

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

¹Ουρολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

²Ουρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

³Ιατρική Σχολή ΔΠΘ Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

«Καρκίνος του προστάτη. Από την εποχή της όξινης προστατικής φωσφατάσης στους μη ειδικούς βιολογικούς δείκτες και το ειδικό προστατικό αντιγόνο. Μέρος Δεύτερο οι μη ειδικοί βιολογικοί δείκτες - συγκριτική αξιολόγηση της όξινης προστατικής φωσφατάσης και του ειδικού προστατικού αντιγόνου του ορού»

ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΚΙΑΛΑΣ¹, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΜΠΑΝΤΗΣ², ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΚΑΡΑΘΑΝΟΣ³, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΖΗΣΙΜΟΠΟΥΛΟΣ³

Για τους πάσχοντες από καρκίνο του προστάτη και ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας που υποβλήθηκαν, το ειδικό προστατικό αντιγόνο αντανακλά με μεγαλύτερη ακρίβεια την κατάσταση του όγκου, καθώς και την πρόγνωση της νόσου. Ο καρκινικός αυτός δείκτης είναι ικανός να ανιχνεύσει υποτροπή ή εξέλιξη της νόσου αρκετούς μήνες πριν από οποιαδήποτε άλλη μέθοδο. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του για ιστούς προστατικής προέλευσης προσεγγίζει το 100%. Έτσι το PSA, ο πρώτος καρκινικός δείκτης στην βιολογία του καρκίνου αντιπροσωπεύει ένα πολύτιμο βοήθημα για τον κλινικό ιατρό και, χωρίς αμφιβολία, αποτελεί τον πιο σημαντικό και χρήσιμο καρκινικό δείκτη για το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη.

Λέξεις ευρητηριασμού: βιολογικοί νεοπλασματικοί δείκτες, όξινη προστατική φωσφατάση, ειδικό προστατικό αντιγόνο.

Εισαγωγή

Τα νεοπλάσματα είναι δυνατόν να εκκρίνουν βιολογικά προϊόντα που ονομάζονται βιολογικοί ή βιοχημικοί ή καρκινικοί δείκτες.

Η ανίχνευση των ουσιών αυτών είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διάγνωση, την προέλευση, τη διαφορική διάγνωση, τη διερεύνηση, την πρόγνωση και την παρακολούθηση των διαφόρων κακοήθων νεοπλασμάτων¹.

Όπως είναι γνωστό, τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν διαφορετική ανοσοβιολογική συμπεριφορά σε σχέση με τα αντίστοιχα φυσιολογικά κύτταρα τις ίδιες ιστογενετικής προέλευσης. Με βάση αυτή την ιδιαιτερότητα, των καρκινικών κυττάρων, έχει ξεκινήσει εκτεταμένη έρευνα προσδιορισμού ειδικών αντιγόνων για συγκεκριμένο ιστολογικό τύπο καρκίνου, ώστε να παρασκευαστούν αντίστοιχα αντισώματα για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Όμως παρόλα αυτά δεν έχουν βρεθεί, μέχρι σήμερα αντιγόνα τα οποία να είναι απόλυτα αντιπροσωπευτικά για έναν ορισμένο ιστολογικό τύπο καρκίνου².

A. Οι βιολογικοί δείκτες.

Στο παρελθόν είχαν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί διάφορες πρωτεΐνες ως καρκινικοί δείκτες για τον καρκίνο του προστάτη. Οι κυριότερες από αυτές είναι:

1. Η αλκαλική φωσφατάση: είναι ένας μη ειδικός καρκινικός δείκτης του προστάτη καθώς αυξάνεται και σε άλλες κακοήθεις νόσους. Η αύξησή του στον καρκίνο του προστάτη οφείλεται σε μεταβολικές διαταραχές που συμβαίνουν στα όργανα στα οποία μεθίσταται. Η προσδιοριζόμενη αλκαλική φωσφατάση αποτελεί το σύνολο τριών άλλων ειδικότερων αλκαλικών φωσφατασών που είναι α) η οστική αλκαλική φωσφατάση, β) η ηπατική αλκαλική φωσφατάση γ) το ισοένζυμο Reagan. Αυτό σημαίνει ότι στις περιπτώσεις που η συνολική αλκαλική φωσφατάση βρίσκεται φυσιολογική, δεν αποκλείεται η ύπαρξη μετάστασης καθώς είναι δυνατόν η ειδική αλκαλική φωσφατάση να είναι αυξημένη, ενώ οι άλλες να είναι μειωμένες, ώστε η ολική τιμή να παραμένει φυσιολογική. Το ισοένζυμο Reagan είναι η πλακουντιακή μορφή της αλκαλικής φωσφατάσης και έχει ανιχνευθεί σε μικρά ποσά σε πάσχοντες από καρκίνο του προστάτη.^{3,4}

2. Τα ένζυμα DNAse και RNAse: είναι ένζυμα του πυρήνα τα οποία συμβάλλουν στη μετατροπή των νουκλεοτιδίων του πυρήνα στη φάση της μιτώσεως. Τα ένζυμα αυτά αυξάνουν όπως είναι φυσικό, όταν υπάρχουν έντονα πυρηνοκινησιές. Όταν αυξηθούν αρκετά εξέρχονται από το κύτταρο και διαμέσου του ενδοκυτταρίου χώρου εισέρχονται στην κυκλοφορία. Οι τιμές τους έχουν βρεθεί αυξημένες σε όλες τις κακοήθεις παθήσεις του ουροποιογεννητικού συστή-

ματος. Ειδικά σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, η όξινη DNAse και RNAse βρέθηκαν αυξημένες σε ποσοστό 33% στο στάδιο T1, 50% στο στάδιο T2, 100% στο στάδιο T3 και 63% στο στάδιο T4. Αντίστοιχα η αλκαλική DNAse βρέθηκε αυξημένη σε ποσοστό 33% στο στάδιο T1 και 25% στα στάδια T2 και T3.⁵

3. Η α-εμβρική σφαιρίνη. Είναι ένας μη ειδικός δείκτης και η τιμή της πρέπει πάντοτε να αξιολογείται πάντοτε σε συνδυασμό και με άλλους καρκινικούς δείκτες (προστατική φωσφατάση, προστατικό αντιγόνο). Συνήθως βρίσκεται αυξημένη σε πάσχοντες από καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι δεν εμφανίζουν οστικές μεταστάσεις, χωρίς ωστόσο να αποτελεί πρώιμο καρκινικό δείκτη.

4. Το καρκινοεμβρικό αντιγόνο. Αυτό βρίσκεται αυξημένο σε προχωρημένα στάδια καρκίνου του προστάτη. Ο προσδιορισμός του είναι περιορισμένης αξίας, γιατί παράγεται και από τα κύτταρα του προστατικού αδενώματος και για το λόγο αυτό η διαγνωστική του αξία θα πρέπει να συνδυάζεται και με άλλους καρκινικούς δείκτες.⁶

5. Οι πολυαμίνες. Έχουν βρεθεί αυξημένες στον ορό του αίματος και στα ούρα ασθενών με κακοήθεις παθήσεις. Δεν αποτελούν αξιόπιστους δείκτες για τον καρκίνο του προστάτη, γιατί αυξάνουν σε φλεγμονώδεις ή αναπλαστικές καταστάσεις.⁷

6. Η ινοδεκτίνη. Είναι πρωτεΐνη η οποία μειώνεται σε νεοπλασματικές καταστάσεις, σε παθήσεις του αίματος, σε φλεγμονές και σε κακώσεις. Στον καρκίνο του προστάτη η τιμή της μειώνεται αισθητά, όταν υπάρχουν μεταστάσεις ή επέκταση του νεοπλασματος σε γειτονικά όργανα.

7. Η ολική χοληστερόλη των ούρων. Αυτή από ετών είχε βρεθεί αυξημένη σε διάφορες κακοήθεις παθήσεις. Τα τελευταία χρόνια έγινε προσπάθεια να συσχετιστεί το ποσό της χοληστερόλης, που αποβάλλεται κατά τα διάφορα στάδια του καρκίνου του προστάτη χωρίς όμως ιδιαίτερα σημαντικά αποτελέσματα.⁸ Ο Graychak προσπάθησε να συσχετίσει τα αυξημένα ποσά και την πυκνότητα διαφόρων ουσιών του προστατικού υγρού με τον καρκίνο του προστάτη. Οι ουσίες που προσδιόρισε είναι η γαλακτική διϋδρογονόση τα πρωτεϊνικά στοιχεία C3 και C4 και η τρανσφερίνη. Ο συγγραφέας αναφέρει μεγάλο ποσοστό ασθενών με καρκίνο του προστάτη που είχαν αυξημένες τιμές σε πολλές από τις ουσίες αυτές, ενώ παρατήρησε αύξηση της γαλακτικής δεϋδρογονόσης τόσο στον καρκίνο του προστάτη όσο και σε περιπτώσεις χρόνιας προστατίτιδας.⁹

Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί και αρκετές άλλες ουσίες μικρής όμως διαγνωστικής αξίας όπως η υδροξυπρολίνη, το ασβέστιο των ούρων και η οστεοκαλσίνη των ούρων. Η τελευταία, που είναι μια οστική πρωτεΐνη μοριακού βάρους 5.8 kd, θεωρείται ως ένας νέος δείκτης στην εκτίμηση και παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο του προστάτη. Μαζί με το ισοένζυμο της αλκαλικής φωσφατάσης (ISO-AB) μπορούν να δώσουν χρήσιμες πληροφορίες για την κατάσταση του μεταβολισμού των οστών και συνεπώς για την πορεία των οστικών μεταστάσεων.¹⁰

Τα τελευταία χρόνια νέοι καρκινικοί δείκτες έχουν

αναγνωρισθεί. Αυτοί είναι το prostate glycoprotein complex (PAC),¹¹ το prostate mucin antigen (PMA)¹² και η γλυκοπρωτεΐνη 7E11-C5.¹³ Η τελευταία είναι ένα ειδικό προστατικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα που ενώνεται με ένα αντιγόνο της μεμβράνης του προστατικού κυττάρου, το ειδικό προστατικό αντιγόνο της μεμβράνης (PSMA-prostate specific membrane antigen). Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν την απουσία του αντιγόνου αυτού στον ορό υγιών ανδρών καθώς και ανδρών που πάσχουν από καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, ενώ είναι αυξημένο σε πάσχοντες από καρκίνο του προστάτη.¹⁴ Θα χρειασθεί ωστόσο αρκετή ακόμα έρευνα ώστε να αποδειχθεί ότι κάποιος από τους δείκτες αυτούς, μπορεί να προσφέρει περισσότερες κλινικές πληροφορίες από το PSA και ότι έχει σημαντικά οφέλη στους χειρισμούς των ασθενών με καρκίνο του προστάτη.

B. Το ειδικό προστατικό αντιγόνο σε σύγκριση με την όξινη προστατική φωσφατάση.

Για περισσότερο από μισό αιώνα η όξινη προστατική φωσφατάση αποτελούσε τον χρυσό κανόνα με τον οποίο συγκρίνονταν οι υπόλοιποι καρκινικοί δείκτες. Με την ανακάλυψη του ειδικού προστατικού αντιγόνου και την εισαγωγή του στην κλινική πράξη, όσον αφορά την διάγνωση και σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη, οι ερευνητές ανακάλυψαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο αυτών καρκινικών δεικτών.

Ο Myrtle σε μία μελέτη του επί 553 ασθενών με καρκίνο του προστάτη όλων των κλινικών σταδίων, βρήκε ότι 447 ασθενείς (ποσοστό 81%), είχαν αυξημένα επίπεδα προστατικού αντιγόνου, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για την προστατική φωσφατάση ήταν μόνο 238 ασθενείς (ποσοστό 41%). Η αυξημένη ευαισθησία του προστατικού αντιγόνου ως προς την φωσφατάση- περίπου στο διπλάσιο- ήταν ιδιαίτερα εμφανής στα πρώιμα στάδια της νόσου.¹⁵

Παρόμοια αποτελέσματα ανακάλυψαν ο Stamey και Kabalin σε μελέτη 209 ασθενών.¹⁶ Η τιμή του προστατικού αντιγόνου ήταν αντιστοίχως ανάλογη του κλινικού σταδίου της νόσου, ενώ αντίθετα η φωσφατάση απέτυχε να διαχωρίσει τα πρώιμα στάδια της νόσου με μεταβολές των επιπέδων της (στάδια A1 έως B2). Συγκεκριμένα η τιμή του προστατικού αντιγόνου ήταν πέντε φορές μεγαλύτερη από αυτήν της φωσφατάσης σε ασθενείς σταδίου A, οκτώ έως δεκαέξι φορές σε ασθενείς σταδίου B, δεκαπέντε φορές σε ασθενείς σταδίου C, και έντεκα φορές σε ασθενείς σταδίου D.¹⁷ Το γεγονός της μεγαλύτερης και πιο συχνής αύξησης του προστατικού αντιγόνου σε σχέση με την φωσφατάση ίσως να οφείλεται και στο γεγονός ότι αυτό έχει μικρότερο μοριακό βάρος (34.000 έναντι 102.000) και κατά αυτόν τον τρόπο μπορεί άμεσα να διαχέεται από τον αυλό των αδένων δια μέσου της βασικής επιθηλιακής μεμβράνης στο στρώμα απ' όπου εύκολα εισέρχεται στην κυκλοφορία.¹⁸

Όσον αφορά τον έλεγχο ασθενών, που έχουν υποβληθεί σε κάποιο είδος θεραπείας, (ριζική προστατεκτομή, ακτινοθεραπεία ή ανδρογονικό αποκλεισμό), η συγκέντρωση του ειδικού προστατικού αντιγόνου

φαίνεται ότι αντανakλά με περισσότερη ακρίβεια την κλινική κατάσταση του ασθενούς, αν συγκριθεί με την αντίστοιχη συγκέντρωση της όξινης φωσφατάσης. Από τους ασθενείς που παρουσίασαν κλινικά επιβεβαιωμένη υποτροπή, τοπική ή απομακρυσμένη πρόοδο αυτής. Σε εννέα ασθενείς που τελικά η νόσος εξελίχθηκε σε στάδιο D2, η τιμή του PSA αυξήθηκε φθάνοντας το διπλάσιο του φυσιολογικού, ενώ δύο από αυτούς εξακολούθησαν να διατηρούν φυσιολογική την τιμή της φωσφατάσης.²⁰ Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το ειδικό προστατικό αντιγόνο υπερέχει της όξινης φωσφατάσης, όσον αφορά τον έλεγχο ασθενών που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία, καθώς ο υπολογισμός της τελευταίας δεν παρέχει επιπλέον πληροφορίες για την κατάσταση του ασθενούς.

Τα αποτελέσματα έρευνας του Stamey επί 102 ασθενών, που υπεβλήθησαν σε ακτινοθεραπεία λόγω καρκίνου του προστάτη τοπικά περιορισμένου, έδειξαν ότι η τιμή του PSA σχετίζονταν άμεσα με την κυτταρική δραστηριότητα της νόσου καθώς και την ενδεχόμενη πρόοδο αυτής. Σε εννέα ασθενείς που τελικά η νόσος εξελίχθηκε σε στάδιο D2, η τιμή του PSA αυξήθηκε φθάνοντας το διπλάσιο του φυσιολογικού, ενώ δύο από αυτούς εξακολούθησαν να διατηρούν φυσιολογική την τιμή της φωσφατάσης.²⁰ Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το ειδικό προστατικό αντιγόνο υπερέχει της όξινης φωσφατάσης, όσον αφορά τον έλεγχο ασθενών που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία, καθώς ο υπολογισμός της τελευταίας δεν παρέχει επιπλέον πληροφορίες για την κατάσταση του ασθενούς.

Ο Stamey μελέτησε ακόμα την ικανότητα του PSA και της PAP στον έλεγχο ασθενών που είχαν υποβληθεί σε πλήρη ανδρογονικό αποκλεισμό. Οι μεταβολές στη συγκέντρωση του PSA δεν ήταν ανάλογες των μεταβολών της τιμής της φωσφατάσης. Βρέθηκε ότι το PSA αντανakλούσε με περισσότερη ακρίβεια την κατάσταση της νόσου του ασθενούς, ώστε η τιμή του, έξι μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, ήταν σημαντικής προγνωστικής αξίας για το εάν ο ασθενής θα κατόρθωνε να έχει ευνοϊκή απάντηση στο χορηγούμενο θεραπευτικό σχήμα.²¹

Θεωρείται δύσκολο ότι το ειδικό προστατικό αντιγόνο θα κατορθώσει μόνο του να αποτελέσει αποτελεσματικό βοήθημα στον πρώιμο έλεγχο για την ανίχνευση αρχικών σταδίων καρκίνου του προστάτη. Ωστόσο εάν συνδυαστεί με την δακτυλική εξέταση και το διορθικό υπερηχογράφημα θα αποτελέσει αναντικατάστατη εξέταση για την πρώιμη διάγνωση της νόσου.

ABSTRACT

'Prostate cancer. From the era of acid prostate phosphatase to biological tumours markers and prostate specific antigen. Part two: The biological tumours markers and correlation between acid prostate phosphatase and prostate specific antigen'.

Review article

IOANNIS GHIALAS¹, ATHANASSIOS BANTIS², EVAGELOS KARATHANOS³ ATHANASSIOS ZISSIMOPOULOS³

For patients with prostate cancer, independent of that treatment that was submitted, the prostate specific antigen represent with a high accuracy the neoplasm situation, as well as the prognosis of the disease. This tumour marker is capable to detect recurrence or development of cancer months before any other method. The sensitivity and specificity for prostate

tissue approach the 100%. Thus PSA, the first tumour marker in the biology of cancer represent a precious aid for the clinician and, without doubt, constitute the most important and useful tumour marker for prostate cancer.

Key words: Biological tumour markers, acid prostate phosphatase, prostate specific antigen.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Old L: Cancer immunology. The research for specificity. *Cancer Res.* 41: 361-4 1981.
2. Lang PH: Tumor markers in Prostate Cancer: Principles and Practice of Genitourinary Oncology; Lippincot-Raven Publ. 417-25,1997.
3. Schmidt JD and Slanck NH: Placenta like isoenzyme of alkaline phosphatase in prostatic cancer. *J Urol* 1982;127:457.
4. Wajsman Z and Chu T: Clinical significance of serum alkaline phosphatase isoenzyme levels in advanced prostatic carcinoma. *J Urol* 1978; 119:244.
5. Chu TM and Wang Mc: Enzyme markers for prostate cancer. *Cancer Detect* 1979; prev, 2:693.
6. Guinan P and Sadoughi N: The prognostic value of carcinoembryonic antigen in carcinoma of the prostate. *Urol Res* 1974;2:79.
7. Killian CS and Vargas FP: Analysis of serial erythrocyte polyamines by automated reverse-phase liquid chromatography. *Clin Chem abstract* 1980; 122,26:983.
8. Juengst D and Pickel A: Urinary cholesterol excretion in men with benign prostatic hyperplasia and carcinoma of the prostate. *Cancer* 1979; 43:353.
9. Grayhack JT: Detection of carcinoma of the prostate utilizing biochemical observations. *Cancer* 1980; 45:1896.
10. Lewenhaut Am and Elkman P: Serum levels of prostatic acid phosphatase, tissue polypeptide antigen, Ca-50, neoprotein and of osteocalcin in patients with prostatic carcinoma *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45:330-334.
11. Wright GL and Beckett MD: A novel prostate carcinoma-associated glycoprotein complex (PAC), recognized by monoclonal antibody TURP-27. *Int J Cancer* 1991; 47:717-725.
12. Beckett MD and Lidford GB: Monoclonal antibody PD41 recognises an antigen restricted to prostate adenocarcinomas. *Cancer Res* 1991; 51:1326-1333.
13. Lopes D and Davis WL: Immunohistochemical and pharmacokinetic characterization of the site-specific immunoconjugate CYT-356 derived from antiprostata monoclonal antibody 7E11-C5. *Cancer Res* 1990; 50:6423-6429.
14. Murphy G and Ragde H: Comparison of prostate specific membrane antigen, and prostate specific antigen levels in prostatic cancer patients. *Anticancer Res* 1995; 15:1473-1479.
15. Myrtle JF, Klimey PG, Ivor LP and Brun JF: Clinical utility of prostate specific antigen in the management of prostate cancer. *Adv Cancer Diag, Hybritech inc* 1986.
16. Stamey TA, Kabalin JN and Ferrari M: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I Untreated patients *J Urol* 1989; 141:1070.
17. Stamey TA and Yang N: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New Engl Med* 1987; 317:909.
18. Brawer MK: Prostatic intraepithelial neoplasia and prostate specific antigen. *Urology* 1989; suppl 34:62.
19. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI et al: Prostate specific antigen in the preoperative and post operative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy *J Urol.* 1988; 139:766.
20. Stamey TA, Kabalin JN and Ferrari M: Prostate specific antigen in the diagnosis and the treatment of the adenocarcinoma of the prostate III. Radiation treated patients *J Urolo* 1989; 141:1084.
21. Stamey TA, Kabalin JN and Ferrari M: Prostate specific antigen in the diagnosis and the treatment of adenocarcinoma of the prostate IV. Anti-androgen treated patients. *J. Urol* 1989; 141:1088.

□