

## Το ειδικό προστατικό αντιγόνο (P.S.A.) και η χρησιμότητά του στη κλινική πράξη

B. Ρώμπης<sup>1</sup>, Σ. Τουλουπίδης<sup>2</sup>, Γ. Φατλές<sup>1</sup>, Ε. Μπαλαξής<sup>1</sup>, Κ. Βακαλόπουλος<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ουρολογική κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

<sup>2</sup> Ουρολογική κλινική Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης

Την τελευταία δεκαετία έχουν γίνει αρκετά σημαντικά βήματα ως προς την βελτίωση της κλινικής χρήσης του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) στην ανίχνευση, σταδιοποίηση και παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο στο προστάτη. Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια ανασκόπηση της χρησιμότητας του PSA στη καθημερινή κλινική πράξη σαν καρκινικός δείκτης για τον καρκίνο του προστάτη.

Έγινε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας από το 1986 έως το 1999.

Οι ειδικές ανάλογα με την ηλικία τιμές του PSA, δείχνουν να βελτιώνουν την ευαισθησία της μεθόδου όσον αφορά την ανίχνευση καρκίνου σε νέους ασθενείς ενώ παράλληλα βελτιώνουν την ειδικότητα στους ηλικιωμένους. Το ποσοστό ελεύθερου PSA στον ορό και ο λόγος με το ολικό (Free/Total PSA) βελτίωσε την ευαισθησία της μεθόδου ειδικά για τιμές 4 έως 10 ng/ml που αποτελούν και την γκρίζα ζώνη του PSA. Η πυκνότητα του PSA (PSA Density) και ο ρυθμός

αύξησης του (PSA Velocity) αποτελούν η μιν πρώτη μέθοδο διαχωρισμού της καλοήθους υπερπλασίας από τον καρκίνο η δε δεύτερη μέθοδο ανίχνευσης του καρκίνου όταν πραγματοποιούνται 3 μετρήσεις σε διάστημα 2 ετών. Ιδιαίτερα χρήσιμο αποδεικνύεται το PSA στην παρακολούθηση και ανίχνευση της υποτροπής σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κάποια θεραπεία για καρκίνο στο προστάτη. Το ειδικό προστατικό μεμβρανικό αντιγόνο (PSMA) και η μέθοδος ανάστροφης τρανσκριπτάσης πολυμεράσης (RT-PCR) αποτελούν σχετικά νέες ανακαλύψεις που σχετίζονται με το PSA και είναι πολλά υποσχόμενες όσον αφορά την βελτίωση της ειδικότητας και ευαισθησίας του PSA.

Το PSA παραμένει έως σήμερα 15 χρόνια μετά την ανακάλυψή του ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης στην Ουρολογία αλλά υπάρχουν ακόμη αρκετά στοιχεία που πρέπει να αποσαφηνιστούν.

*Ιπποκράτεια 2000, 4 (4): 157-162*

Μια από τις πιο σημαντικές προόδους στην διάγνωση και αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη είναι η ανακάλυψη του PSA (Prostatic Specific Antigen). Το PSA ανακαλύφθηκε στον προστατικό ιστό το 1970<sup>1</sup>, στο προστατικό υγρό το 1971<sup>2</sup> και μετρήθηκε στο πλάσμα το 1980<sup>3</sup>. Από το 1988 χρησιμοποιείται ευρέως σαν δείκτης του καρκίνου του προστάτη<sup>4,5</sup>.

### ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ PSA

Το PSA είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 33 kDa που περιέχει υδατάνθρακες σε ποσοστό 7%<sup>6</sup> και βρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά στα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη.

Από αυτά εκκρίνεται στο προστατικό υγρό όπου και ανιχνεύεται σε συγκεντρώσεις μεταξύ 0,2-5,0 mg/ml<sup>7</sup>. Οι συγκεντρώσεις αυτές είναι περίπου 1 εκατομμύριο φορές υψηλότερες από αυτές του PSA στον ορό του αίματος (0,1-4,0 ng/ml). Σε πολύ μικρές ποσότητες ανιχνεύεται στις σπερματοδόχες κύστες, στην ουρήθρα και στους αδένες του Skene στην γυναίκα, που αντιστοιχούν εμβρυολογικά στον προστάτη. PSA έχει επίσης ανιχνευθεί σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού<sup>8,9</sup>. Το PSA είναι μια πρωτεάση και εστεράση με δράσεις παρόμοιες με την χυμοθρυψίνη και την θρυψίνη.

Η πολυπεπτιδική του αλυσίδα αποτελείται από 240 αμινοξέα και η αλυσίδα του DNA που κωδι-

κοποιεί το PSA ανακαλύφθηκε το 1987 από τους Lundwall και Lilja<sup>10</sup>. Η αλληλουχία της πρωτεΐνης αυτής (PSA) είναι παρόμοια με της καλδικρεΐνης που είναι ένα σημαντικό πρωτεολυτικό ένζυμο. Ένας από τους πιθανούς βιολογικούς ρόλους του ειδικού προστατικού αντιγόνου φαίνεται να είναι η ρευστοποίηση του σπέρματος<sup>11</sup>. Η πρόδρομη μορφή του PSA παράγεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο των επιθηλιακών κυττάρων του προστάτη και αποτελείται από 261 αμινοξέα. Το προπεπτιδίο αυτό είναι ανενεργό και αφού εκκριθεί από τα κύτταρα με την βοήθεια κάποιου αγνώστου ενζύμου, μετατρέπεται σε ενεργό PSA.

Στον ορό του αίματος το PSA ανευρίσκεται με 3 διαφορετικές μοριακές μορφές: α) ελεύθερο (FREE), β) συνδεδεμένο με την α2-μακρογλοβουλίνη (A2M-PSA) και γ) συνδεδεμένο με την α1-αντιχυμοθρυψίνη (ACT-PSA). Η α2-μακρογλοβουλίνη και η α1-αντιχυμοθρυψίνη συνθέτονται στο ήπαρ και κυκλοφορούν σε πολλαπλάσιες συγκεντρώσεις από αυτές του PSA στον ορό του αίματος. Το σύμπλεγμα ACT-PSA είναι αυτό που ανιχνεύεται με τις ενζυμικές μεθόδους ενώ το σύμπλεγμα A2M-PSA δεν μπορεί να ανιχνευθεί, λόγω του ότι η A2M περικλείει πλήρως το μόριο του PSA μην αφήνοντας έτσι ελεύθερες αντιγονικές περιοχές του PSA. Η κλινική σημασία του FREE PSA, του συνδεδεμένου (COMPLEXED) και του λόγου FREE/TOTAL συζητιέται εκτενέστερα πιο κάτω.

Ο μεταβολισμός του PSA δεν έχει πλήρως διερευνηθεί και κατανοηθεί. Η ελεύθερη μορφή έχει μικρό μοριακό βάρος και πιθανότητα απεκκρίνεται από τους νεφρούς και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 20–25 ώρες. Η δεσμευμένη μορφή του αποδομείται στο ήπαρ, πιθανόν, λόγω του ότι το σύμπλεγμα έχει πολύ μεγάλο μέγεθος και δεν μπορεί να διηθηθεί στους νεφρούς, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι 2 με 3 ημέρες<sup>12</sup>.

### **ΑΥΞΗΜΕΝΟ PSA ΚΑΙ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ**

Το PSA μπορεί να πρωτανιχνευθεί στην εφηβεία και οι τιμές του σε νεαρούς ενήλικες κυμαίνονται από 0 έως 4 ng/ml. Η αύξηση της τιμής του PSA στο πλάσμα οφείλεται σε κάποια μορφή καταστροφής της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του προστάτη, επιτρέποντας του να εισέλθει στην κυκλοφορία σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες. Αυτό μπορεί να συμβεί είτε επί παρουσίας κάποιας νόσου του προστάτη (καλοήθης υπερ-

πλασία, καρκίνος, προστατίτιδα, έμφρακτο), είτε μετά από κάποιους χειρισμούς όπως η βιοψία και η μάλαξη<sup>13</sup>. Στην περίπτωση της βιοψίας έχουμε 'τραυματισμό' του προστάτη με αποτέλεσμα την είσοδο μεγάλης ποσότητας PSA στην κυκλοφορία και κατά συνέπεια αύξηση της τιμής του, που μπορεί να χρειαστεί μέχρι 4 εβδομάδες για να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα<sup>13</sup>. Η δακτυλική εξέταση μπορεί να αυξήσει την τιμή του αλλά αυτό δεν είναι κλινικά σημαντικό και σπάνια προκαλεί ψευδώς θετικά αποτελέσματα<sup>13</sup>.

Μία μελέτη από τους Zang et al το 1995<sup>14</sup> έδειξε ότι η εκοσπερμάτιση μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση στην τιμή του PSA και γι'αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η σεξουαλική δραστηριότητα του ασθενούς κατά την εκτίμηση της τιμής του ειδικού προστατικού αντιγόνου.

### **PSA ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ**

Ο καρκίνος του προστάτη είναι μια νόσος με αρκετά μεγάλη ετερογένεια. Από τη μια πλευρά μπορεί να είναι εξαιρετικά επιθετικός και να προκαλέσει το θάνατο του αρρώστου, από την άλλη μπορεί να είναι ένα τυχαίο εύρημα που δεν προκαλεί ούτε νοσηρότητα αλλά και ούτε θνητότητα στο γενικό πληθυσμό. Σε ένα ποσοστό 30-40% μπορεί να ανεβρεθούν εστίες καρκίνου του προστάτη σε άνδρες ηλικίας >50 ετών αλλά οι περισσότεροι από αυτούς θα πεθάνουν με τον καρκίνο, παρά από τον καρκίνο. Η είσοδος του PSA στην καθημερινή κλινική πράξη άλλαξε την επιδημιολογία, τον τρόπο εκδήλωσης, τα χαρακτηριστικά του καρκίνου του προστάτη καθώς και τον τρόπο αντιμετώπισης.

### **Επίπτωση του PSA στα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου του προστάτη**

Όπως ήταν αναμενόμενο, το PSA, από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 προκάλεσε μια δραματική αύξηση των περιπτώσεων καρκίνου του προστάτη που διαγιγνώσκονται, κυρίως λόγω της ανεύρεσης ασυμπτωματικών περιπτώσεων που δεν ανιχνεύονταν πριν.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό που άλλαξε, είναι η ηλικία κατά την στιγμή της διάγνωσης. Έτσι, ενώ πριν η μέση ηλικία διάγνωσης του καρκίνου ήταν 72 έτη, σήμερα έφθασε τα 69,2 έτη<sup>15</sup>.

Όσον αφορά το στάδιο και τον βαθμό κακοήθειας της νόσου κατά την στιγμή της αρχικής

διάγνωσης, το ειδικό προστατικό αντιγόνο προσέφερε σημαντικά πλεονεκτήματα στο γενικό πληθυσμό. Έτσι σήμερα η πλειοψηφία των καρκίνων, κατά την στιγμή της αρχικής διάγνωσης, είναι περιορισμένοι στον προστάτη ενώ παράλληλα παρουσιάζουν καλή ή μέτρια διαφοροποίηση. Αυτό είναι αρκετά ενθαρρυντικό μια και η πλειονότητα αυτών των ασθενών μπορεί να ωφεληθεί τα μέγιστα από μια θεραπευτική παρέμβαση.

### Θνητότητα από τον καρκίνο του προστάτη και PSA

Η θνητότητα από τον καρκίνο του προστάτη-ανεξάρτητα από την ηλικία- παρουσίασε μια μείωση της τάξης του 6,7% μεταξύ των ετών 1990 και 1995. Η μείωση αυτή αντιπροσωπεύει 1,8 θανάτους ανά 100 000 πληθυσμού<sup>15</sup>. και αποδόθηκε στην ευρεία χρήση του PSA σαν εξέταση ανίχνευσης του καρκίνου (screening test). Υπάρχει βέβαια και η άποψη ότι αυτή η μείωση δεν οφείλεται μόνο στο ειδικό προστατικό αντιγόνο αλλά και στην αλλαγή της γενικότερης κλινικής πρακτικής στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Για παράδειγμα, στις ΗΠΑ, ενώ το 1974 μόνο το 9,2% των καρκίνων αντιμετωπιζόταν με ριζική προστατεκτομή, το 1997 έφθασε το 29,2%<sup>16</sup>.

Συμπερασματικά η ετήσια μέτρηση του PSA σε άνδρες ηλικίας >50 ετών, σε συνδυασμό με τη δακτυλική εξέταση, οδηγεί στην ανεύρεση καρκίνων που μπορούν δυνητικά να θεωρηθούν θεραπεύσιμοι, μειώνοντας την συνολική θνησιμότητα από τη νόσο.

### ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΤΟΥ PSA

Η ύπαρξη αυξημένου PSA παρ'όλο που μπορεί να υποδηλώνει την ύπαρξη κάποιας νόσου στον προστάτη, δεν σημαίνει απαραίτητα ότι υπάρχει καρκίνος. Για παράδειγμα το 21% έως και 86% ασθενών με καλοήγη υπερπλασία (ΚΥΠ) έχουν PSA >4<sup>17</sup>. Επιπρόσθετα εάν διενεργηθεί βιοψία σε ένα άρρωστο με PSA 4-10, μόνο στο 25% των περιπτώσεων θα ανευρεθεί καρκίνος. Οι τιμές μεταξύ 4 και 10 ng /ml θεωρούνται σήμερα σαν η 'γκρίζα' ζώνη του PSA μια και δεν μπορεί να καθορισθεί με βεβαιότητα η ύπαρξη ή όχι κακοήθειας στον προστάτη. Για το λόγο αυτό έγιναν διάφορες προσπάθειες να αυξηθεί η ειδικότητα και η ευαισθησία του.

Η δακτυλική εξέταση (DRE) είναι αυτή που σε συνδυασμό με το PSA έχει την μεγαλύτερη ευαι-

σθησία στην ανίχνευση των προστατικών καρκίνων. Σε μία μεγάλη σειρά από τους Catalona et al<sup>18</sup> που περιλάμβανε 264 περιπτώσεις καρκίνων που ανακαλύφθηκαν σε έλεγχο 6630 ανδρών βρέθηκε ότι, το 18% των καρκίνων θα είχαν διαφύγει αν είχε χρησιμοποιηθεί μόνο το PSA και το 45% θα είχε επίσης διαφύγει αν είχε χρησιμοποιηθεί μόνο η δακτυλική εξέταση. Άρα λοιπόν ο πιο αποτελεσματικός τρόπος ανίχνευσης καρκίνων στον προστάτη παραμένει ο συνδυασμός δακτυλικής εξέτασης και PSA.

Η προσθήκη της διορθικής υπερηχογραφίας (TRUS) δεν δικαίωσε τον αρχικό ενθουσιασμό, και δεν υπερέρχει έναντι του συνδυασμού που αναφέρθηκε<sup>19</sup>.

Ο λόγος του ελεύθερου προς το ολικό PSA (Free/Total), είναι χαμηλότερος σε ασθενείς με καρκίνο από ότι σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία. Η αιτία που αυτό συμβαίνει δεν είναι γνωστή και πιστεύεται ότι οφείλεται στην τοπική παραγωγή αντι-χυμοθρυψίνης από τα καρκινικά κύτταρα που στη συνέχεια συνδέεται με το PSA στην περιοχή έκκρισης αυτού<sup>20</sup>. Διάφορες κλινικές μελέτες επεδίωξαν να καθορίσουν τη χρησιμότητα αυτού του λόγου σαν μέσο αύξησης της ευαισθησίας του PSA. Γενικά, έδειξαν ότι αποτελεί ένα χρήσιμο test για την διάκριση μεταξύ καρκίνου και ΚΥΠ, σε τιμές ολικού PSA μεταξύ 4 και 10. Ειδικότερα, όταν ο λόγος είναι <0,18 τότε υπάρχει αυξημένη πιθανότητα να υπάρχει καρκίνος και η διενέργεια προστατικής βιοψίας είναι επιβεβλημένη<sup>17</sup>.

Η φυσιολογική τιμή του ειδικού προστατικού αντιγόνου ανάλογα με την ηλικία (Age Specific Prostate-Specific Antigen Reference Ranges), αποτελεί ακόμη μια προσπάθεια να αυξηθεί η ευαισθησία της μεθόδου και να μειωθούν οι χωρίς λόγο βιοψίες. Οι Oesterling et al<sup>21</sup> το 1993 μελέτησαν ένα μεγάλο αριθμό ανδρών χωρίς καρκίνο του προστάτη ώστε να καθορίσουν την φυσιολογική τιμή ανάλογα με την ηλικία. Αυτές είναι για ηλικία 40-50 ετών 0-2,5 ng/ml, για 50 έως 60 έτη 0-3,5 ng/ml, για 60 έως 70 έτη 0-4,5 ng/ml και για 70 έως 80 ετών 0-6,5 ng/ml.

Το PSA-density, που αντιπροσωπεύει το πηλίκο της τιμής του PSA προς τον όγκο του προστάτη όπως αυτός μετριέται με το διορθικό υπερηχογράφημα, είναι ακόμη μια παράμετρος που χρησιμοποιήθηκε ώστε να κάνει το PSA πιο ευαίσθητη μέθοδο. Μια εξέλιξη αυτής της μεθόδου είναι ο λόγος του PSA προς τον όγκο της μεταβατικής, μόνο, ζώνης (Transitional zone) του προ-

στάτη. Η μέθοδος προήλθε από την παρατήρηση ότι στον καλοήγη προστάτη η περισσότερη ποσότητα PSA προέρχεται από την μεταβατική ζώνη<sup>22</sup>. Η ΚΥΠ προέρχεται από υπερπλασία της μεταβατικής ζώνης και κατά συνέπεια ο λόγος του PSA προς τον όγκο της μεταβατικής ζώνης είναι σταθερός ενώ μεγαλώνει ο προστάτης. Πάνω από ένα όριο, που υπολογίσθηκε σε 0,35 ng/ml, είναι απίθανο να ευθύνεται η ΚΥΠ για την αύξηση του PSA, και πρέπει να υποπτεύεται κάποιος ότι υπάρχει καρκίνος, ο οποίος προκαλεί την αύξηση αυτή. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι πρέπει ο άρρωστος να υποβληθεί σε διορθικό υπερηχογράφημα από έμπειρο εξεταστή και πρέπει ο προστάτης να έχει συνολικό όγκο > 30 ml, ώστε να υπολογισθεί με ακρίβεια ο όγκος της μεταβατικής ζώνης. Πάντως, οι Zlotta et al το 1997<sup>23</sup> αναφέρουν ότι αν χρησιμοποιηθεί σαν όριο το 0,25 ng/ml, σε προστάτες συνολικού όγκου >30 ml, τότε θα μπορούσαμε να αποφύγουμε το 47% των βιοψιών.

Οι Carter et al<sup>24</sup> το 1992 χρησιμοποιώντας δείγματα αίματος που είχαν ληφθεί από άντρες που στην συνέχεια ανέπτυξαν καρκίνο του προστάτη βρήκαν ότι το PSA αυξάνει κατά 0,75 το χρόνο. Αυτό αποτελεί το PSA Velocity και όπως και το PSA Density αυξάνει την ειδικότητα (specifity) και ευαισθησία (sensitivity) του PSA. Στην ίδια μελέτη των Carter et al βρέθηκε ότι το 75% των ασθενών με καρκίνο είχαν PSA Velocity >0,75 ενώ αντίθετα μόνο 5% των ασθενών χωρίς καρκίνο είχαν παρόμοιο PSA Velocity. Γενικά, το PSA Velocity μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αρρώστους με αυξημένο PSA και αρνητική βιοψία ώστε να καθοριστεί η ανάγκη επανάληψης της βιοψίας. Η χρησιμότητα της μεθόδου περιορίζεται από το γεγονός ότι πρέπει για κάθε μέτρηση να χρησιμοποιείται το ίδιο εργαστήριο που χρησιμοποιεί κάθε φορά το ίδιο Kit προσδιορισμού του PSA.

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ PSA ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ ΚΑΠΟΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ηέρα από την χρησιμότητά του σαν δείκτη ανίχνευσης του προστατικού καρκίνου, το ειδικό προστατικό αντιγόνο χρησιμοποιείται και σαν δείκτης παρακολούθησης και ανταπόκρισης του ασθενούς σε οποιαδήποτε από τις υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές.

### Φιναστερίδη και PSA

Η θεραπεία για κάποια νόσο του προστάτη, όπως η διουρηθρική ή ανοικτή αφαίρεσή του για

καλοήγη υπερπλασία, ελαττώνει την τιμή του PSA μειώνοντας τον όγκο του προστατικού επιθηλίου που είναι διαθέσιμο για την παραγωγή του. Το ίδιο συμβαίνει και με την χρήση της φιναστερίδης (Proscar) για την καλοήγη υπερπλασία. Ειδικότερα η φιναστερίδη, που είναι ένας αναστολέας της 5-α-ρεδουκτάσης, μειώνει τις τιμές του PSA κατά 50% μετά από 6 μήνες θεραπείας<sup>25</sup> και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την παρακολούθηση του ασθενούς.

### PSA και ριζική προστατεκτομή

Ίσως η μεγαλύτερη αξία του PSA να βρίσκεται στην παρακολούθηση ασθενών μετά από ριζική προστατεκτομή. Το PSA πρέπει μετά από μια ριζική προστατεκτομή να μηδενιστεί ή πιο σωστά να είναι <0,1 ng/ml. Αν αυτό δεν συμβεί, τότε υπάρχει είτε υπολειπόμενος όγκος είτε απομακρυσμένη μετάσταση<sup>20</sup>.

Το πρόβλημα έγκειται στην περίπτωση που έχουμε αύξηση του PSA αφού είχε προηγουμένως μηδενισθεί για κάποιο διάστημα μετά από την ριζική προστατεκτομή. Σε αυτή τη περίπτωση έχουμε υποτροπή του όγκου, αλλά το PSA δεν μπορεί να μας δείξει αν η υποτροπή είναι τοπική ή εάν υπάρχουν μεταστάσεις. Πολλοί ερευνητές χρησιμοποίησαν την κινηματική του PSA για να μπορέσουν να καθορίσουν που είναι η υποτροπή. Οι Partin και συν.<sup>17</sup> βρήκαν ότι αν το PSA velocity <0,75 τότε είναι πιθανόν να έχουμε τοπική υποτροπή, και απομακρυσμένη αν είναι μεγαλύτερη.

### PSA και ακτινοθεραπεία

Η ακτινοβολία, εξωτερική ή με ραδιενεργά εμφυτεύματα (Brachytherapy) στο προστάτη, αποτελεί μια εναλλακτική μορφή θεραπείας για τον προστατικό καρκίνο. Η χρησιμότητα του ειδικού προστατικού αντιγόνου στην παρακολούθηση αυτών των ασθενών είναι μεγάλη. Έτσι, όταν το PSA είναι μικρότερο από 5 ng/ml μετά την ακτινοβολία, τότε το ποσοστό αποτυχίας της θεραπευτικής αγωγής είναι μόνο 3% των ασθενών, ενώ αν οι τιμές είναι μεταξύ 10 και 15 τότε το ποσοστό αποτυχίας ανέρχεται στο 35% των περιπτώσεων<sup>27</sup>.

### PSA και ορμονοθεραπεία

Τα ποσοστά ανταπόκρισης του καρκίνου του προστάτη στην ορμονοθεραπεία υπερβαίνουν το 75%. Παρόλα αυτά, ασθενείς με προχωρημένη

νόσο θα αναπτύξουν ορμονοαντοχή μέσα σε 12 με 18 μήνες. Η πρώτη εκδήλωση της ορμονοαντοχής είναι η αύξηση του PSA <sup>28</sup>. Η συνέχεια η όχι της ορμονοθεραπείας και η προσθήκη κυτοτοξικών φαρμάκων είναι καθαρά θέμα προσωπικής επιλογής του αρρώστου και του θεράποντος ιατρού.

### Μελλοντικές προοπτικές

Η έρευνα σχετικά με το PSA επικεντρώνεται σήμερα στην ανίχνευση, σταδιοποίηση και επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής επιλογής για τον προστατικό καρκίνο.

Η μέθοδος της Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) χρησιμοποιείται για την ανίχνευση κυττάρων που εκκρίνουν PSA στο περιφερικό αίμα, και ερευνάται από το 1992. Αρκετές εργασίες αναφέρουν ότι όταν ανιχνεύονται τέτοια κύτταρα στο περιφερικό αίμα τότε η νόσος θεωρείται εξωπροστατική, με προφανή επίδραση στη συνολική πρόγνωση του αρρώστου <sup>29</sup>.

Το PSMA (Prostatic Specific Membrane Antigen) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που έχει μοριακό βάρος 100,000 και ανευρίσκεται στην επιφάνεια των προστατικών επιθηλιακών κυττάρων. Η ίδια μέθοδος χρησιμοποιείται για την ανίχνευση κυττάρων που εκκρίνουν PSA ή PSMA στο μυελό των οστών (bone marrow RT-PCR PSA secreting cells). Η παρουσία τέτοιων κυττάρων πιθανόν να αποκαλύπτει την παρουσία οστικών μεταστάσεων που δεν είναι ανιχνεύσιμες με άλλες μεθόδους <sup>30</sup>.

Όπως είναι φυσικό, η ευρεία χρήση αυτών των νέων μεθόδων, όπως και ο ρόλος τους στην ανίχνευση, σταδιοποίηση και επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής μεθόδου για κάθε ασθενή είναι ακόμη υπό μελέτη.

### ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Είναι προφανές ότι το Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο 15 χρόνια από την πρώτη του χρήση παραμένει ένας σημαντικός δείκτης για τον σύγχρονο Ουρολόγο, συμβάλλοντας καθοριστικά στη διάγνωση, στον προγραμματισμό του τρόπου αντιμετώπισης όχι και στη παρακολούθηση ασθενών μετά τη θεραπεία.

Παρόλα αυτά, με δεδομένο το μικρό χρόνο ευρείας χρήσης του, οι γνώσεις μας ακόμη και σήμερα είναι περιορισμένες. Πολλές μελέτες βρί-

σκονται σε εξέλιξη με στόχο την καλλίτερη κατανόηση του ρόλου του ειδικού προστατικού αντιγόνου στο καρκίνο του προστάτη.

### ABSTRACT

**Rombis V, Touloupidis S, Fatles G, Balaxis E, Vakalopoulos K. Prostatic specific antigen and its usefulness in clinical practice. Hippokratia 2000, 4 (4): 157-162**

Many advances have occurred during the last decade in the clinical use of prostate specific antigen (PSA) for detecting, staging and monitoring prostate cancer. We review the clinical usefulness of serum PSA as a tumor marker of prostate cancer.

The international literature was reviewed from 1986 to 1999.

Although controversial, age specific PSA reference ranges can improve the sensitivity for prostate cancer detection in young men and the specificity in older men. Percent free PSA improves the specificity for prostate cancer detection in men with PSA values between 4 and 10 ng/ml, and a PSA density of greater than 0.15 may better distinguish benign prostatic hyperplasia from prostate cancer. PSA velocity can improve the ability to detect prostate cancer when 3 serial PSA values are measured during a 2-year period. PSA is the most clinically useful tumor marker to monitor recurrence of disease after treatment of prostate cancer. PSMA and RT-PCR are relatively new promising laboratory methods detecting prostate cancer cells in the blood or bone marrow.

PSA remains the best and most widely used tumor marker in urology today but there is lot of ambiguous spots to be turned out.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witelsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. J Reprod Fertil 1970,22(3):573-574
2. Misawa K, Oka M, Hara F. Quality control of hematological tests by new methods. Rinsho Byori 1971, 19 "Suppl": 265
3. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. Cancer Res 1980, 40(12):4658-4662
4. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987,317(15):909-916

5. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988 ,139(4):766-772
6. Watt KW, Lee PJ, M'Timkulu T, Chan WP, Loo R. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986,83(10):3166-3170
7. Sensabaugh GF. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J Forensic Sci* 1978, 23(1): 106-115
8. Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJ. Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. : *Clin Biochem* 1994, 27(2):75-79
9. Diamandis EP, Yu H, Sutherland DJ. Detection of prostate-specific antigen immunoreactivity in breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1994, 32(3): 301-310
10. Lundwall A, Lilja U. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett* 1987 , 20;214(2):317-322
11. Schellhammer PF, Wright GL. Biomolecular and clinical characteristics of PSA and other candidate prostate tumor markers. : *Urol Clin North Am* 1993, 20(4):597-606
12. Schmid HP, Freiha FS, McNeal JE, Stamey TA. Epidemiologic observations on prostate cancer based on tumor volumes. *Helv Chir Acta* 1993, 60(3):355-358
13. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels *JAMA* 1992 Apr 22-29;267(16):2227-8
14. Zhang WM, Leinonen J, Kalkkinen N, Dowell B, Stenman UH. Purification and characterization of different molecular forms of prostate-specific antigen in human seminal fluid. *Clin Chem*. 1995 ,41(11):1567-1573.
15. Hoeksema MJ, Law C. Cancer mortality rates fall: a turning point for the nation. *J Natl Cancer Inst* 1996,88(23):1706-1707
16. Mettlin CJ, Murphy GP, Sylvester J, McKee RF, Morrow M, Winchester DP. Results of hospital cancer registry surveys by the American College of Surgeons: outcomes of prostate cancer treatment by radical prostatectomy. : *Cancer* 1997, 80(9):1875-81
17. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, et al. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 1996,48(Suppl 6A):55-61
18. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993,42(4):365-374
19. Turkeri I, Tarcan T, Biren T, Kullu S, Akdas A. Correlation of transrectal ultrasonography and core biopsies with pathology results in radical prostatectomy specimens. *Int J Urol* 1996,3(6):459-461
20. Björk T, Bjartell A, Abrahamsson PA et al. Alpha 1-antichymotrypsin production in PSA-producing cells is common in prostate cancer but rare in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994,43(4):427-434
21. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 1993,20(4):671-680
22. Hammerer PG, McNeal JE, Stamey TA. Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate. *J Urol* 1995, 153(1):111-114
23. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol* 1997 Apr;157(4):1315-21
24. Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 1992, 15;52(12):3323-3328
25. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992, 22; 327(17):1185-1191
26. Polascik, T. J., Oesterling, J. E. and Partin, A. W.: Prostate specific antigen: a decade of discovery—what we have learned and where we are going. *J Urol*, 162: 293,1999
27. Vollmer RT, Montana GS. The dynamics prostate-specific antigen after definitive radiation therapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999 5(12):4119-4125
28. DeVere White RW, Meyers FJ, et al. Urinary prostate specific antigen levels: role in monitoring the response of prostate cancer to therapy. *J Urol* 1992 147(3 Pt 2):947-51
29. Katz AE, Olsson CA, Raffo AJ, et al. Molecular staging of prostate cancer with the use of an enhanced reverse transcriptase-PCR assay. *Urology* 1994 Jun;43(6):765-75
30. Kawakami M, Nakayama J. Enhanced expression of prostate-specific membrane antigen gene in prostate cancer as revealed by in situ hybridization. *Cancer Res* 1997 Jun 15;57(12):2321-4

### Αλληλογραφία

B. Ρώμπης

Κερασούντος 9

552 36 Πανόραμα

τηλ. 341001

e-mail: rombis@thenet.gr

### Corresponding author

Rombis B,

9 Kerasountos str.

552 36 Panorama

Thessaloniki

Greece

tel. +3031 341001

e-mail: rombis@thenet.gr