

Aplicații clinice ale markerilor tumorali PSA total și PSA liber

Clinical applications of total PSA and free PSA tumor markers

Stanciu Adina Elena

Institutul Oncologic Prof. Dr. Alex. Trestioreanu București

Rezumat

În ultimii 10 ani, cel mai utilizat marker tumoral pentru detecția cancerului de prostată a fost antigenul specific prostatic (PSA). Concentrația de PSA total din ser este proporțională cu volumul prostatei la pacienții cu cancer de prostată, fiind un indicator foarte sensibil al modificărilor care apar la aceștia. Există o foarte bună corelație între nivelul de PSA total, volumul tumorii și stadiul bolii. PSA total este un marker tumoral sensibil, dar specificitatea lui este limitată de valorile fals pozitive întâlnite frecvent la bărbații cu hiperplazie prostatică benignă (BPH).

De aceea, determinarea proporției de PSA liber ajută la îmbunătățirea specificității PSA total, în special în cazul bărbaților cu valori ale PSA total situate în "zona gri" (4 - 10 ng/ml). Valorile de PSA liber contribuie la discriminarea între cancerul de prostată și BPH și pot reduce numărul de biopsii, care nu sunt strict necesare.

Cuvinte cheie: PSA total, PSA liber, cancer de prostată, hiperplazie prostatică benignă

Abstract

During the last 10 years the most widely used tumor marker for early detection of the prostate cancer was the prostate specific antigen (PSA). The concentration of total PSA in serum correlates with the volume of prostate cancer and changes in the levels reflect the disease process. It's a very good relationship between serum total PSA, tumor size and stage of the disease. Total PSA is a sensitive serum marker for prostate cancer, but its specificity is limited by a high frequency of falsely elevated values in men with benign prostatic hyperplasia (BPH).

Therefore, the determination of the proportion of the free PSA has become widely used to improve the cancer specificity of total PSA, especially in men with PSA values in the "grey zone" (4-10 ng/ml). Free PSA values can help differentiate prostate cancer from BPH and reduce the number of unnecessary biopsies.

Keywords: total PSA, free PSA, prostate cancer, benign prostatic hyperplasia

Cancerul este a doua cauză a mortalității după bolile de inimă. O statistică arată că una din trei persoane face cancer și una la patru persoane moare de cancer. Pe plan mondial, după cancerul

pulmonar și cel de colon, cancerul de prostată este cea mai răspândită formă malignă la bărbații cu vârsta peste 55 ani. El este mai puțin întâlnit la persoane de până la 40 ani, incidența acestuia

crescând odată cu avansarea în vârstă. Astfel, mai mult de 60% din cazurile de cancer de prostată apar la bărbații având peste 70 ani.

Pentru îmbunătățirea tratamentului și a ratei de supraviețuire este indicată detectarea într-o fază incipientă a cancerului de prostată. Acesta este motivul pentru care, în ultimii 10 ani, au fost realizate mai multe sisteme de stadializare a cancerului de prostată, ce descriu corelația dintre stadiul tumorii și cursul clinic al bolii [1]. Cel mai folosit sistem este cel dat de Gleason, care este prezentat mai jos:

STADIUL A: Microscopic, tumoră nepalpabilă

A₁ - localizată;

A₂ - difuză;

STADIUL B: Macroscopic, tumoră palpabilă

B₁ < 1.5 cm în diametru, numai într-un singur lob;

B₂ > 1.5 cm în diametru sau câțiva ganglioni în ambii lobi;

STADIUL C: Tumoră cu invazie extracapsulară, dar fără expresie clinică

C₁ - invazie în veziculele seminale fără a atinge peretele pelvisului;

C₂ - fixată la nivelul peretelui pelvin;

STADIUL D: Tumoră metastatică

D₁ - metastaze limitate ≤ 3 ganglioni din pelvis;

D₂ - invazie ganglionară > 3 ganglioni sau metastaze extrapelvice;

D₃ - metastaze osoase.

De obicei, tumorile care se încadrează în stadiul A nu pot fi detectate prin examinare rectală, cel mai adesea fiind detectate prin metode invazive, cum ar fi analiza biopsică. De obicei, aceste tumori sunt presupuse a fi hiperplazii be-

nigne. Tumorile care se încadrează în stadiul B sunt palpabile prin examinare rectală și sunt închise în capsula prostatică. Tumorile prostatice în stadiul C sunt cu invazie extracapsulară, iar cele din stadiul D sunt metastatice.

Pe baza sistemului prezentat, a fost realizată corelația dintre stadiul tumorii și rata de supraviețuire [2], așa cum se poate vedea în *Tabelul 1*.

Una dintre cele mai utilizate metode de detecție a cancerelor de prostată în fază avansată este examinarea rectală digitală, folosită și ca metodă de screening la bărbații cu cancer de prostată asimptomatic, cu vârsta peste 50 ani. Totuși, există un număr considerabil de tumori prostatice nedetectabile prin examinare rectală, chiar în condițiile în care sunt prezente simptomele bolii.

De-a lungul ultimilor ani, ultrasonografia transrectală a devenit o metodă foarte folosită în diagnosticarea cancerului de prostată. Prin această metodă pot fi detectate tumori mici, de aproximativ 5 mm diametru. Totuși, sensibilitatea și specificitatea ultrasonografiei transrectale sunt foarte limitate (în jur de 20 - 30 %).

Procedurile de diagnosticare neinvazive, cum ar fi computerul tomograf și rezonanța magnetică, sunt puțin sensibile în fazele incipiente ale bolii neoplazice.

La ora actuală, una din metodele larg acceptate în practica clinică, pentru determinarea neoplasmelor, este evidențierea produșilor asociați tumorilor (factori genetici, oncogene, proteine etc.), care reprezintă "markeri tumorali". Markerii tumorali sunt substanțe care reflectă sinteza, creșterea și răspunsul la terapie al tumorilor maligne, fiind produși fie de celulele tumorale, fie de celulele gazdei stimulate de tumoră. De asemenea, asociați altor metode clinice și paraclinice de investigație, markerii tumorali permit diferențierea între tumorilor maligne și cele benigne, fiind folosiți și pentru detectarea cancerelor minime reziduale.

În ultimii 10 ani, în cancerul de prostată s-a impus determinarea antigenului specific prostatic (PSA), drept marker asociat acestuia.

Stadiul tumorii	Supraviețuire timp de 10 ani după terapia inițială
Stadiul A	90 - 100 %
Stadiul B	50 - 80 %
Stadiul C	30 - 60 %

Tabelul 1. Corelația dintre stadiul tumorii și prognoză

După cum am precizat anterior, una din cele mai utilizate metode de detecție a cancerelor de prostată în stadii avansate este examinarea rectală digitală. Determinarea PSA *total* alături de examinarea rectală digitală face să crească sensibilitatea și specificitatea metodei folosite în screeningul cancerului de prostată [3, 4]. Totuși, există un număr considerabil de tumori prostatice nedetectabile prin examinare rectală, chiar în condițiile în care sunt prezente simptomele bolii. La acești pacienți, determinarea PSA *total* joacă un rol important. Astfel, nivele ridicate ale PSA *total* pot fi găsite la aproape 95 % dintre bolnavii mai sus menționați.

În *Tabelul 2* se prezintă relevanța PSA *total* în detecția cancerului de prostată, în diferite stadii [5].

Antigenul specific prostatic (PSA) este o glicoproteină cu o greutate moleculară de 33.000 - 34.000 Da, sintetizată de către epiteliul prostatic benign și malign. Nivelul PSA este nedetectabil la femei și foarte mic la bărbații sănătoși și la cei cu alte tipuri de cancere: de colon, de plămân, stomac etc. [6]. PSA, spre deosebire de alți markeri tumorali, este sensibil la vârsta subiecților analizați, depinzând de aceasta. Astfel, valoarea concentrației PSA *total* determinată experimental se raportează la un domeniu de valori normale, exprimate pe intervale de vârstă.

Nivele variind de la moderat la crescut ale PSA *total* au fost găsite în serul bolnavilor diagnosticăți cu cancer de prostată sau cu hiperplazie prostatică benignă. Astfel, în *Tabelul 3* se prezintă corelația dintre stadiul bolii și domeniul concentrației PSA *total* din ser [7].

Concentrația de PSA *total* din ser este proporțională cu volumul prostatei la pacienții cu cancer de prostată netratat și este, deci, un indica-

tor foarte sensibil al modificărilor care apar la aceștia.

În *Figura 1* se prezintă corelația realizată între volumul tumorii, stadiul bolii și nivelul PSA *total* din ser [8].

În *Figura 2* este prezentată o schemă de determinare a PSA *total*, după prostatectomia radicală. Astfel, după orhiectomia bilaterală, la interval de 3 săptămâni, se determină nivelul PSA *total* din ser. Dacă acest nivel se află sub limita de detecție 0.2 - 0.6 ng/ml, atunci urmează să se efectueze determinări ale PSA *total* din 3 în 3 luni în cursul primului an de după prostatectomie, din 4 în 4 luni în cursul celui de-al doilea an și din 6 în 6 luni pentru anii următori. Dacă, după prostatectomia radicală, concentrația PSA *total* este mare, înseamnă că este vorba despre un cancer rezidual și se vor lua măsurile de rigoare în ceea ce privește tratamentul ce urmează a fi efectuat.

Pentru screeningul pacienților asimptomatici sau cu cancer de prostată în primul stadiu, determinarea nivelului PSA *total* nu poate înlocui examinarea rectală digitală, deoarece sensibilitatea PSA *total* este scăzută (20-40%) pentru cancere în faze incipiente. Acesta este motivul pentru care, în ultimii ani, a fost introdus un nou marker tumoral: PSA *liber*.

PSA *total* este un marker tumoral sensibil, dar specificitatea lui este limitată de valorile fals pozitive întâlnite frecvent la bărbații cu hiperplazie prostatică benignă (BPH). În ser doar 5-40% din PSA este liber, restul fiind legat sub forma unui complex (PSA - ACT), format între PSA și α_1 -antichimotripsină. În cancerul de prostată, proporția de (PSA - ACT) este mai mare și

Stadiul tumorii	Sensibilitatea PSA <i>total</i>
A și B	40 - 75 %
C și D	70 - 95 %

Tabelul 2. Sensibilitatea PSA *total* în detecția cancerului de prostată, în diferite stadii

Stadiul tumorii	Număr pacienți	PSA <i>total</i> [ng/ml]
Stadiul A	27	0 - 70.0
Stadiul B	111	1.3 - 237
Stadiul C	36	4.6 - 830
Stadiul D	56	10.2 - 2093

Tabelul 3. Corelația dintre stadiul bolii și domeniul concentrației PSA *total* din ser

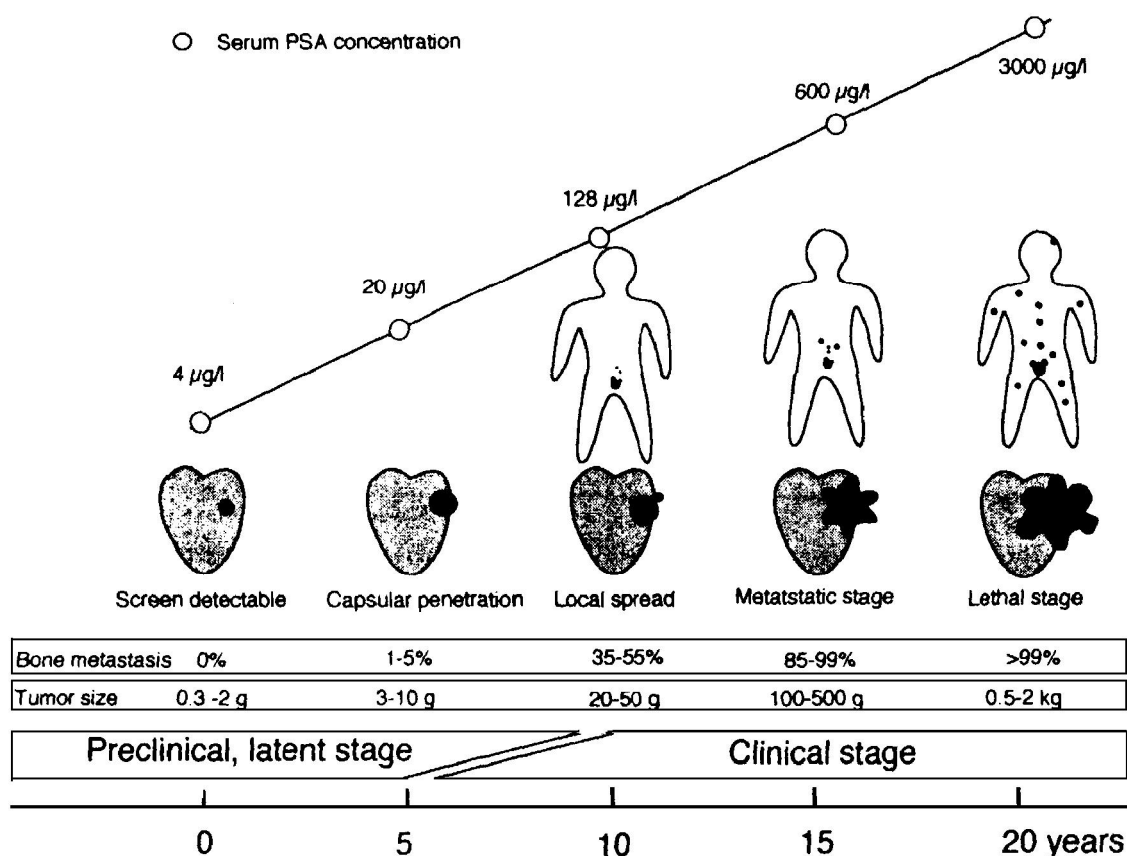


Fig. 1. Relația dintre nivelul PSA total din ser, volumul tumorii și stadiul bolii

deci, cea de PSA *liber* mai mică, decât în BPH. De aceea, determinarea proporției de PSA *liber* ajută la îmbunătățirea specificității PSA *total*, în special în cazul bărbaților cu valori ale PSA *total* situate în zona "gri" (4 - 10 ng/ml) [7]. O valoare pentru PSA *total* la limita de 4 ng/ml presupune un risc al cancerului de prostată de aproximativ 20%. Când valoarea PSA *total* crește la 10 ng/ml probabilitatea de a găsi la biopsie un cancer de prostată este suficient de mare pentru a certifica biopsia fără alte examinări. Acesta este motivul pentru care determinarea proporției de PSA *liber* este recomandată la pacienții cu valori ale PSA *total* cuprinse între 4 - 10 ng/ml.

În concluzie, determinarea nivelului de PSA *total* și PSA *liber*, alături de examinarea rectală digitală reprezintă o metodă foarte sensibilă și specifică în screeningul cancerului de prostată

în primul stadiu.

Bibliografie

- [1] Stein, A., Dekeannion, J.B., Smith, R.B., Dorey, F. - *Prostate specific antigen levels after radical prostatectomy in patients with organ confined and locally extensive prostate cancer*, J. Urol. **147**: 942 - 946, 1992
- [2] Mann, K., Saller, B. - *Tumours of the prostate gland*, N. Engl. J. Med. **324**: 1156 - 1161, 1998
- [3] Ornstein, D.K., Rao, G.S., Ratliff, T.L. - *Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels*, J. Urol. **157**: 195 - 198, 1999
- [4] Carter, H.B., Morrel, C.H. - *Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate*

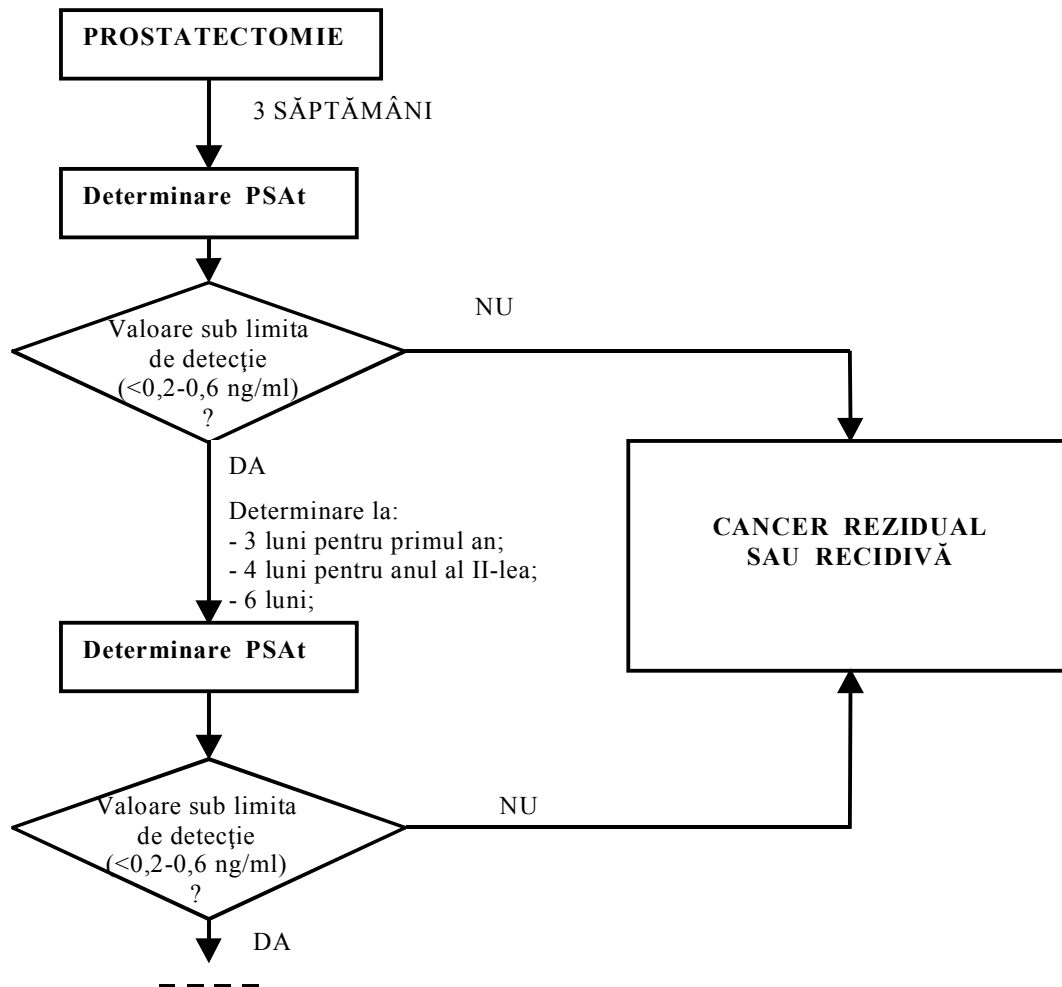


Fig. 2. Schema de determinare a PSA total după prostatectomie radicală

- disease, Cancer Res. **52**: 3323 – 3328, 1997
- [5] Partin, A.W., Carter, H.B., Chan, D.W. - *Prostate-specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia*, J. Urol. **143**: 747 – 752, 2000
- [6] Armbruster, D.A. - *Prostate-specific antigen: biochemistry, analytical methods and clinical application*, Clin. Chem., **39**, (2): 181 – 195, 1999
- [7] Stenman, U.H., Leinonen, J., Zhang - *Prostate-specific antigen*, Cancer Biol. **(9)**: 83 – 93, 2000
- [8] Babaian, R.J., Fritsche, H.A. - *Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application*, J. Clin. Lab. Anal. **4**: 135 – 137, 2001