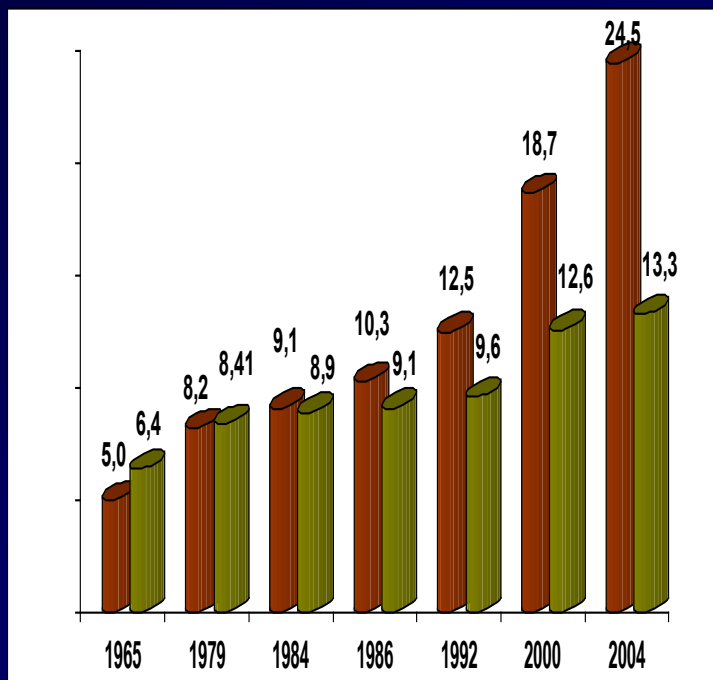
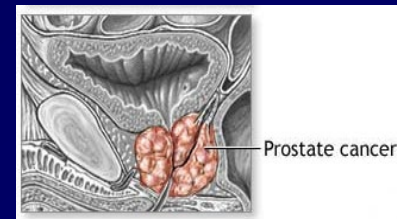


Rak stercza – diagnostyka biochemiczna

Jan Kanty Kulpa, Janusz Jaszczyński

Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Rak stercza

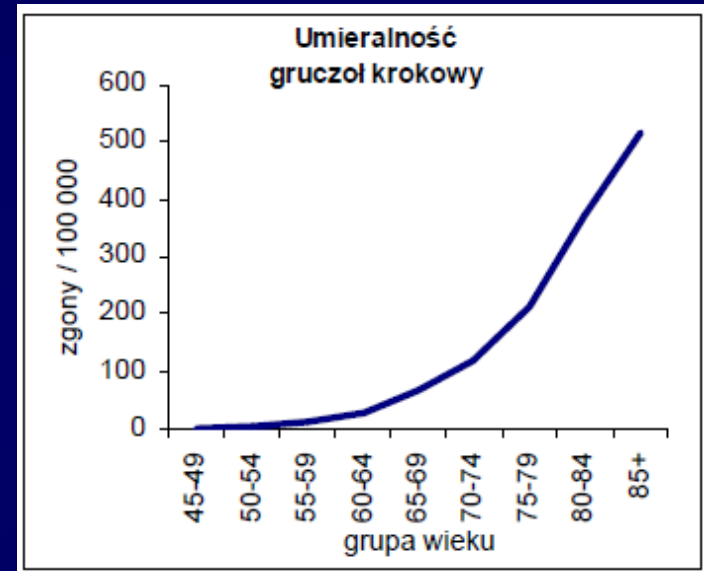
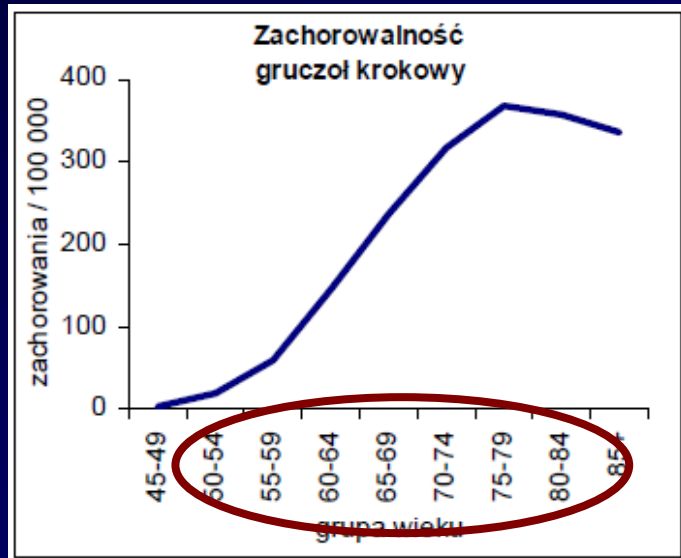


■ Wsp. zachorowalności

■ Wsp. umieralności

- 2 miejsce po raku oskrzela i płuca pod względem liczby nowych zachorowań w Polsce
- 3 miejsce (po raku płuca i raku żołądka) wśród przyczyn zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce
- zróżnicowanie geograficzne i etniczne częstości występowania

Zachorowalność i umieralność na nowotwór gruczołu krokowego u mężczyzn w Polsce w 2008 roku w 5-letnich grupach wieku

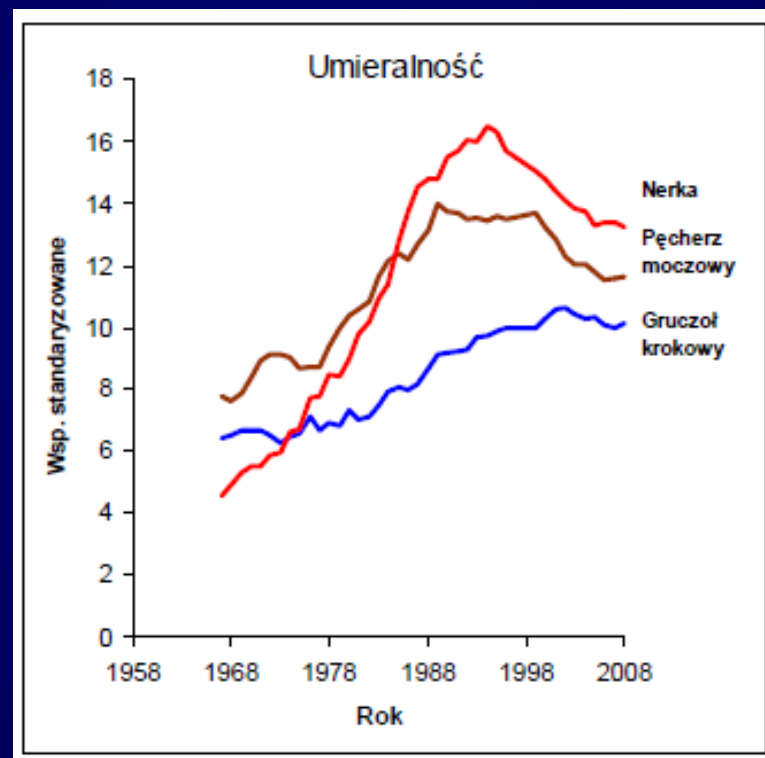
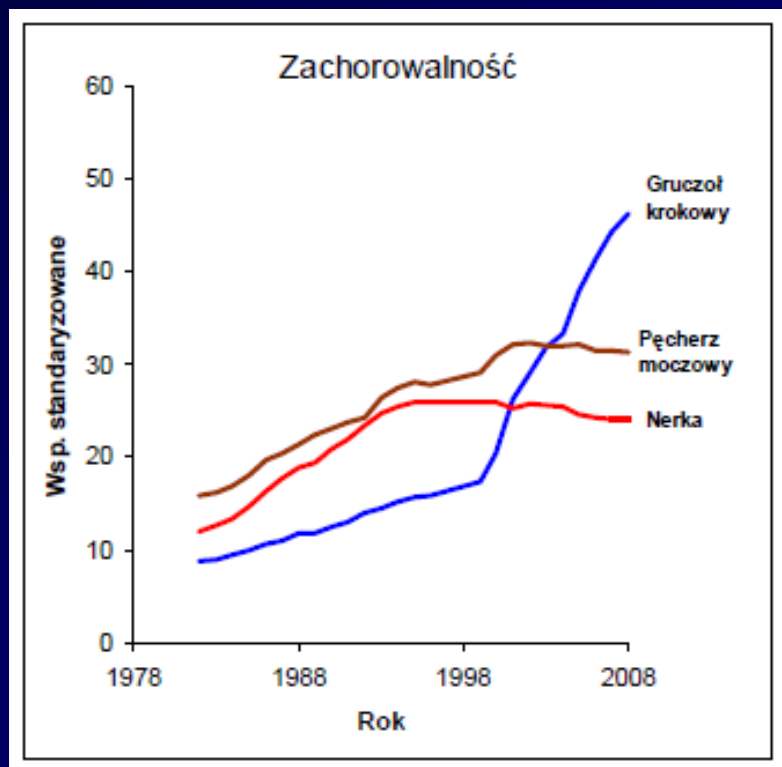


Wzrost liczby zachorowań wraz z wiekiem :
grupa wysokiego ryzyka zagrożenia rakiem stercza: mężczyźni powyżej 50 roku życia

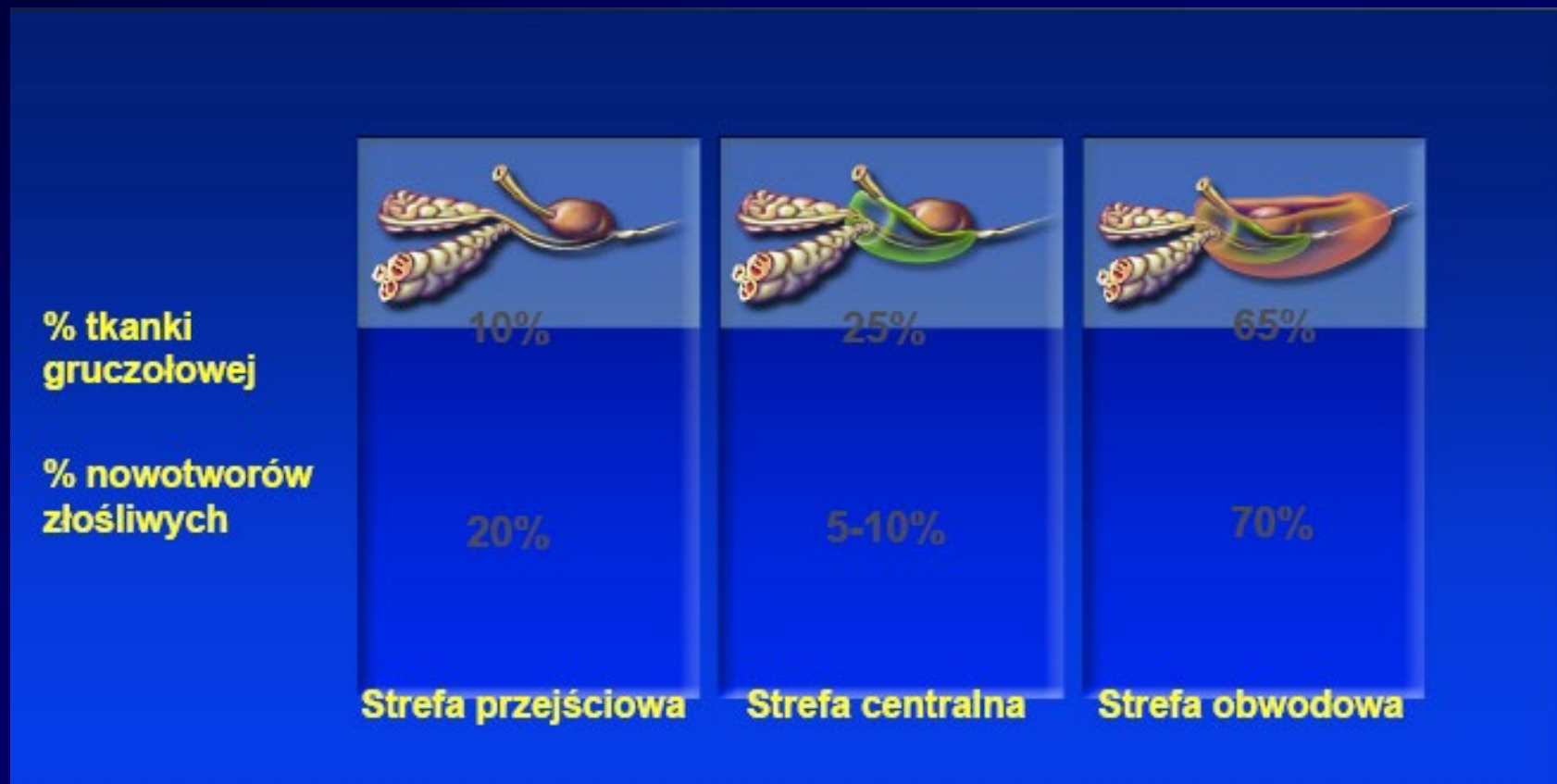
Zróżnicowany przebieg kliniczny

„Many more men die with prostate cancer than of it”

Trendy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe układu moczowo-płciowego u mężczyzn w wieku 45-64 lat w Polsce



Rak gruczołu krokowego - lokalizacja guza



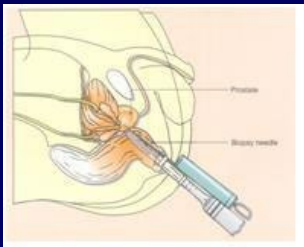
Rak stercza vs. gruczolak stercza

- u ponad 60% mężczyzn powyżej 60 r. życia stwierdza się mikroskopowe cechy łagodnego rozrostu stercza (hiperplazji)
- miejscowo rozwijający się rak stercza i łagodny rozrost stercza (PBH) - podobne objawy ze strony narządu moczowego
- podstawy problem diagnostyczny – różnicowanie pomiędzy rakiem i gruczolakiem stercza

Rak stercza



WYKRYWANIE: podstawowa metoda diagnostyczna w chorobach gruczołu krokowego - **badanie przezodbytnicze (*digital rectal examination* – DRE)** – dokładność diagnostyczna 40% - element subiektywizmu oceny



ROZPOZNANIE: ocena hist-pat; **biopsja gruboigłowa (BGI)/TRUS** - nowotwór wykrywany jest w materiale biopsyjnym tylko u połowy badanych z (+) wynikiem DRE

Ujemny wynik BGI nie wyklucza obecności nowotworu

Diagnostyka biochemiczna: Kwaśna fosfataza

1935

Kutscher W. - wysoka zawartość w tkance stercza

1938

Gutman AB. - wysoka aktywność w osoczu

1941

Huggins C. - użyteczność w monitorowaniu hormonoterapii

1964

Shulman S. – immunogenność izoenzymu sterczowego

1970

***Ostrowski W.* - heterogenność izoenzymu sterczowego**

1974

Cooper JF. – RIA metoda oznaczania stężenia (PAP)

Prostate Specific Antigen



- Hara M et al., Jpn J Legal Med. 1971
- Li TL et al., Fertil Steril, 1973
- Sensabough GF, J Forensic Sci, 1978
- **Wang MC et al., Invest Urol, 1979**
- Papsidero LD et al., J Natl Cancer Inst, 1981
-tysiące publikacji

- glikoproteina, c.cz. ok. 28.420, jeden łańcuch polipeptydowy (237 reszt aminokwasowych), 7% - reszty węglowodanowe -
- wytwarzana w komórkach nabłonkowych stercza, niezależnie od ich stanu klinicznego,
- w komórkach raka ekspresja zależna od stopnia zróżnicowania nowotworu
- poziom PSA mRNA i PSA w komórkach kontrolowany przez androgeny
- kallikreino-podobna proteaza serynowa (hK 3), o zbliżonym do chymotrypsyny i trypsyny powinowactwie substratowym

PSA



- stężenie w płynie nasiennym: 0,5 – 5 g/l
- 60 – 70% aktywny katalitycznie PSA,
< 5 % w postaci kompleksu z serpinami
- w warunkach fizjologicznych - proteolityczna degradacja fibronektyny, semenogeliny I i II

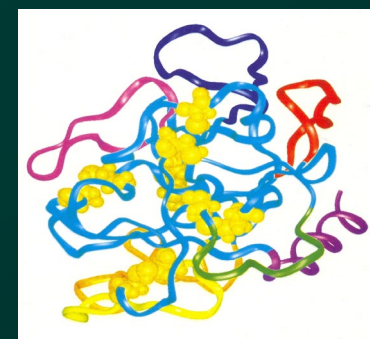
Stężenie w surowicy krwi u zdrowych mężczyzn:

- < 50 r.życia - 1,50 ng/ml (95 percentyl)
- > 50 r.życia – ok. 20 % stężenie wyższe od 2,00 ng/ml; u ok. 8 % stężenie wyższe od 4,00 ng/ml

- wzrost stężenia wraz z wiekiem – łagodny rozrost gruczołu (BPH)
- **4,00 ng/ml – kliniczna wartość decyzyjna (optymalna czułość i swoistość diagn.)**

Czynniki wpływające na stężenie PSA w surowicy

- stężenie regulowane przez androgeny, głównie DHT (testosteron)
- sezonowa zmienność osobnicza: 16 - 24 %
- ewentualne przyczyny wzrostu stężenia PSA:
 - ejakulacja (do 24 godz. po, nawet 2x)
 - wysiłek fizyczny (wzrost zależny od rodzaju)
 - badanie przezodbytnicze stercza (DRE)
 - transrektalne USG (TRUS) – nawet kilukrotnie
 - biopsja stercza (głównie wzrost frakcji wolnej) - nawet kilkudziesiętkrotnie
 - stan zapalny gruczołu
- wszystkie „manipulacje” na gruczole mogą być przyczyną podwyższonego stężenia



PSA u chorych na raka stercza

- Podwyższone stężenie u znacznego odsetka chorych na raka stercza, nawet we wczesnych stadiach zaawansowania (*Papsidero, 1982*)
- Swoistość narządowa
- Miernie podwyższone stężenie PSA spotykane u znacznego odsetka badanych z chorobami stercza o innej etiologii (gruczołak – BPH)

Niska
swoistość diagnostyczna

	czułość	swoistość
Cooner, 1990	80%	61%
Collette, 1993	75%	52%
Roth, 1998	90%	17%
Brawer, 2000	90%	28%
Brawer, 2000	95%	18%

PSA vs. prawdopodobieństwo raka stercza

PSA < 4,0 ng/ml

- niskie ryzyko raka stercza,
- 2,6 – 4,0 ng/ml - 22% raków stercza – głównie postać ograniczona do gruczołu
- 2,0 – 3,9 ng/ml– 19% raków stercza – 84% postać ograniczona do gruczołu

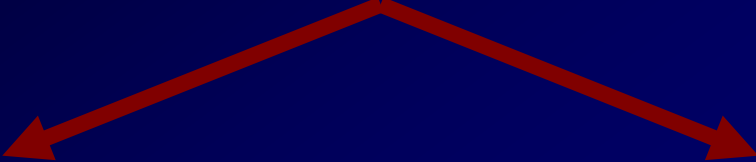
PSA: 4 – 10 ng/ml

- szara strefa diagnostyczna
- 20 - 40% raków stercza (przy ujemnym DRE: 12 – 32%) – ok. 63% postać ograniczona do gruczołu

PSA > 10 ng/ml

- 50% raków stercza – tylko u 25% postać ograniczona do gruczołu

Skryning / wczesne wykrywania



Populacyjny

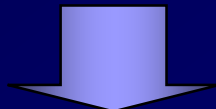
- organizowany przez różne instytucje i organizacje
- korzyści: zdrowotne (zmniejszenie umieralności) i ekonomiczne – mniejsze nakłady na leczenie i jakość wydłużonego przeżycia (*quality-of-life adjusted life years* – QALY)

Oportunistyczny

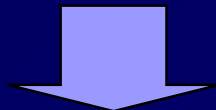
- inicjatywa poszczególnych mężczyzn z grupy ryzyka (współpraca lekarza i pacjenta)
- badania jednorazowe lub powtarzane w określonych odstępach czasu
- ryzyko nadrozpoznawalności i nadmiernego leczenia

Schemat badań (*American Cancer Society, 2005*)

**Pobranie krwi na badania PSA
Badanie fizykalne (DRE)**

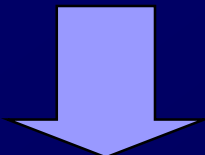


Badanie ultrasonograficzne sondą dorektalną - TRUS

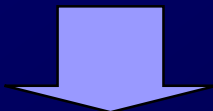


Biopsja (6, 12 lub więcej punktowa, celowana)

Zmniejszenie odsetka „negatywnych” biopsji – miarą efektywności diagnostyki



Badanie mikroskopowe materiału biopsyjnego



Ustalenie rozpoznania

Optimalizacja efektywności diagnostyki raka stercza

Gęstość PSA (PSAD)

$$\text{PSAD} = \frac{\text{PSA}}{\text{Objętość gruczołu}}$$

- PSAD – stosunek stężenia PSA do objętości gruczołu wyznaczonej w badaniach USG (PSA 2 – 20 ng/ml)
- w prawidłowym sterczu jak i gruczolaku relatywna stałość proporcji elementów nabłonkowych do podścieliska
- w gruczolaku stercza istotna zależność pomiędzy stężeniem antygenu i objętością gruczołu
- objętość gruczołu u chorych na raka stercza istotnie mniejsza aniżeli na gruczolaka – o ile rak nie rozwija się w strukturach gruczolaka

w gruczolaku stercza PSAD < 0,150

Optimalizacja efektywności diagnostyki raka stercza

Szybkość wzrostu stężenia PSA (PSA velocity):

$$\text{PSAv} = 0.5 \{ [\text{PSA2} - \text{PSA1}] / t_{1-2} + [\text{PSA3} - \text{PSA2}] / t_{2-3} \}$$

rak stercza $\text{PSAv} > 2 \text{ ng/ml / rok}$

Czas podwojenia stężenia PSA (*doubling time* – PSADT):

w gruczolaku $12 \pm 5 \text{ lat}$, w raku stercza $2,4 \pm 0,4 \text{ lat}$

Wysokie PSAv, krótki DT:

- wysokie ryzyko rozwoju raka stercza,
- agresywna postać nowotworu,
- zwiększone ryzyko nawrotu choroby po leczeniu

Wartości te mogą mieć wartość predykcyjną u chorych na raka stercza, jednakże ich przydatność w rozpoznawaniu RGK jest ograniczona z powodu dużych możliwości zafałszowania

Zakresy referencyjne PSA dla dekad wieku

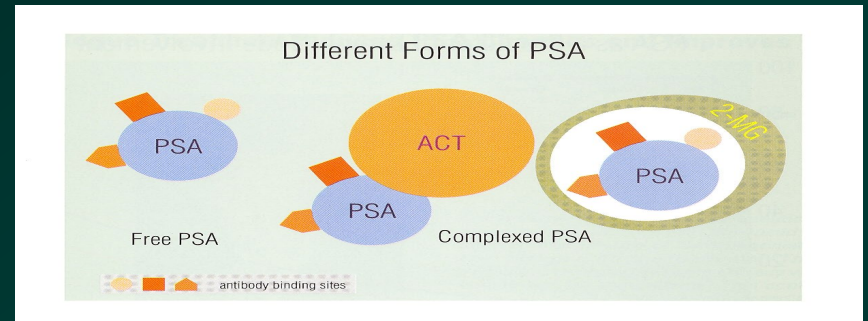
**zależność
stężenia od wieku**

- 40 - 49 lat - **2,5** ng/ml
- 50 - 59 lat - **3,5** ng/ml
- 60 - 69 lat - **4,5** ng/ml
- 70 - 79 lat - **6,5** ng/ml

**zależność stężenia
od objętości
gruczołu**

- wzrost czułości diagn. testu w odniesieniu do młodszych mężczyzn;
niebezpieczeństwo nadrozpoznawalności i wzrost liczby niepotrzebnych biopsji
- wzrost swoistości diagn. u starszych mężczyzn - zmniejszenie liczby wyników fałszywie dodatnich (ograniczenie liczby biopsji); ryzyko nie podjęcia leczenia
- **nie zalecane przez NACB, akceptowane przez EAU**

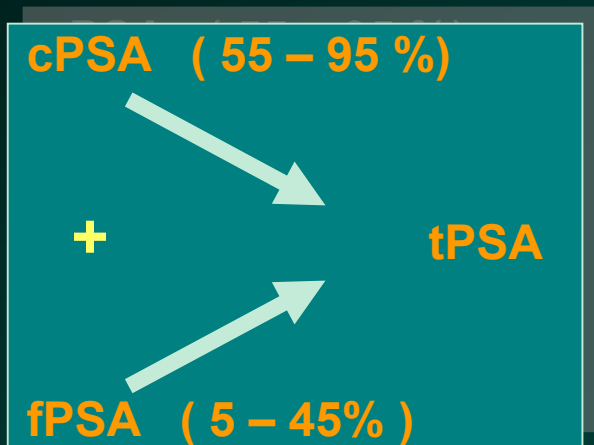
Izoformy PSA w surowicy krwi *Lilja i wsp.*



Serpiny – stężenie w surowicy 10 tys. razy wyższe niż PSA

- **PSA – alfa-1 antychymotrypsyna (PSA-ACT)**
- **PSA – inhibitor białka C (PSA-PCI)**
- **PSA – alfa-1 antytrypsyna (PSA-API)**
- **PSA – alfa-2 makroglobulina (PSA-AMG)**
- **PSA – białko ciążowe (PSA-PZP)**
- **PSA wolny (fPSA)**

Optymalizacja efektywności diagnostyki raka stercza



$$t\text{ PSA} = c\text{PSA} + f\text{PSA}$$

$$c\text{PSA} = \text{PSA-ACT} + \text{PSA-API}$$

Odsetkowa zawartość cPSA i f PSA zależna od stanu klinicznego chorych:

- cPSA / tPSA - wyższa u chorych na raka stercza aniżeli z BPH
- fPSA / t PSA - niższa u chorych na raka stercza aniżeli z BPH

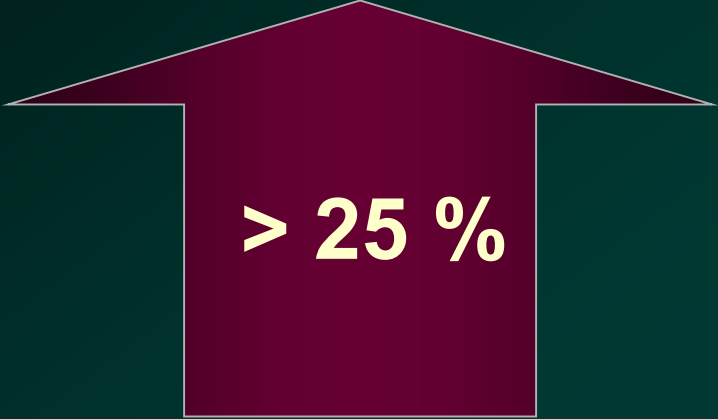
Problemy ze standaryzacją – **zestawy do oznaczeń tPSA i fPSA od tego samego wytwórcy**

PSA	ryzyko raka
2 ng/mL	1%
2-4 ng/mL	15%
4-10 ng/mL	25%
>10 ng/mL	>50%

% FPSA	ryzyko raka
0-10%	56%
10-15%	28%
15-20%	20%
20-25%	16%
>25%	8%

Trudność wykorzystania odsetkowej zawartości wolnego PSA wynika z braku ustalonych wartości odcinających

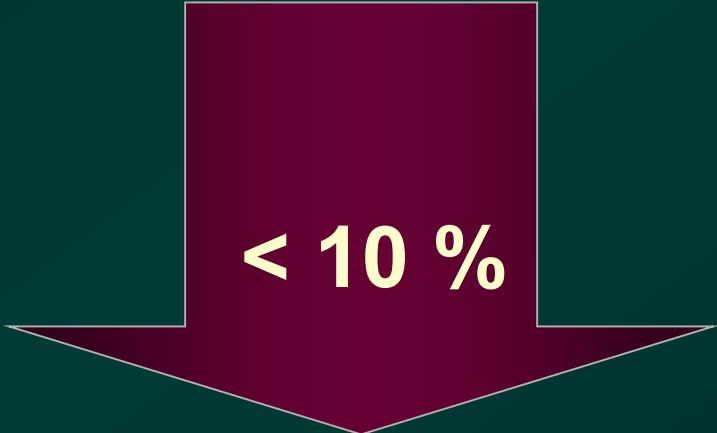
Ujemny DRE - stężenie PSA: 2,0 - 10,0 ng/ml



> 25 %

- **wzrastające prawdopodobieństwo gruczolaka stercza**

f/t PSA



< 10 %

Istotnie niższe f/t PSA u chorych na raka w porównaniu do chorych z gruczolakiem

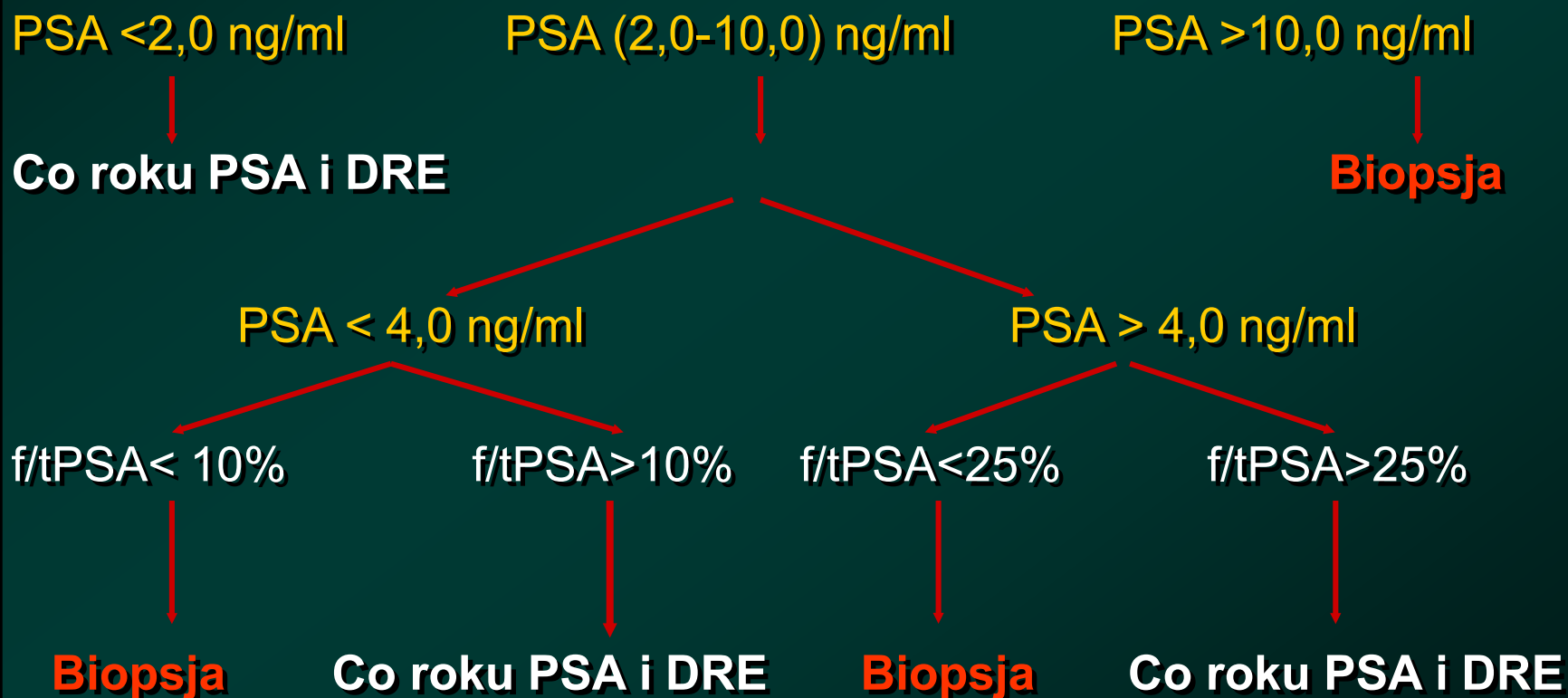
- **wzrastające prawdopodobieństwo raka stercza**

Algorytm postępowania – ograniczenie biopsji

Use of Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoforms for the Detection of Prostate Cancer in Men with a PSA Level of 2–10 ng/ml: Systematic Review and Meta-Analysis

Andrew W. Roddam^{a,*}, Michael J. Duffy^b, Freddie C. Hamdy^c, Anthony Milford Ward^d, Julietta Patnick^e, Christopher P. Price^f, Janet Rimmer^e, Cathie Sturgeon^g, Peter White^h, Naomi E. Allen^a

DRE prawidłowe



Rekomendacje NACB

- odsetkowa zawartość wolnego PSA (**f/tPSA**) jest użytecznym parametrem w diagnostyce różnicowej raka i gruczolaka stercza, szczególnie u badanych ze stężeniem **tPSA** w granicach 4,00 – 10,00 ng/ml i ujemnym wynikiem biopsji
- zmniejszenie liczby biopsji z ujemnym wynikiem
- ma istotne znaczenie jeżeli wynik pierwszej biopsji był ujemny i jest rozważane wykonanie powtórnej biopsji
- trudności interpretacyjne, jeżeli rak stercza rozwija się w strukturach gruczolaka
- parametr nie mający zastosowania na innych etapach diagnostyki raka stercza – tylko we wczesnym wykrywaniu nowotworu

Rak stercza we wczesnych stadiach (rak ograniczony do gruczołu):

- **Wyczekiwanie i obserwacja** - u osób starszych
- **Aktywne działania** (PSA + stadium zaawansowania klinicznego + Gleason'a stopień podstawą w kwalifikacji chorych do leczenia radykalnego):
 - **radykalna prostatektomia**
 - **radykalna radioterapia (tele- i brachyterapia)**
- PSA_v lub PSA_{DT} lub f/tPSA – dodatkowe informacje dla oceny agresywności nowotworu i rokowania chorych
- W kontroli po leczeniu jedynym użytecznym parametrem pozostaje **tPSA**

PSA - prostatektomia radykalna

- wyjściowe stężenie markera istotnym elementem przy kwalifikacji chorych do operacji, predyktorem reakcji na leczenie, czasu przeżycia bezobjawowego chorych po operacji
- **po operacji stężenie PSA powinno spadać do wartości śladowych, „kobiecych”, poniżej 0,01 ng/ml:**
- utrzymujące się na tym poziomie stężenie PSA jest wykładnikiem radykalności zabiegu
- **wzrost stężenia PSA powyżej 0,2 ng/ml - często określany jako „niepowodzenie biochemiczne”:**
- wzrost stężenia uznawany za wiarygodny wykładnik aktywizacji „resztkowego nowotworu” - dodatnia wartość predykcyjna bliska 100%

PSA - radioterapia radykalna

- wyjściowe stężenie markera stanowi istotny element przy kwalifikacji chorych do leczenia, jest predyktorem reakcji na leczenie
- **w trakcie radioterapii może dochodzić do przejściowego wzrostu stężenia PSA**
- „normalizacja” stężenia PSA po zakończeniu leczenia przebiega stopniowo, stosunkowo rzadko stężenie markera spada do wartości obserwowanych po radykalnym leczeniu operacyjnym
- **wartość predykcyjną posiada nadir stężenia PSA oraz czas w jakim po zakończeniu leczenia spada ono poniżej 4,0 ng/ml**
- wzrost stężenia PSA w kontroli po leczeniu jest wiarygodnym predyktorem aktywizacji procesu chorobowego

Rak stercza w zaawansowanych stadiach i u osób starszych

tkanka stercza niezależnie od jej stanu klinicznego stanowi heterogenną populację komórek ze względu na ich zależność od androgenów:

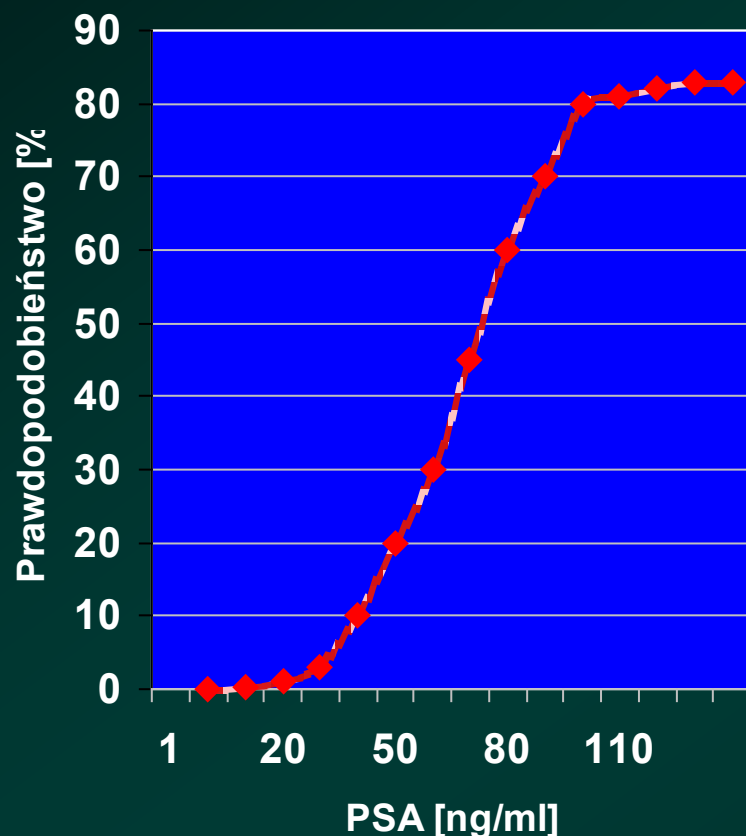
komórki androgeno-zależne

komórki podatne na androgeny

komórki androgeno-oporne

- hormonoterapia
 - **kastracja farmakologiczna (hormonalna) – spadek stężenia PSA do wartości „niemierzalnych”**
 - częściowe blokowanie udziału androgenów w regulacji poziomu PSA – istotne znaczenie PSADT
- rozwój hormono-opornego nowotworu (chemioterapia):
 - monitorowania leczenia
 - ocena reakcji na leczenie
- interpretacja wyników wymaga szczególnej ostrożności ze względu na zależność stężenia PSA od androgenów

Rak stercza - zależność dodatniego wyniku scyntygrafii kośćca względem stężenia PSA - wartość predykcyjna



- stężenie PSA < 10 ng/ml - ujemna wartość predykcyjna dla wykluczenia przerzutów do kośćca 99%
- dotyczy wyłącznie uprzednio nie leczonych hormonalnie chorych na raka stercza
(Oesterling i wsp., 1995)

Rozpoznawanie raka stercza we wczesnych stadiach (PSA + DRE) zmniejszyło istotnie odsetek chorych z przerzutami (USA z 50% do 5%)

Rekomendacje NACB / EGTM (2009)

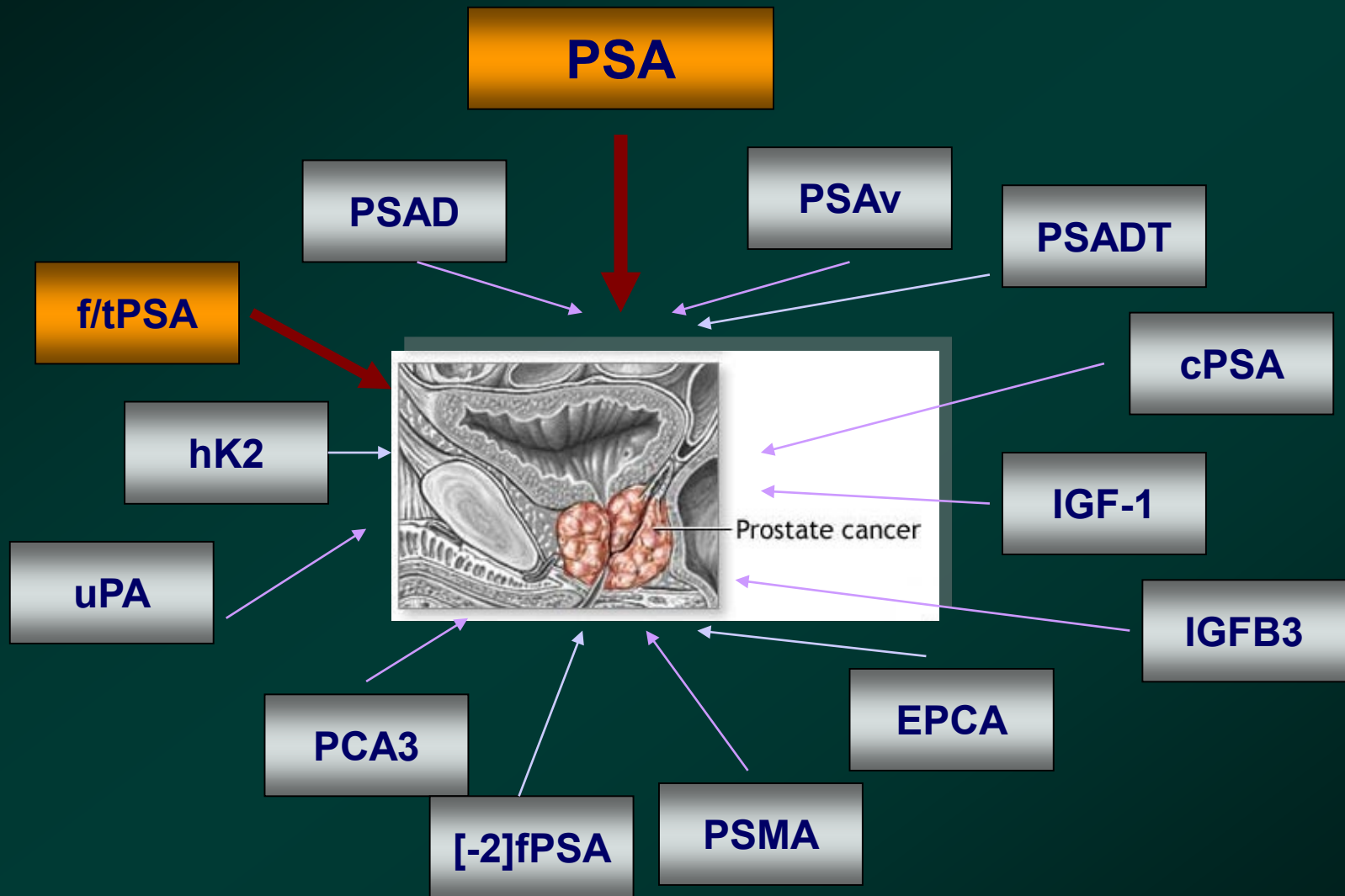
	zastosowanie	NACB EGTM	LOE	SOR
tPSA	skryning populacyjny	Nie	III	B
	wczesne wykrywanie (PSA+ DRE)	Tak	III	B
	wczesne wykrywanie (zakresy referencyjne dla dekad wieku)	Nie	III	B
	ocena zaawansowania / wartość prognostyczna	Tak	III	B
	kontrola chorych/monitorowanie terapii	Tak	III	B
f/tPSA	diagnostyka różnicowa raka i gruczolaka stercza (tPSA 2-10 ng/ml)	Tak	III	B

LOE – level of evidence

SOR – strength of recommendation

Rekomendacje National Academy of Clinical Biochemistry (2008), European Association of Urology (2009), European Group on Tumor Markers (2009)

- PSA jest obecnie najbardziej użytecznym markerem nowotworowym u chorych na raka stercza i wyniki jego oznaczeń są przydatne na każdym etapie choroby (**SOR A**)
 - wystandaryzowane metody pomiaru (wzorzec 10/90 Stanford Univers)
 - niski koszt
 - duża dostępność
 - określona użyteczność diagnostyczna
- Czy PSA jest „**złotym**” markerem nowotworowym w diagnostyce biochemicznej raka stercza ?
- **TAK, TAK**, ale to nie przeszkadza w poszukiwaniach innych, może lepszych markerów



Historia diagnostyki biochemicznej raka stercza

Przeszłość

- Kwaśna fosfataza, PAP

Teraźniejszość

- **tPSA**, PSAD, PSAV, fPSA, f/t PSA, cPSA

Przyszłość

- **tPSA**, fPSA, f/tPSA, cPSA, subformy fPSA, kallikreiny 2, 4 i 11, IGF-1, uPA, PCA3, AMCAR, PSMA, EPCA, CTCs ?????



*Dziękujemy za uwagę
JKK, JJ*