Ειδικό προστατικό αντιγόνο – Μελέτη πληθυσμού του Ν. Ζακύνθου

Μ. Διαρεμέ[1], Α. Μάρκου[2], Π. Καρκαλούσος[3], Ι. Στήνιος[4]
[1] Βιοχημικό Εργαστήριο, ΕΟΠΠΥ Ζακύνθου
[2] Βιοχημικό Εργαστήριο, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ζακύνθου
[3] Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων, ΤΕΙ Αθηνών
[4] ΕΟΠΠΥ Ζακύνθου

Περίληψη

Το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) ή P-30 αντιγόνο παράγεται από το αδενικό επιθήλιο του προστάτη, κυκλοφορεί στο αίμα σε χαμηλά επίπεδα αλλά σε παθολογικές καταστάσεις του προστάτη αυξάνει σημαντικά. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν ο υπολογισμός τιμών αναφοράς και η επιβεβαίωση γνώσεων σχετικά με τη διαγνωστική ικανότητα του PSA και του λόγου Ολικού/Ελεύθερο κλάσμα PSA (F/T ratio). Συγκεντρώθηκαν τιμές PSA και F/T ratio από 1230 άνδρες διαφόρων ηλικιών που προσήλθαν στο Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ζακύνθου και στο ΕΟΠΠΥ Ζακύνθου. Για κάθε εξεταζόμενο καταγράφτηκε η αντίστοιχη διάγνωση (ΚΦ, υπερτροφία προστάτη, καρκίνος προστάτη). Ακολούθησε στατιστική ανάλυση των δεδομένων με μη παραμετρικές μεθόδους για τη εύρεση διαφορών μεταξύ διαφορετικών ομάδων ασθενών και η κατασκευή καμπύλων ROC για τον υπολογισμό τιμών αναφοράς.
Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, η διακύμανση των τιμών PSA αυξάνει με την ηλικία και μετά τα 80 έτη εμφανίζεται και στατιστικά σημαντική διαφορά. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε επίσης μεταξύ ομάδων ασθενών με διαφορετική διάγνωση. Συγκεκριμένα, οι φυσιολογικοί άνδρες είχαν εύρος τιμών PSA 1,3 – 1,8 ng/mL, οι άνδρες με υπερτροφία προστάτη 6,6 – 7,6 ng/mL και οι

άνδρες με καρκίνο προστάτη 34,9 – 63,2 ng/mL. Οι καμπύλες ROC επιβεβαίωσαν τη μεγαλύτερη διαγνωστική ικανότητα των τιμών F/T ratio έναντι των τιμών PSA για τη διάγνωση του καρκίνου προστάτη. Συμπερασματικά, με την αύξηση της ηλικίας αυξάνεται η ανώτερη τιμή διασποράς PSA, ενώ η κατώτερη τιμή παραμένει η ίδια. Στο καρκίνο του προστάτη παρατηρείται και η μεγαλύτερη διακύμανση των τιμών του. Οι τιμές του δείγματος μας δεν έδειξαν ότι οι τιμές PSA και F/T ratio μπορούν να διαφοροδιαγνώσουν την υπερτροφία από τον καρκίνο προστάτη.

Λέξεις κλειδιά
προστατικό αντιγόνο, προστάτης, τιμές αναφοράς, PSA

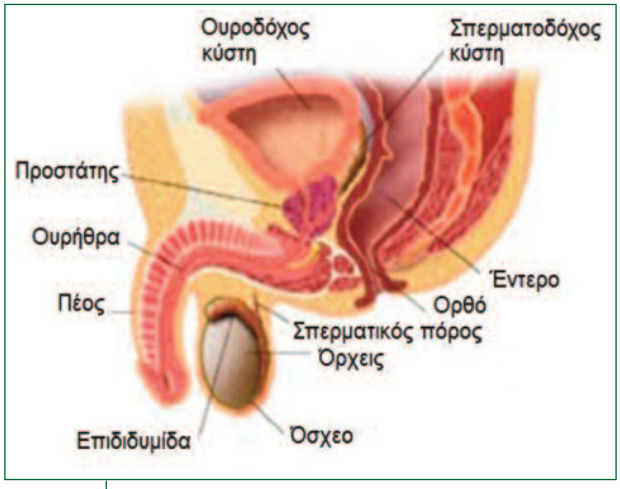
Υπεύθυνος αλληλογραφίας
Πέτρος Καρκαλούσος
Σαρανταπόρου 40, Χαλάνδρι, 15231
Τηλέφωνο: 6977-232435
e-mail: petef@hotmail.gr

1. Εισαγωγή

1.1. Η χημεία και η φυσιολογία του ειδικού προστατικού αντιγόνου

Το Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο (Prostate Specific Antigen - PSA), γνωστό επίσης ως καλλικρεΐνη ΙΙΙ ή P-30 αντιγόνο, ανακαλύφθηκε από τον Wang το 1979. Πρόκειται για μία 34 kD γλυκοπρωτεΐνη με 237 αμινοξέα. Είναι ένζυμο της πρωτεάσης της σερίνης, το γονίδιο της οποίας εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19 μεταξύ των θέσεων 19q13.2 και 19q13.3. Παράγεται από το αδενικό επιθήλιο του προστάτη (Εικόνα 1) και εκκρίνεται φυσιολογικά διαμέσου των προστατικών πόρων στο σπερματικό υγρό, όπου και δρα για να το ρευστοποιήσει και να αυξήσει την κινητικότητα του σπέρματος. Σε φυσιολογικές συνθήκες ελάχιστη ποσότητά του μετράται στην κυκλοφορία του αίματος, σε παθολογικές όμως καταστάσεις τα επίπεδά του στο αίμα αυξάνονται σημαντικά.[1,2]

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το PSA παράγεται επίσης σε πολύ χαμηλά επίπεδα (<0,1 ng/mL) από τους περιουρηθρικούς αδένες (αδένες Skene), καθώς και από το ενδομήτριο και τον αδενικό ιστό του μαστού στις γυναίκες. Μετρήσιμες συγκεντρώσεις PSA συναντώνται και σε άλλα βιολογικά υγρά, όπως στο αμνιακό υγρό, στο μητρικό γάλα κ.λπ. (Πίνακας 1).[2] Το PSA συναντάται επίσης στον ορό γυναικών με καρκίνο της μήτρας, του μαστού και των πνευμόνων, καθώς και σε ασθενείς με καρκίνο νεφρών[3].
Στη μέτρησή του στις πολύ μικρές πράγματι συγκεντρώσεις που ανιχνεύονται σε αυτούς τους ιστούς συνετέλεσαν σημαντικά οι πολύ ευαίσθητες μέθοδοι προσδιορισμού που εφαρμόζονται σήμερα (eCLIA) με την βοήθεια των οποίων μπορεί να μετρηθεί ακόμα και στην παιδική ηλικία, όπου δεν παρατηρείται διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα μέχρι την ηλικία των 12 ετών.[4]



Εικόνα 1 Στάδια μεταγονιδιωματικής ανάλυσης μικροχλωρίδων

Πίνακας 1 Συγκεντρώσεις Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) σε διάφορα βιολογικά υγρά

Υγρό	PSA (ng/mL)
Αμνιακό υγρό	0,60 - 8,98
Μητρικό γάλα	0,47 - 100
Ούρα γυναίκας	0,12 - 3,72
Ορός γυναίκας	0,01 - 0,53

1.2 Η αξία του προσδιορισμού του PSA

Τα επίπεδα του PSA στο αίμα χρησιμοποιούνται κυρίως για την πρώιμη ανίχνευση και το χειρισμό ασθενών με καρκίνο του προστάτη, τη σταδιοποίηση και παρακολούθηση της θεραπείας του, την ανίχνευση επανεμφάνισής του καθώς και σαν προγνωστικός δείκτης. Όμως, αυξημένα επίπεδα PSA στο αίμα μπορεί ακόμα να ανιχνευθούν σε καλοήθη υπερπλασία (υπερτροφία) του προστάτη, καθώς και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις.[5]

Η μέτρηση του PSA πρέπει να ξεκινά στην ηλικία των 50 ετών, εκτός εάν στο οικογενειακό ιστορικό υπάρχει πρώτου βαθμού συγγενής με καρκίνο του προστάτη, οπότε σε αυτές τις περιπτώσεις γίνεται σύσταση για έλεγχο του PSA από την ηλικία των 45 ετών. Κατά την παρακολούθηση της θεραπείας ασθενών με καρκίνο του προστάτη, ο προσδιορισμός PSA ενδείκνυται για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής, όπου:

- Μείωση των επιπέδων του PSA στα φυσιολογικά επίπεδα είναι ένδειξη της πλήρους αφαίρεσης ή απαλλαγής από τον καρκίνο.
- Επιμονή του δείκτη σε παθολογικά επίπεδα, πιθανώς ακολουθούμενη από σύντομη πτώση, ή η εκ νέου αύξηση μετά από σύντομη πτώση, είναι ένδειξη υπολειπόμενου καρκίνου ή μετάστασης.
- Αύξηση του PSA μετά από περίοδο φυσιολογικών τιμών (π.χ. μετά από προστατεκτομή) είναι ένδειξη επανεμφάνισης της νόσου.

Τα επίπεδα του PSA στον ορό σε πολλές περιπτώσεις σχετίζονται με το στάδιο του καρκίνου του προστάτη. Σχετικές μελέτες έδειξαν ότι στο στάδιο A, αυξημένα επίπεδα PSA παρουσιάζει το 38% των ασθενών, ενώ στο στάδιο D το 79%.[3]

Η συγκέντρωση όμως του PSA στο αίμα εξαρτάται από την ηλικία[6] και τη φυλή.[7] Ο καθορισμός τιμών αναφοράς, ανάλογα με αυτά αυξάνει την ευαισθησία της εξέτασης για τους νεαρότερης ηλικίας άνδρες καθώς και την ειδικότητα της εξέτασης για τους μεγαλύτερους.

Το εύρημα αυτό αποδίδεται στον Oesterling[8] και τους συνεργάτες του, οι οποίοι πρώτοι έθεσαν τη σχέση των τιμών του PSA με την αύξηση της ηλικίας (Πίνακας 2).

Πίνακας 2 Μέσες τιμές του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) φυσιολογικών ανδρών κατά Oesterling και συν.[8]

Ηλικίες	Λευκή φυλή	Κίτρινη φυλή	Μαύρη φυλή
40 - 49	2,5	2,0	2,0
50 – 59	3,0	3,0	4,0
60 - 69	4,0	4,0	4,5
70 - 79	5,5	5,0	5,5

1.3 Τα κλάσματα του PSA και ποιες παράμετροι του μετρώνται στα κλινικά εργαστήρια

Το PSA συναντάται στην κυκλοφορία σε δύο μορφές:

1. συνδεδεμένο (Complexed PSA), το οποίο κυκλοφορεί στον ορό συνδεδεμένοο με τις πρωτεάσες α1-αντιχυμοθρυψίνη (α1-ACT) και α2-μακροσφαιρίνη (α2-MG). Από τις δύο μορφές αυτές μορφές συνδεδεμένου PSA μόνο αυτό που είναι συνδεδεμένο με την α1-ACT μπορεί να ανιχνευθεί με τις υπάρχουσες μεθόδους. Αντίθετα το PSA που συνδέεται με την α2-μακροσφαιρίνη δεν ανιχνεύεται[9].
2. ελεύθερο (Free PSA), το οποίο κυκλοφορεί χωρίς να σχηματίζει συμπλέγματα με αντιπρωτεάσες και φαίνεται ότι αποβάλλεται κατά τη σπειραματική διήθηση.

Συνήθως μετράται στον ορό το ολικό PSA (Total PSA) που είναι το σύνολο του ελεύθερου PSA και του συνδεδεμένου PSA-ACT. Στη διαφορική διάγνωση μεταξύ της καλοήθους υπερπλασίας και του καρκίνου του προστάτη έχει καθιερωθεί πλέον η ταυτόχρονη μέτρηση ολικού PSA (Total PSA) και ελεύθερου PSA (Free PSA) και ο υπολογισμός του λόγου Free PSA/Total PSA (F/T ratio).[10]

Ο F/T ratio υπερέχει έναντι του PSA στην εκτίμηση της πιθανότητας να έχει κάποιος καρκίνο του προστάτη, συμβάλλοντας έτσι στον καλύτερο διαχωρισμό μεταξύ του καρκίνου και της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Για την εκτίμησή του έχουν οριστεί, ανάλογα με την μέθοδο προσδιορισμού, δύο «όρια» (cut-offs) F/T ratio. Όταν τα επίπεδα του ολικού PSA είναι μεταξύ 4 και 10 ng/ml το cutoff του F/T ratio θα πρέπει να είναι «υψηλό», κοντά στην τιμή 0,24, ώστε να αποτραπούν περιττές αρνητικές βιοψίες. Αντίθετα για επίπεδα ολικού PSA μεταξύ 3 και 4 ng/mL, το cutoff του F/T ratio θα πρέπει να είναι «χαμηλό», κοντά στη τιμή 0,19, με στόχο να αυξηθεί ο αριθμός των ανιχνευόμενων καρκίνων, αφού F/T ratio < 0,19 αποτελεί ένδειξη κακοήθειας. Επιπλέον, πρόσφατα, ανακαλύφθηκε ότι οι άνδρες με καλοήθη υπερπλασία

έχουν υψηλότερο ποσοστό της ελεύθερης μορφής του PSA, ενώ οι άνδρες με καρκίνο του προστάτη έχουν υψηλότερο ποσοστό της συνδεδεμένης με α1-αντιχυμοθρυψίνη μορφής του PSA (PSA-ACT).[11] Για την αύξηση της ευαισθησίας του PSA έχουν προταθεί επιπλέον εξετάσεις ή κατάλληλη προσαρμογή των τιμών αναφοράς (Πίνακες 3α και 3β).[12-16]

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η καταγραφή της κατανομής των τιμών PSA και F/T ratio ανά ηλικιακή ομάδα και διάγνωση, καθώς και η αναζήτηση της σχέσης τιμών PSA, F/T ratio και διάγνωσης.

Πίνακας 3α Μέθοδοι αύξησης της ευαισθησίας του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA).

Ηλικίες	Λευκή φυλή
Διαφορετικές τιμές αναφοράς ανάλογα με την ηλικία και την φυλή	Βλ. πίνακα 2 κατά Oesterling και συν.[8]
Ο προσδιορισμός της πυκνότητας PSA (Density)	Πρόκειται για τον λόγο του PSA προς το μέγεθος του προστατικού αδένα όπως αυτός μετράται με το διορθικό υπερηχογράφημα (TRUS). Πυκνότητα PSA >0,15 είναι ενδεικτική πιθανής παρουσίας καρκίνου προστάτη[10].
Ο προσδιορισμός της ταχύτητας αύξησης του PSA (velocity)	Πρόκειται για τη μεταβολή του PSA σε σχέση με το χρόνο. Απαιτούνται τουλάχιστον 3 μετρήσεις με διαφορά 12 έως 18 μήνες μετά από κάθε μέτρηση. Αύξηση PSA κατά 0,75 ng/ml/έτος είναι ένδειξη ύπαρξης καρκίνου του προστάτη[11-13].
Η μείωση των τιμών αναφοράς του PSA	Η μείωση του cut-off για το PSA από 2,5 σε 3,0 ng/ml αυξάνει τη πιθανότητα ανίχνευσης του καρκίνου του προστάτη.

Πίνακας 3β Παράγοντες που επηρεάζουν τη τιμή του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA).

Παράγοντες που αυξάνουν το PSA	Παράγοντες που μειώνουν το PSA
Ηλικία	Ιναστεριδη (Proscar), Ντουταστερίδη (Avodart)
Βιοψία προστάτη (x10)	
Κυστεοσκόπηση, διαστολές ουρήθρας	
Εκσπερμάτιση (Free PSA)	
Οξεία προστατίτιδα	
Αδενώματα προστάτη	
Αθλήματα (ποδηλασία)	

2. Υλικό και μέθοδος

Το υλικό της μελέτης προέρχεται από την καταγραφή των τιμών PSA ασθενών οι οποίοι προσήλθαν στο Βιοχημικό Εργαστήριο του ΕΟΠΠΥ Ζακύνθου και στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Νομαρχιακού Νοσοκομείου Ζακύνθου, κατά το χρονικό διάστημα 1/3/2010 έως 25/11/2011. Το δείγμα μας περιλάμβανε 1230 ασθενείς στους οποίους έγινε προσδιορισμός του ολικού PSA, ενώ σε 170 εξ αυτών έγινε επιπλέον προσδιορισμός και του Free PSA. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν πλήρες ιστορικό στο οποίο αναφερόταν: η ηλικία, η χρήση φαρμάκων και η διάγνωση ιατρού ουρολόγου (φυσιολογικά, υπερτροφία προστάτη, καρ-

κίνος προστάτη). Οι εξεταζόμενοι ήταν ασθενείς όσοι προσήλθαν στα ιατρεία του ΕΟΠΠΥ Ζακύνθου είτε για γενικό προσυμπτωματικό έλεγχο (screening), είτε για παρακολούθηση της θεραπείας τους. Οι μετρήσεις του PSA και του Free PSA έγιναν στον ανοσοενζυμικό αναλυτή Immulate 2000 (Siemens). Η στατιστική ανάλυση έγινε με τα στατιστικά πακέτα SPSS v.20 (αμφότερα ακαδημαϊκή άδεια) και Minitab v.14.

3. Αποτελέσματα

Στους Πίνακες 4, 5 παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα PSA ανά ηλικιακή ομάδα και διάγνωση. Οι τιμές PSA και F/T ratio σε φυσιολογικούς και μη άνδρες δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, ύστερα από έλεγχο με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Κατά συνέπεια ο στατιστικός έλεγχος έγινε με μη παραμετρικές μεθόδους.

Οι τιμές των φυσιολογικών ανδρών χωρίστηκαν σε ομάδες ηλικιών ανά δεκαετία ιδιαίτερα στις κρίσιμες ηλικίες 40 με 80 έτη (Πίνακας 4). Προέκυψε ότι οι μέσες τιμές PSA εμφανίζουν με την ηλικία μικρή αύξηση, η οποία γίνεται εντονότερη μετά την ηλικία των 80 ετών. Παρόλα αυτά οι διάμεσες τιμές παραμένουν σταθερές με διαφορές μη στατιστικά σημαντικές, ύστερα από τον έλεγχο κατά Kruskal Wallis (P = 0,843). Αυτό που κάνει εντύπωση είναι η μεταβολή της διακύμανσης των τιμών PSA η οποία φαίνεται να αυξάνει με την ηλικία. Οι διαφορές όμως αυτών των διακυμάνσεων μετά από έλεγχο που έγινε με τις δοκιμασίες Levene και Barlett, δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά (P = 0.207 και 0,921 αντίστοιχα) (Γράφημα 1).

Παράλληλα, αναζητήθηκαν το εύρος φυσιολογικών τιμών ή αλλιώς τιμών αναφοράς PSA μεταξύ των ανδρών που είχαν διαγνωσθεί ως φυσιολογικοί (Πίνακας 4). Αυτό υπολογίστηκε με τη μέθοδο των εκατοστημορίων (2,5P και 97,5P) για πέντε ομάδες φυσιολογικών ανδρών, ξεκινώντας από την ηλικία των 41 ετών. Για την ηλικιακή ομάδα κάτω των 40 ετών δεν υπολογίστηκε εύρος φυσιολογικών τιμών λόγω του μικρού τους πληθυσμού (μόλις 9 άτομα). Παρατηρήθηκε ότι η ανώτερη φυσιολογική τιμή PSA αυξάνει δραματικά μετά τα 80 έτη, ενώ η κατώτερη τιμή παραμένει σταθερή.

Τέλος, συγκρίθηκαν οι τιμές PSA φυσιολογικών ανδρών με τις αντίστοιχες ανδρών που πάσχουν από υπερτροφία και καρκίνο του προστάτη (Πίνακα 5, Γράφημα 2). Η μέση τιμή PSA από 1,56 ng/mL στους φυσιολογικούς άνδρες ανεβαίνει στο 7,09 ng/mL στους άνδρες με υπερτροφία και στην ακόμη υψηλότερη τιμή 49,02 ng/mL στους άνδρες με καρκίνο. Η διαφορά αξιολογείται ως στατιστικά σημαντική, κατόπιν ελέγχου με τη μέθοδο Kruskal Wallis (P < 0,001). Στα ίδια δείγματα μελετήθηκε και η διαφορά στις διακυμάνσεις μεταξύ φυσιολογικών ανδρών και ανδρών με υπετροφία προστάτη και καρκίνο προστάτη (Γράφημα 3). Υπολογίστηκε ότι μεγαλύτερη διακύμανση παρουσιάζουν οι άνδρες με καρκίνο προστάτη και ακολουθούν αυτοί με υπερτροφία προστάτη. Ο έλεγχος των διακυμάνσεων κατά Barlett και Levene έδειξε ότι η διαφορά μεταξύ των διακυμάνσεων είναι στατιστικά σημαντική (P < 0,001).

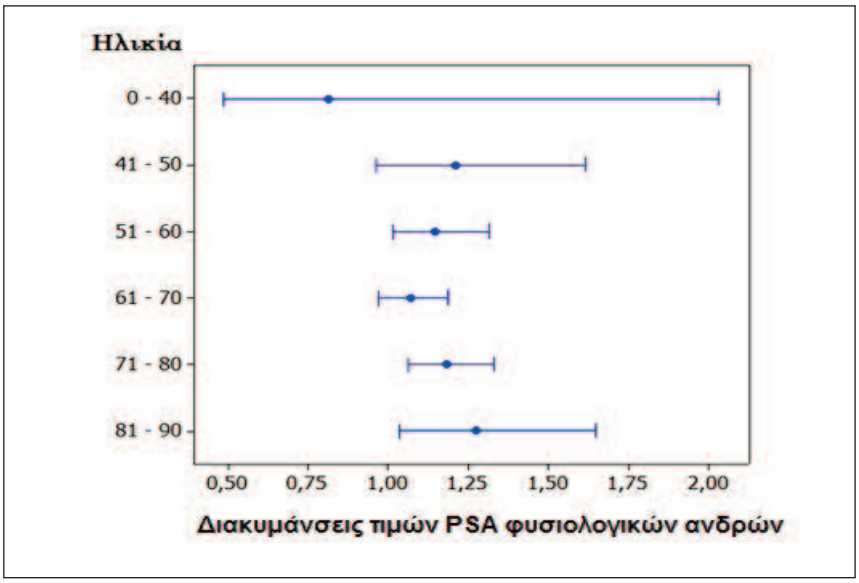
Πίνακας 4 Τιμές αναφοράς από τιμές του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) φυσιολογικών ανδρών στη Ζάκυνθο

Ηλικίες	Σύνολο τιμών	Μέση τιμή PSA	Διάμεση τιμή PSA	Εύρος τιμών	Τυπική απόκλιση	2,5 P	97,5P
0 - 40	9	1,18	0,80	2,30	0,82	-	-
41 - 50	54	1,31	0,85	4,90	1,21	0,04	4,66
51 - 60	229	1,45	1,10	7,09	1,16	0,07	4,07
61 - 70	349	1,35	1,01	6,29	1,07	0,1	3,86
71 - 80	281	1,35	0,99	9,40	1,18	0,07	3,86
81 - 100	68	1,64	1,05	22,0	2,8	0,03	11,7

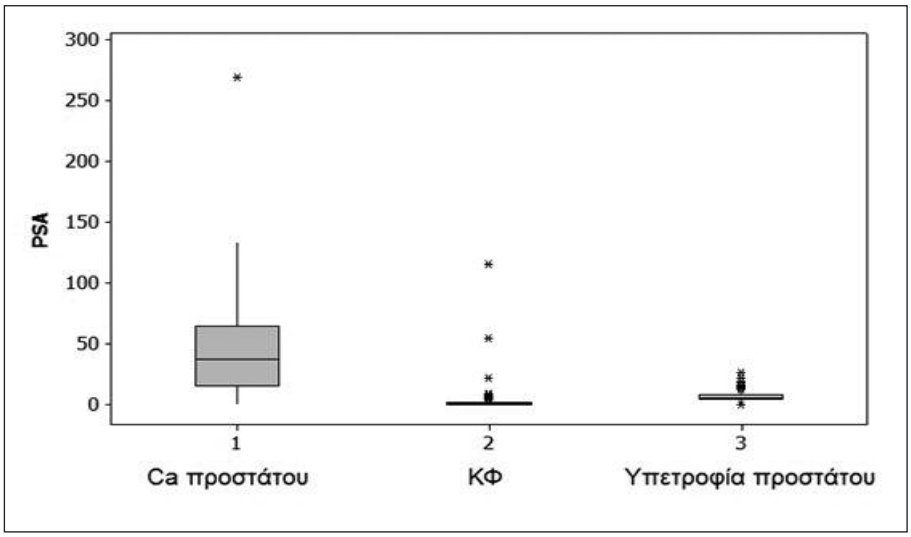
Πίνακας 5 Τιμές αναφοράς από τιμές του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) φυσιολογικών ανδρών στη Ζάκυνθο

Διάγνωση	Μέση τιμή ng/mL	Τυπικό σφάλμα ng/mL	Εύρος τιμής ng/mL
Χωρίς παθολογικά ευρήματα	1,56	0,13	1,3 – 1,8
Υπερτροφία προστάτη	7,09	0,23	6,6 – 7,6
Ca προστάτη	49,02	7,09	34,9 – 63,2

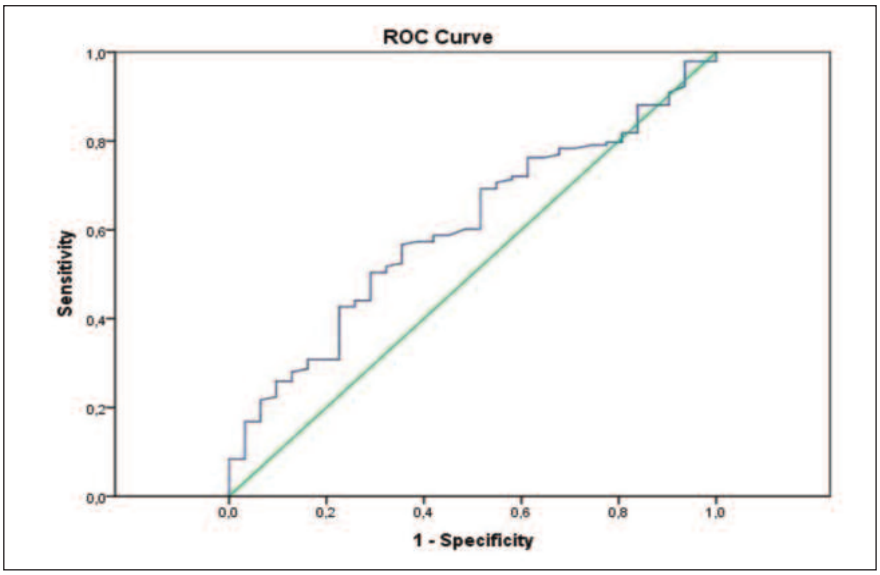
Γράφημα 1. Δοκιμασία ελέγχου διακυμάνσεων κατά Levene και Barlett. Οι διαφορές των διακυμάνσεων των τιμών του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) ανά ηλικία δεν έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά.



Γράφημα 2. Διάγραμμα Box Plot για τις τιμές Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) σε τρεις ομάδες ανδρών: φυσιολογικοί, με Ca προστάτη και με υπερτροφία προστάτη.



Γράφημα 3. Καμπύλη ROC για τιμές Ολικό/Ελεύθερο κλάσμα Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (F/T ratio) κατασκευασμένη από δείγμα φυσιολογικών ανδρών και ανδρών με



Επιπλέον, διερευνήθηκε με καμπύλες ROC η δυνατότητα των τιμών PSA και του λόγου F/T να ξεχωρίζουν άνδρες με φυσιολογικό προστάτη από αυτούς με υπερτροφία ή καρκίνο προστάτη. Στο Γράφημα 3 φαίνεται ότι ο λόγος F/T έχει μεγαλύτερη ικανότητα στη διάκριση των τριών πληθυσμών χωρίς όμως αυτή η διάκριση να είναι σαφής. Ο κίνδυνος καρκίνου προστάτη σε δύο ομάδες ασθενών ηλικίας 60 - 64 και 65 - 75 ετών, βασιζόμενος στον λόγο F/T ratio (%) δείχνει ότι ο κίνδυνος είναι αυξημένος όσο μικρότερος είναι ο λόγος (Γράφημα 4). Αντίθετα στο Γράφημα 5 φαίνεται ότι οι τιμές PSA δεν μπορούν να ξεχωρίζουν φυσιολογικούς από μη φυσιολογικούς πληθυσμούς.

4. Συζήτηση

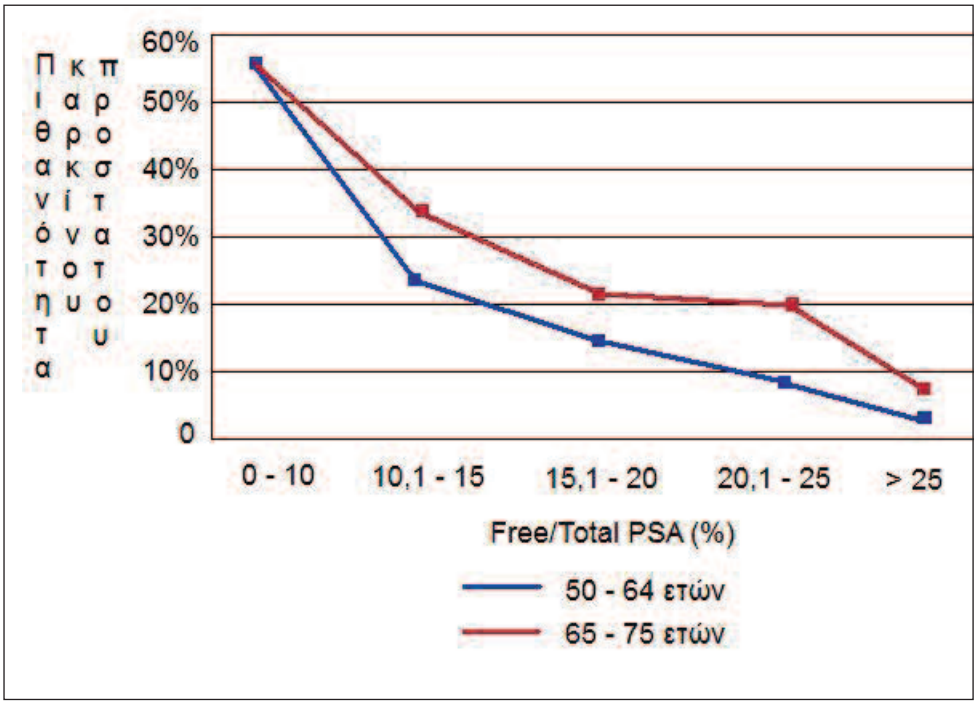
Το PSA αποτελεί σήμερα μία από τις πλέον συχνά εκτελούμενες εξετάσεις παγκοσμίως. Σε σχετική μελέτη στις ΗΠΑ το ποσοστό των ανδρών, χωρίς ιστορικό καρκίνου του προστάτη, που έχουν εξεταστεί τουλάχιστον μία φορά την ζωή τους κυμαίνεται από 22% για τους άνδρες ηλικίας 40 – 49 ετών μέχρι 57,6% για άνδρες 50 – 79 ετών[17]. Παρόλο όμως που η εξέταση αυτή είναι γνωστή από το 1983, η συζήτηση παραμένει ζωηρή σχετικά με το πώς μπορούν να βελτιωθούν η ευαισθησία και η ειδικότητα της (Πίνακας 3).

Η δική μας μελέτη περιορίστηκε σχετικά σε τρία κύρια σημεία:

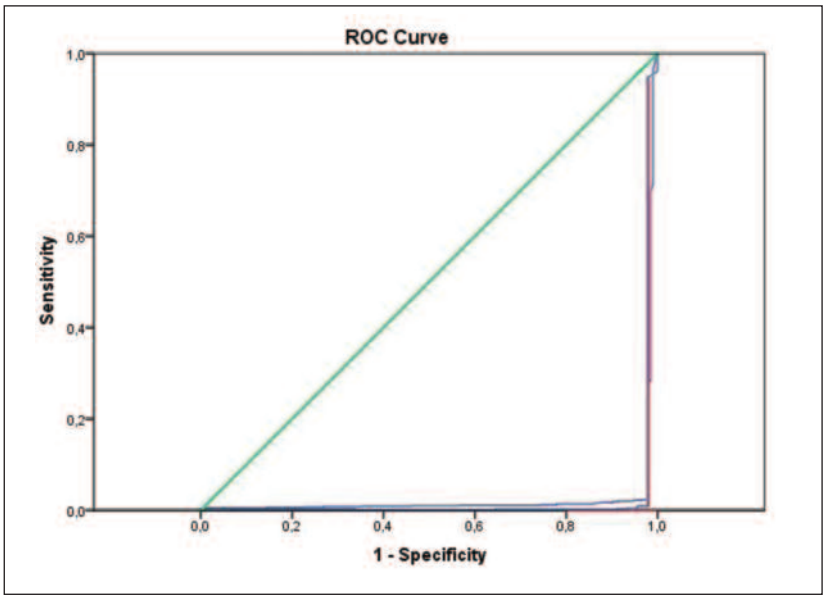
Α) Σχέση PSA με την ηλικία. Στο δείγμα μας η αύξηση της ηλικίας (Πίνακας 4) προκαλεί αύξηση της ανώτερης τιμής των τιμών αναφοράς PSA. Συγκεκριμένα αυξάνεται το εύρος των τιμών αναφοράς, δηλαδή η διακύμανση του PSA, σε αντίθεση με την κατώτερη τιμή που παραμένει η ίδια. Τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά με τον γνωστό πίνακα τιμών αναφοράς των Oesterling και συν[8]. Το ερώτημα είναι αν η αύξηση του PSA με την ηλικία σχετίζεται και με περισσότερους θανάτους από καρκίνο του προστάτη. Στον πίνακα 5 ταξινομήθηκαν τα ποσοστά των ανδρών φυσιολογικών και μη, σε σχέση με τη μέση τιμή PSA καθώς και τις μέσες/διάμεσες τιμές PSA ανά ηλικία και πάθηση (Πίνακας 6). Επιβεβαιώνεται ότι τα προβλήματα με τον προστάτη ξεκινούν μετά τα 41 έτη και ότι τα περισσότερα παθολογικά ευρήματα παρουσιάζονται στις ηλικίες 61 – 70 ετών.

Β) Σχέση PSA με την κατάσταση του ασθενούς. Προφανώς η μεγαλύτερη διακύμανση των τιμών PSA στις μεγαλύτερες ηλικίες έχει να κάνει με την αύξηση των κρουσμάτων σε αυτή την ομάδα ηλικιών. Και τα δικά μας ευρήματα επιβεβαιώνουν ότι η ευαισθησία του PSA βελτιώνεται σημαντικά με τη χρήση διαφορετικών τιμών αναφοράς ανά ηλικία, πρακτική πολύ συνηθισμένη σε πολλές χώρες.[18] Η έρευνα του Oesterling και συνεργατών έδειξε ότι η τιμή του PSA αυξάνει κατά 3,2% κάθε χρόνο.[8] Παρόλα αυτά δεν υπάρχει αναφορά σε κάποια μελέτη ότι μπορεί η αύξηση αυτή να αναστραφεί για κάποια ομάδα ηλικίας κάτι που στη δική μας μελέτη παρατηρείται για τις ηλικίες 61 – 80 ετών. Χαρακτηριστική μελέτη από τη διεθνή βιβλιογραφία είναι μία μεγάλη μελέτη (CHAP study) που έγινε στην Αυστραλία όπου μελετήθηκαν διάφοροι πληθυσμοί συμπεριλαμβανομένων και Ελ-

Γράφημα 4. Ο κίνδυνος καρκίνου προστάτη σε δύο ομάδες ασθενών ηλικίας 60-64 και 65-75 ετών, βασιζόμενος στον λόγο Ολικό/Ελεύθερο κλάσμα Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (F/T ratio) (%).



Γράφημα 5. Καμπύλη ROC για τιμές Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) κατασκευασμένη από δείγμα φυσιολογικών ανδρών και ανδρών με υπερτροφία προστάτη (μπλε γραμμή) και Ca προστάτη (κόκκινη



λήνων ανδρών.[19] Οι τιμές του PSA αύξαναν μαζί με την ηλικία γεγονός που μας οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το μικρό μας δείγμα σε αυτές τις ομάδες ηλικιών αποτελεί την αιτία αυτού του φαινομένου.

Γ) Διαγνωστική ικανότητα PSA και F/T ratio. Οι καμπύλες ROC που έγιναν με τιμές του δείγματος μας, δεν επιβεβαίωσαν τη σχέση των τιμών PSA και F/T ratio με τη διάγνωση της υπερτροφίας και του καρκίνου προστάτη. Παρόλα αυτά το F/T ratio έχει σαφώς μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα (Γράφημα 3) σε σχέση με το ολικό PSA (Γράφημα 5).

Η αξία, επομένως, του λόγου F/T PSA στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη είναι αναμφισβήτητη, όπως φαίνεται και από τη διεθνή βιβλιογραφία. Ο λόγος F/T PSA έχει πολύ καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα κάτι που αποδείχθηκε τόσο από τις δικές μας καμπύλες ROC (Γραφήματα 3 και 5), όσο και από αντίστοιχες μελέτες άλλων ερευνητών. Έτσι, από αντίστοιχη μελέτη στη Γερμανία αποδείχτηκε ότι η καμπύλη ROC για τον λόγο F/T PSA είχε εμβαδό 0,72 σε αντίθεση με το PSA που ήταν 0,62[20]. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται σε αντίστοιχη Ιαπωνική,[21] Αμερικανική,[22] Τουρκική[23] και Νιγηριανή μελέτη.[24]

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα παραπάνω, η μέτρηση του Free PSA και του λόγου F/T PSA έχει μεγαλύτερη διαγνωστική αξία από το PSA. Παρόλα' αυτά όμως η μέτρηση του Free-PSA έχει σημαντικό κόστος και αυτός άλλωστε είναι ένας από τους λόγους που δεν προσδιορίζεται σε όλα τα εργαστήρια. Επομένως, πέρα από τους καθαρά ιατρικούς λόγους, ίσως θα έπρεπε και τα Ελληνικά εργαστήρια να καθιερώσουν τιμές αναφοράς για το PSA ανά ηλικία. Η τιμή όριο cut-off των 4 ng/mL θα πρέπει ίσως να αναθεωρηθεί προς τα πάνω, τουλάχιστον μετά τα 60 έτη, για να αποφεύγονται έτσι οι περιττές βιοψίες, αλλά και μετρήσεις F/T PSA. Προς την κατεύθυνση αυτή χρειάζεται να γίνουν και άλλες μελέτες σε διάφορους πληθυσμούς και με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

Πίνακας 6 Οι μέσες και διάμεσες τιμές του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (PSA) ανά ηλικία και πάθηση

Ηλικίες	Σύνολο τιμών	Μέση τιμή PSA	Διάμεση τιμή PSA	ΚΦ	Υπετροφία προστάτη	Καρκίνος προστάτη
0 - 40	9	1,06	0,75	100%	0%	0%
41 - 50	54	1,31	0,8	93%	7%	0%
51 - 60	229	1,44	1,1	91%	8%	0%
61 - 70	349	1,34	0,01	36,5%	51%	12,5%
71 - 80	281	1,35	0,99	72,9%	22%	5%
81 - 100	68	1,61	1,05	79,5%	16%	4,5%

Summary

Specific prostate antigen - study on Zakynthos' population

M. Diareme[1], A. Markou[2], P. karkalousos[3], I. Stinios[4]
[1] *Biochemical Laboratory, EOPPY, Zakynthos, Greece*
[2] *Biochemical Laboratory, General Hospital of Zakynthos, Zakynthos, Greece*
[3] *Department of Medical Laboratories, Technological and Educational Institute of Athens*
[4] *EOPPY, Zakynthos, Greece*

Prostatic antigen (PSA) or P-30 antigen is produced by the glandular epithelium of prostate. It circulates in blood in very low levels but in pathological situations, such as cancer, increases dramatically. In current study General Hospital of Zakynthos and EOPPY of Zakynthos tried to estimate PSA reference values and to confirm common knowledge about its diagnostic value. For that reason, 1320 PSA values and 170 Free/Total PSA values (F/T ratio) were collected. All determinations followed by the patients' diagnosis and divided in three groups: normal, hypertrophy and prostate cancer. The data were analyzed by non-parametric statistical tests in order to investigate any difference between the men's groups. We make also ROC curves for the estimation of reference values. According to our results, it was proved that increase of age increases also the variance of PSA values. Significant statistical difference observed after 80 years old. Between different groups of patients there were significant differences. In normal men PSA values varied between 1,3 and 1,8 ng/ml and in men with prostate hypertrophy PSA values varied between 6,6 and 7,6 ng/ml and in men with prostate cancer between 34,9 and 63,2 ng/ml. ROC curves confirmed the higher diagnostic capability of F/T ratio against PSA in the diagnosis of prostate cancer. The upper value of PSA dispersion is increasing with the age but the lower value remains constant. Prostate cancer causes a large dispersion of PSA values. Our sample's values didn't prove the ability of PSA and F/T ratio to diagnose prostate hypertrophy and cancer.

Key words
prostate cancer, PSA, reference values

Βιβλιογραφία

1. Balk P, Ko J, Bubley J. Biology of prostate specific antigen. J Clin Oncol. 2003:21: 383–391.
2. Laux D, Custis S,Forensic Detection of Semen III. Detection of PSA Using Membrane Based Tests: Sensitivity Issues with Regards to the Presence of PSA in Other Body Fluids. Midwestern Association of Forensic Scientists. Retrieved 2008-05-11.
3. Yu H, Berkel H. PSA in women. J La State Med Soc 1999:151:209-213.
4. Αντωνίου Α, Παπαναστασίου Π, Στεφανίδης Α, Διαμαντής Ε, Φ. Ανδρουλάκης, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2002;19(6):660-664.
5. Punglia S, Amico A, Catolona W, Roehl K, Kuntz K. Impact of age benign prostatic hyperplasia and cancer on PSA level. Cancer 2006; 106:1507-1513.
6. Berman Sawyer, Borkowski A, Moore G. Elevated prostate-specific antigen levels in black men and white men. Mod Pathol 1996; 9:1029-1032.
7. Wolff J, Brehmer B, Borchers H, Rohde D, Jakse G. Are age-specific reference ranges for PSA population

specific? Anticancer Res 2000; 20:4981-4983.
8. Oesterling J, Jacobsen S, Chute C, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of health men: establishment of age-specific reference ranges. JAMA 1993; 270:860-864.
9. Jung K, Brux B, Lein M, Rudolpf B, Kristiansen G, Hauptmann S et al. Molecular forms of PSA in malignant and benign tissue: biochemical and diagnostics implications. Clin Chem 2000; 46:47-54.
10. Masieri L, Minervini A, Vittori G, Lanciotti M, Lanzi F, Lapini A et al. The role of free to total PSA ratio in prediction of extracapsular tumor extension and biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with PSA between 4 and 10 ng/ml. Int Urol Nephrol 2012; 44:1031-1038.
11. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen T, Nilsson O, Pettersson K et al. PSA in serum occurs predominantly in complex with a1- antichymotrypsin. ClinChem 1991; 37:1618-1625.
12. Lein M, Koenig F, Jung K, McGovern J, Skates J, Shonor D et al. The percentage of free prostate specific antigen is an age-independent tumour marker for prostate cancer: establishment of reference range in a large population. J of Urology 1995. 154:1090-1095.
13. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman C, Marberger M. PSA, PSA density of transition zone, F/T ratio and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/ml. Urology 1999; 54:517-522.
14. Thanigasalam R, Mancuso P, Tsao K, Rashid P. Prostate-specific antigen velocity: a practical role for PSA. Anz J Surg 2009; 79:703-706.
15. Potter R, Carter B. The role of prostate-specific antigen velocity in prostate cancer early detection. Curr Urol Rep 2000; 1:15-19.
16. Kettermann A, Ferrucci L, Trock B, Metter J, Loeb S, Carter B.
17. Catalona W, Partin A, Slawin K, Brawer M, Flanigan R, Patel A et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998; 279:1542–1547.
18. Mochtar C, Andika S. The value of prostate-specific antigen in Asia. Therapeutic advances in Urology 2010; 3:77-83.
19. Litchfield M, Cumming R, Smith D, Naganathan V, Le Couteur D, Waite L et al. Prostate-specific antigen levels in men aged 70 years and over: findings from the CHAMP study. MJA 2012; 196:394–398.
20. Luboldt H, Swoboda A, Borgermann C, Fornara P, Rubben H. Clinical usefuleness of free PSA in early detection of prostate cancer. Onkologie 2001; 24:33-37.
21. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Okegawa T, Miura I, Miyara A, Kato M, Sugisaki H, Tomaru T. Significance of serum free prostate specific antigen in the screening of prostate cancer. J Urol 1996; 156:1964-1968.
22. Catalona E, Southwick P, Slawin K, Partin, Brawer M, Flanigan R, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density cutoffs for prostate cancer detection and staging. Urology 2000; 56:255-260.
23. Mungan G, Erol B, Akduman B, Bozdogan G, Kiran S, Yesilli C, Mungan A. Values for free/total prostate-specific antigen ratio as a function of age: necessity of reference validation in a Turkish population, Clin Chem Lab Med 2007; 45:912-916.
24. Ezenwa E, Tijani K, Jeje O, Soriyan O, Ogunjimi M, Ojewola R, Ajie O, El-Nahas A. The value of percentage free prostate speci c antigen (PSA) in the detection of prostate cancer among patients with intermediate levels of total PSA (4.0–10.0 ng/mL) in Nigeria. Arab Journal of Urology 2012; 10:394–401.