boljšišković E, Kliment J. Liečba lokalizovaného karcinómu prostaty In Kliment J, Horňák M *Karcinóm prostaty*. Martin: Osveta, 1999: 159–193.
7. Čoupek P, Hubnerová P, Čoupková J. Kurativní radioterapie karcinomu prostaty. In: Žaloudík J, Vyzula R. *Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2006: 196–197.
8. Dvořáček J, Šafařík L. Nádory prostaty. Terapie. In: Dvořáček J, Babjuk M et al. *Onkourologie*. Praha: Galén Karolínka 2005: 318–332.
9. Epstein JI et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP)- Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am.J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 1228–1242.
10. Fiala R, Záfura F, Ženíšek J. Adenokarcinom prostaty od PSA k terapii. *Edice Urolog*, StudiaGeo, Praha 2001; č. 1.
11. Getzenberg RH: EPCA-2: A Serum Biomarker of Prostate Cancer. *AUA News*. 2007; 7(12): 1–2.
12. Giuchard G, Larré S, Galina A, Lazar A, Faucon H, Chemama S, Allory Y, Petard J, Lordos D, Hoznek A, Yiou R, Salomon L, Abbou CC, de la Taille A. Extended 21-Sample Needle Biopsy Protocol for Diagnosis of Prostate Cancer in 1000 Consecutive Patients. *Eur Urol* 2007; 2(52): 430–435.
13. Groskopf J, Deras IL, Blase A, Aubin SMJ, Koo S, Fradet Y, Marks LS, Rittenhouse H. The PCA3 score is independent of prostate gland volume, and can synergize with other patient information for predicting biopsy outcome. *J. Urol.* 2007; 4 Suppl: 568 (Abstract 1709).
14. Hanuš M, Matoušková M, Koudelková D. Vyhledávací studie zaměřená na časnou detekci karcinomu prostaty. Jsou diskutována pro a proti při indikaci biopsií žlázy ve skupině 5744 případů. In: Žaloudík J, Vyzula R. *Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2006: 192.
15. Jarolím L. Radikální retropubická prostatektomie. In: Žaloudík J, Vyzula R. *Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2006: 193–194.
16. Klener P, Abrahámová J. Karcinom prostaty. In: Klener P. *Klinická onkologie*. Praha: Galén 2002: 452–460.
17. Kolombo I, Beňo P, Toběrný M, Bartůněk M, Tobiáš J. Our initial experience with robotic laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol Meetings* 2006; Abstracts of the EAU 6th Central European Meeting Prague, Czech Republic, Vol 1, Issue 1, Abstract 139.
18. Kolombo I, Kolombová J, Dvořáček J, Hanuš T et al. Skeletální postižení v uroonkologii. Praha: Galén, 2005: 1–171.
19. Kolombo I, Kolombová J, Hanuš T. Místo bisfosfonátů při skeletálním postižení u karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2004; 6: 196–200.
20. Kolombo I, Kolombová J, Hanuš T. Skeletal metabolic changes and bone affection by prostate cancer – initial results of monitoring metabolic study and clinical impact. In: Abstract book 5th Central European Meeting of European Association of Urology, 7–8 October 2005, Budapest, Hungary, EAU Arnhem, The Netherlands.
21. Leman ES, Canon GV, Trock BJ: EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. *Urology* 2007; 69: 714.
22. Lukeš M, Záleský M, Zachoval R, Urban M, Heráček J. Prostatický specifický antigen a karcinom prostaty. [http://www.linkos.cz/vzdelavani/4\\_01/02.php](http://www.linkos.cz/vzdelavani/4_01/02.php).
23. Miller K, Abrahamsson PA, Akakura K, Debruyne FMJ, Evans ChP, Klotz L. The continuing role of PSA in the detection and management of prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2007; 6: 327–333.
24. Odrážka K, Vaculíková M, Zouhar M, Petera J, Vošmik M, Doležel M, Prošvic P. Chronická toxicita konformní radioterapie karcinomu prostaty. In Abrahámová J. *Vybrané otázky onkologie VII*. Praha: Galén, 2003: 42–45.
25. Olsson CA, de Vries GM, Buttyan R, Katz AE. Reverse transcriptase-polymerase chain reaction assays for prostate cancer. *Urol. Clin. North. Am.* 1997; 24: 367–378.
26. Pacík D. Aktuální informace o karcinomu prostaty. *Urologické listy* 2003; 1: 7–12.
27. Patel A, Dorey F, Franklin J, deKernion JB. Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J. Urol.* 1997; 158: 1441–1445.
28. Peší M, Zámečník L, Soukup V, Dvořáček J. Prostatický specifický antigen a odvozené parametry. *Urol. pro Praxi*, 2004; 2: 59–63.
29. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591–1597.
30. Soumarová R, Homola L, Štursa M, Perková H. Postavení intersticiální HDR brachyterapie v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty. In: Žaloudík J, Vyzula R. *Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2006, 200–201.
31. Študent V, Grepl M, Král M, Hartmann I. Má vyšetření PSA stále význam při vyhledávání karcinomu prostaty? *Urol. pro Praxi*, 2006; 5: 214–218.
32. Teillac P, Abrahamsson PA. The role of finasteride in the management of BPH and in the prevention of prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2006; 5: 627.
33. Thomson IM, Pauler DK, Goodman PJ et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level  $\leq 4$  ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239–2246.
34. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J. Urol.* 1994; 152: 1821–1825.