

PSA – biomarker, mis on muutnud eesnäärmehaiguste kliinilist käsitlust

Kristo Ausmees¹, Mihhail Žarkovski² –

¹TÜ Kliinikumi androloogiakeskus,

²TÜ Kliinikumi kirurgiakliinik

Võtmesõnad: PSA, eesnäärmehaigused, krooniline nimmevalu sündroom

Prostataspetsiifiline antigeen on enim kasutatav eesnäärmehaiguste marker kliinilises meditsiinis, mille tähtsus prostata biomarkerina avastati 1979. aastal. Oluline on teada, et PSA on eesnäärme-, mitte kasvajaspetsiifiline marker. Lisaks eesnäärmekasvajale võib kõrgenenud PSA tase seerumis olla seotud ka eesnäärme healoomuliste muutustega, samuti mõjutavad seerumi PSA taset eelnev seemnepurse, eesnäärme palpatsioon ja biopsia. Kõrgenenud PSA taseme korral on soovitatav mehel teha eesnäärmehaiguste välistamiseks lisauuringud. Vaatamata ravi foonil langenud PSA tasemele on näidustatud hilisem eesnäärme pikaajaline diagnostiline jälgimine.

Prostataspetsiifiline antigeen (PSA) on enim kasutatav eesnäärmehaiguste marker kliinilises meditsiinis. PSA on seriini proteaas ning kuulub kallikreiin-proteaasi A perekonda. Antigeeni tootmist reguleerivad mees-suguhormoonid eesnäärme epiteelirakkudes asuva androgeeni retseptori (AR) kaudu.

Esimest korda avastati PSA 1966. aastal seemnevedelikus ja nimetati algul γ -seminoproteiiniks (1). PSA füsioloogiline roll seminaalplasmas on proteiinide semenogeliini (Sg I, II ja fibronektiini kiire lagundami-

ne ning spermide elujõulisuse ja liikuvuse tagamine vahetult pärast ejakulatsiooni (2–4).

PSA tähtsus eesnäärme (kasvaja) markerina avastati 1979. aastal, kui Wang leidis antigeeni, mis oli spetsiifiline ainult eesnäärmekoele (siit ka nimetus “prostata spetsiifiline antigeen”) (5). Tookord arvati, et tegemist on eesnäärmevähi uue biomarkeriga.

Tänapäevane seisukoht on, et PSA on eesnäärme koespetsiifiline antigeen. Lisaks eesnäärmekasvajale võib kõrgenenud PSA tase seerumis olla seotud ka eesnäärme healoomuliste muutustega, näiteks eesnäärme healoomuline hüperplaasia (benigne prostatahüperplaasia, BPH), äge või krooniline põletik (6–9). Samuti mõjutavad seerumi PSA taset eelnev eesnäärme biopsia, palpatsioon ja seemnepurse (10).

Ülevaates tutvustatakse PSA ja tema kliinilises praktikas kasutatavate „surrogaatmarkerite“ seoseid eesnäärme hüperplaasia ja põletikuliste protsessidega ning PSA väärtuse olulisust eesnäärmehaiguste diagnostikas ja ravis.

PSA, PSA ISOVORMID JA EESNÄÄRME HEALOOMULINE SUURENEMINE

Varasemate uuringute alusel on leitud, et mehe vanus (11, 12) ja eesnäärme maht (12–17) on kaks olulisemat riskitegurit, mis mõjutavad BPH korral otseselt PSA taseme muutust. Histoloogiliselt kinnitatud healoomulise eesnäärmehüperplaasia korral võib seerumi PSA tase ületada normi (4,0 ng/ml) kuni ¼-l meestest (18–20).

1990. aastal leidis Babaian, et seerumi PSA tase on seotud ultraheli abil mõõdetud

eesnäärme mahuga meestel, kellel eelneval prostata histoloogilisel uuringul oli leitud beniigne koeline muutus (21). Hilisem Mochitari (17) uuring kinnitas PSA ja eesnäärme mahu seost. Samas uuringus (17) leiti, et seerumi PSA tase iseloomustab prostata mahtu piisava täpsusega, et seda olulise kliinilise tegurina edasise ravi valikute tegemisel arvesse võtta. PSA väärtus $\geq 1,5$ ng/ml on uuringute alusel usaldusväärne näitaja, mis lubab prognoosida eesnäärme mahu suurenemist ≥ 30 ml (15, 22). Samuti väljendab PSA taseme tõus seerumis suuremat ohtu kliiniliselt olulise BPH avaldumiseks (23), ägeda uriiniretentsiooni tekkeks ja eesnäärme seotud invasiivsete ravimeetodite kasutamiseks (24–28). Morote on 284 patsiendi tulemustele tuginedes näidanud, et ainus PSA taset oluliselt mõjutav tegur on eesnäärme suurus ning põletikulised ja malleegsed protsessid eesnäärme ei avalda mõju üldPSA (tPSA), vabaPSA (fPSA) ja nende suhtarvu (fPSA/tPSA) taseme muutusele seerumis (29).

Erinevates uuringutes on leitud, et seerumi PSA taseme tõusu põhjuseks võib olla eesnäärme transitoorse tsooni mahu suurenemine (14, 30). Vaba PSA spetsiifilise molekulaarse vormi BPSA taseme tõus seerumis on iseloomulik eesnäärme healoomulisele hüperplaasiale. Canto uuringus leiti, et BPSA on kliiniliselt olulise eesnäärme suurenemise ennustamisel täpsem kui tPSA või fPSA, lisaks oli sümptomaatilise BPH patsientide keskmine seerumi BPSA tase tunduvalt kõrgem kui kontrollrühmas (32). Võib arvata, et BPSA määramine aitaks kliinilises praktikas paremini diagnoosida eesnäärme healoomulisest hüperplaasiast tingitud muutusi, kuid praegu on tPSA ja fPSA kliinilises käsitluses siiski laialdasmalt kasutusel.

Et eristada eesnäärme beniigseid ja malleigseid muutusi, on välja pakutud erinevaid fPSA/tPSA väärtusi. Wymenga alusel võiks piiriks olla 22%, juhul kui tPSA jääb 2 ja 4 ng/ml vahele, ning 18%, kui tPSA väärtus on 4–10 ng/ml (33). On teada, et olu-

liselt väiksem eesnäärmevähi risk esineb meestel, kelle tPSA tase on < 3 ng/ml ning fPSA/tPSA $> 18\%$ (34). Ligi 90%-l uuritud meestest, kelle tPSA tase oli 2–3,9 ng/ml ja fPSA/tPSA väärtus $< 10\%$, leiti eesnäärme koes malleigseid muutusi (35). Uuringu *Baltimore Longitudinal Study of Aging* andmete põhjal peaks fPSA/tPSA väärtust arvesse võttes olema võimalik olulise haigestumise riskiga mehi kindlaks teha juba 5 aastat enne tPSA taseme tõusu ja 10 aastat enne haiguse kliinilist avaldumist (36). Samas on leitud, et tPSA väärtuse suurenemise korral fPSA/tPSA tase seerumis langeb (37), ja seega on andmed selle „surrogaatmarkeri“ kasulikkuse kohta kliiniliste tulemuste ennustamisel ebaselged. Siiski on suurem osa teadlasi nõus, et fPSA/tPSA määramine võib parandada diagnoosi täpsustamist meestel, kelle tPSA on vahemikus 2–10 ng/ml.

fPSA/tPSA vähenemine ei ole iseloomulik ainult eesnäärme malleigsetele protsessidele, ka eesnäärme põletik võib langetada fPSA/tPSA väärtust seerumis (38, 39). Rowe'i korraldatud 50–65aastaste meeste sõeluuringus ei esinenud beniigsete ja malleigsete eesnäärme muutuste võrdluses üheski vaadeldud tPSA vahemikus fPSA/tPSA väärtustes olulist erinevust, kuid võrreldes teiste healoomuliste koemuutustega oli suhtarv oluliselt väiksem meestel, kelle histoloogilisel uuringul avaldus äge põletik. Akuutse põletiku ja eesnäärme kasvajaga meeste fPSA/tPSA väärtused oluliselt ei erinenud (13,4% ja 15,3%, $p = 0,315$) (40). Erinevalt Rowe'i uuringust erinesid Stanciku (41) jälgitud meeste uuringurühmade fPSA/tPSA väärtused oluliselt (kasvaja puhul 13%, eesnäärme põletiku korral 15% ja BPH muutuste korral 18%). Lisaks leiti Stanciku uuringus, et PSA alusel ei saa eristada kasvaja ja põletiku esinemist eesnäärme (keskmine tase kasvaja korral 11,94 ng/ml ja põletiku puhul 11,94 ng/ml, $p = 0,32$), samas esines eesnäärmevähi ja BPH võrdluses PSA väärtuse oluline erinevus ($p = 0,007$). Stancik soovib kasutada fPSA/tPSA väärtust ainult diagnostilise indikaatorina, sest kliini-

line läbivaatus, PSA ja viimase isovormid ei võimalda usaldusväärselt eristada eesnäärmevähi prostatiidist, eriti kui patsiendi tPSA on vahemikus 4–10 ng/ml. Patsiendid tuleks kohe või pärast esmast ravi suunata eesnäärme biopsiale, muidu võib jääda varases staadiumis diagnoosimata see osa eesnäärmevähi juhtudest, mis kliiniliselt sarnanevad (asüptomaatilise) prostatiidiga. Ka Jung on leidnud, et eesnäärmevähi ja kroonilise prostatiidiga patsientidel on fPSA/tPSA tase märgatavalt madalam kui hüperplaasiast tingitud koemuutustega meestel (8,5% kasvaja, 10,6% põletiku ja 20,4% hüperplaasia korral). Samuti ei leitud selles uuringus statistilist erinevust eesnäärmevähi ja kroonilise prostatiidi fPSA/tPSA väärtuses (42).

PSA JA PÕLETIK

1. PSA JA EESNÄÄRMEPÕLETIK

Eesnäärmepõletik on healoomulise hüperplaasia kõrval olulisim benigne eesnäärmemuutus ja tihti esinevad need seisundid ühel ajal (43). Prostatiit on oluline seerumi PSA taset mõjutav tegur (37, 44–48). Nadleri andmetel on lisaks eesnäärme mahule eelnevalt histoloogiliselt kontrollitud ja eesnäärmekasvaja leiuta meestel kõige olulisem seerumi PSA taset mõjutav tegur krooniline põletik (49). Arvatakse, et üheks olulisemaks PSA va-

banemise põhjuseks eesnäärme epiteelist on põletikuga seotud eesnäärmejuhade kahjustus (50). PSA väärtuse tõus on leitud 71%-l ägeda prostatiidiga, 15%-l kroonilise bakteriaalse prostatiidiga ja 6%-l mittebakteriaalse prostatiidiga patsientidest (44). McNeali andmete alusel leidub põletikulisi muutusi 44% biopsial, kirurgilistel protseduuridel või lahkamisel võetud eesnäärme koeproovidest (51). Samuti on leitud seos kirurgiliselt eemaldatud eesnäärme makropreparaadis ilmneva põletiku ulatuse ja postoperatiivsete (hilis)tüsistuste tekke riski vahel (52).

Esimeses teadaolevas uuringus eesnäärmepõletiku seosest PSA väärtuste kasvuga käsitleti 1989. aastal kahte ägeda prostatiidiga patsienti (9). Ka Game (53) on leidnud, et PSA taseme tõus on meestel seotud eelkõige ägeda prostatiidiga. Sarnased uuringud loomadel on näidanud, et PSA tase tõuseb seerumis 5–7 päeva pärast infektsiooni tekkimist ning põletiku taandudes normaliseerub 3–6 nädala jooksul (46).

Nadleri (37) korraldatud uuringus jälgiti, kas PSA või tema isovorme on võimalik kasutada kroonilise prostatiidi / nimmevalu sündroomi (*chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS*) diagnostiliste markeritena meestel, kellel esineb National Institute of Health'i (NIH) klassifikatsiooni alusel IIIa või IIIb kategooria prostatiit (vt tabel). Uuringusse kaasatud 421 patsiendi and-

Tabel. Eesnäärmepõletiku klassifikatsioon National Institute of Health'i alusel (66)

Kategooria	Tüüp	Kirjeldus
I	Äge bakteriaalne prostatiit	Äge bakteriaalne eesnäärmepõletik, mida iseloomustavad düsuuria, valu ja palavik
II	Krooniline bakteriaalne prostatiit	Krooniline bakteriaalne eesnäärmeinfektsioon, mida iseloomustavad düsuuria ja valu
III	Krooniline mittebakteriaalne prostatiit / krooniline nimmevalu sündroom	
IIIa	Põletikuline krooniline nimmevalu sündroom	Krooniline abakteriaalne nimmevalu sündroom, mida iseloomustab põletikurakkude sisalduse suurenemine seemnevedelikus / eesnäärme sekreedis / eesnäärme massaažijärgses uriinis
IIIb	Mittepõletikuline krooniline nimmevalu sündroom	Krooniline abakteriaalne nimmevalu sündroom, mida iseloomustab põletikurakkude puudumine seemnevedelikus / eesnäärme sekreedis / eesnäärme massaažijärgses uriinis
IV	Asüptomaatiline põletikuline prostatiit	Kaebustevaba põletikuvorm, mida iseloomustavad suurenenud põletikurakkude hulk või bakteriaalne leid seemnevedelikus / eesnäärme sekreedis / eesnäärme massaažijärgses uriinis

meid võrreldi 112 samas vanuses kontrollrühma meestega ning leiti, et erinevus PSA väärtuses oli kliiniliselt mitteoluline (1,97 ng/ml uuringu- ja 1,72 ng/ml kontrollrühmas). Samuti leiti uuringus, et PSA väärtus seerumis ei oma otsesest seost kroonilise prostatiidi / nimmevalu sündroomi raskusastmega. Nadler soovitas kõiki III kategooria kroonilise prostatiidi/nimmevalu sündroomiga ja kõrgenenud PSA tasemega patsiente kohelda kliiniliselt sarnaselt eesnäärmevähi suhtes uuritavate meestega ehk vajaduse korral teha eesnäärme histoloogiline uuring (biopsia). Soovitus teostada kõrgenenud PSA taseme ja eesnäärme põletiku kaebuste korral eesnäärme histoloogiline uuring tuleneb varasematest epidemioloogilistest ja kliinilistest uuringutest, mis on viidanud võimalikule seosele eesnäärme kroonilise põletiku ning hilisema eesnäärmevähi tekke ja arengu vahel (54, 55). Samuti on leitud, et esineb seos prostatiidile iseloomulike proliferatiivsete põletikuliste atroofiliste kollete esinemise ning hilisemate prekantseroosete (*low-grade prostatic intraepithelial neoplasia*, LGPIN; *high-grade prostatic intraepithelial neoplasia*, HGPIN) ja kantseroosete eesnäärmekoe muutuste vahel (56).

Nickel ja Krieger (57) avaldasid 2001. aastal eesnäärme kroonilise põletiku histopatoloogilise klassifikatsiooni, milles eesnäärme põletik on liigitatud selle ulatuse ja raskusastme järgi. Sarnase klassifikatsiooni pakkus mõni aasta varem välja ka Anim (58). Varem kasutusel olnud Irani klassifikatsioon näitas küll põletiku intensiivsust, aga mitte ulatust (50). Kandirali poolt 115 mehel korraldatud uuring näitas, et põletiku ulatuse, agressiivsuse ning PSA taseme vahel esineb oluline seos (59). Sarnane seos on leitud ka teistes uuringutes (49, 60–62). Schattemani uuringu alusel esines erinevate põletiku histoloogiliste raskusastmete korral oluline seerumi PSA taseme erinevus (61). Irani ja Schatteman on leidnud, et põletiku agressiivsusel on PSA tasemele olulisem mõju kui põletiku ulatusel (49, 61). Siiski on uuringute tulemused vastuolulised, nii Morote (29),

Nickel (63) kui ka Moser (64) on näidanud, et histoloogilisel uuringul leitud eesnäärme-põletiku ja PSA taseme vahel seerumis puudub statistiliselt oluline seos.

2. PSA JA ASÜMPTOMAATILINE EESNÄÄRMEPÕLETIK

NIH klassifikatsiooni alusel on asümptomaatilise põletikulise prostatiidi diagnoosimise aluseks põletikurakkude (*white blood cells*, WBC) esinemine seemnevedelikus, eesnäärme sekreedis, eesnäärme massaaži järgses uriinis või (biopsial või kirurgiliselt saadud) koeproovidetes (65). Asümptomaatiline eesnäärmepõletik on üldpopulatsioonis üsna sage leid. Pottsi uuringus leiti 42%-l meestest laborianalüüsidest prostatiidi tunnused. Eesti noortel meestel teostatud uuringud on näidanud, et NIH IV kategooria prostatiidi (vt tabel) esinemissagedus seemnevedelikus analüüsi alusel oli 6% (67).

Erinevates uuringutes on võrreldud seerumi PSA taseme ja kroonilise asümptomaatilise põletiku seoseid ning saadud tulemused on vastuolulised (38, 40, 50, 61–64, 67–74). Carver (73) on näidanud, et uuringus osalenud 227 mehest oli asümptomaatilise põletikulise prostatiidi tunnustega meestel (32,2%) keskmine PSA tase kõrgem kui kontrollrühmas (2,3 ng/ml vs 1,4 ng/ml), kuid autori arvates on see erinevus igapäevases kliinilises praktikas rakendamise jaoks siiski väheoluline. Noortel meestel tehtud uuringud on näidanud, et PSA on positiivses korrelatsioonis põletikurakkude tasemega seemnevedelikus (67).

Brawn, kes ühena esimestest võrdles PSA taseme seost eesnäärme histoloogilise põletikuleiuga, leidis seose PSA taseme tõusu ja eesnäärme fooni vahel (68). Nadleri uuringus võrreldi prostatiidikaebusteta mehi (148 meest rühmas, kelle PSA >4 ng/ml, ja 64 patsienti rühmas, kelle PSA < 4 ng/ml) ning leiti, et nii ägedat kui ka kroonilist põletikku leidis oluliselt rohkem kõrgema PSA tasemega grupis (49). Ka Kwak (71) leidis sarnase erinevuse, võttes PSA taseme piiriks 2,5 ng/ml. Need uuringud näitavad,

et subkliiniline ja asümptomaatiline põletik võib põhjustada olulist PSA taseme tõusu seerumis.

PSA tase on positiivses korrelatsioonis ägeda ja kroonilise aktiivse põletiku taseme ja ulatusega neil prostatiidikaebusteta patsientidel, kellel teostati eesnäärme healoomulise hüperplaasia ravina transuretraalne eesnäärme resektsioon (TURP) (60). Hasui arvates põhjustab seerumi PSA taseme tõusu loomulike anatoomiliste ja füsioloogiliste barjääride nõrgenemine eesnäärme keskkonna ja vereringe vahel. Okada tulemuste alusel võib väita, et PSA taseme tõus on pigem seotud ägeda põletiku ja polümorfonukleaarsete põletikurakkude leiuga histoloogilises preparaadis (võrreldes mononukleaarsete rakkude leiuga kroonilise põletiku korral) (62). Stanciku (41), Simardi (70) ja Animi (72) uuringute alusel ei leitud olulist vahet tPSA ja fPSA tasemetes eesnäärmevähiga ja asümptomaatilise eesnäärmepõletikuga meeste grupis, seega võib nende kahe haiguse mõju PSA tasemele olla autorite arvates sarnane.

3. PSA JA RAVI EESNÄÄRME HEALOOMULISTE HAIGUSTE KORRAL

Erinevates uuringutes on leitud, et 5- α -reduktaasi inhibiitorid (5-ARI) finasteriid ja dutasteriid vähendavad 6kuulise ravi järel PSA taset seerumis kuni 50% võrra (75–76). Samuti on leitud, et PSA väärtuse muutust 5-ARI ravi ajal saab kasutada hindamaks patsientide kaebuste muutust ja rahulolu raviga. Kuigi pikaajaline finasteriidi kasutamine vähendab eesnäärmevähi tekke riski umbes 25% võrra, võib sama uuringu alusel 5-ARI kasutamine siiski suurendada riski haigestuda vähediferentseerunud või agressiivsematesse eesnäärmevähikasse vormidesse (77). Seetõttu on vaatamata PSA taseme langusele ka 5-ARI ravi foonil näidustatud eesnäärme pikaajaline diagnostiline jälgimine.

Praegu puuduvad rahvusvahelised diagnostilised algoritmid, kuidas käituda patsiendiga, kellel leitakse PSA taseme tõus koos normaalse digitaalse rektaalse läbivaat-

tuse (*digital rectal examination*, DRE) leiuga. Kliinilises praktikas kasutatakse peamiselt kolme võimalust. Esimene on patsiendi kohene suunamine eesnäärme biopsiale, mis jätab arvestamata asjaolu, et kõrgenenud PSA taseme põhjuseks võib olla põletik, samuti PSA taseme juhuslikud kõikumised. Teine võimalus on PSA kordusanalüüsi võtmine 2–6nädalase intervalliga; kui ka teine analüüs näitab kõrgenenud PSA taset, soovitatakse patsient suunata biopsiale. Kui korduval PSA analüüsil on tase normaalne, ei suunata patsienti edasi histoloogilisele uuringule, vaid jätkatakse PSA taseme jälgimist sagedusega üks või kaks korda aastas. Kolmas võimalus on uurida patsienti eesnäärmepõletiku esinemise suhtes eeldusel, et kõrgenenud PSA taseme põhjuseks võib olla infektsioon ja/või põletik eesnäärmes. Nickeli soovitude alusel tuleks uurida patsiendi eesnäärmesekreeti põletiku suhtes ning vajaduse korral alustada esmase põletikuvastase raviga juhul, kui kõrgenenud PSA tasemega patsiendil esinevad prostatiidikaebused, tal on varem diagnoositud eesnäärmepõletik või eesnäärme biopsia histoloogiline leid on näidanud koe põletikulist muutust (78).

Krooniline prostatiit on oluline ja segav tegur PSA taseme tõlgendamisel ning üheks põletiku mõju vähendavaks võimaluseks on määrata kõrgenenud PSA tasemega meeste esmane põletikuvastane ravikuur. Siiski on kõrgenenud PSA tasemega meeste empiirilisel ravil mitmeid puudusi, isegi oluline PSA taseme langus esmase ravi järel ei välista eesnäärmevähi olemasolu. Ka ei näita esmase ravi järel püsiv või kõrgenev PSA tase, et patsiendil esineb eesnäärmevähikasse. Kuigi Serratta uuring viitas, et PSA taseme alanemine esmase ravi järel > 70% on kasvaja mittesinemise osas 100% tundlikkusega (79), on PSA jälgimise algoritmide koostamiseks ja tulemuste täpsemaks interpreteerimiseks vaja siiski teha täiendavaid uuringuid.

Ravi mõju kohta PSA tasemele kroonilise prostatiidi esinemisel on avaldatud vaid üksikuid uuringuid. Potts (66) jälgis kõrgene-

nud PSA tasemega (keskmise 9,35 ng/ml) 122 asümptomaatilist meest ja leidis, et neist 51-l (42%) esines eesnäärmeekreedis või eesnäärmemassaažijärgses uriiniproovis põletiku tunnuseid. Patsientidele manustati 4 nädala jooksul antibiootikume ning PSA taset seerumis kontrolliti 6–8 nädalat pärast ravi algust. 51 mehest 22-l (42%) leiti, et PSA tase seerumis langes < 4 ng/ml (keskmise 2,9 ng/ml); ülejäänud 29 mehel, kelle PSA tase oli jätkuvalt kõrge, teostati eesnäärme histoloogiline uuring ning neist 9 juhul leiti kasvajaoline muutus. PSA taseme protsentuaalne langus antibiootikumravi järel oli oluliselt suurem meestel, kelle biopsia andis beniigse histoloogilise vastuse võrreldes maliigse leiuga (langus 21,3% vs 1,3%). Sarnases uuringus alanes 95 mehe keskmine PSA tase 4nädalase antibiootikumide ja põletikuvastaste ravimite tarvitamise järel 36,4% (keskmise PSA tase ravi eel 8,48 ng/ml ja järel 5,39 ng/ml, $p < 0,001$) ning neist ligi poolel püsis PSA tase järelkontrollis veel keskmiselt 11,4 kuu jooksul. 51 patsiendilt (kelle PSA püsis ravi järel > 4 ng/ml) võetud topeltsektantbiopsia näitas, et eesnäärmevähk esines 25,5%-l ja krooniline põletik 72,5%-l meestest (80). Serretta uuringus ei leitud eesnäärmeekasvajat üheltki patsiendilt, kelle algne PSA tase oli < 10 ng/ml ning vähenes ravi tulemusena > 50%. Samas avastati eesnäärmevähk 40%-l meestest, kelle PSA tase oli antibiootikumravi järel tõusnud või samaks jäänud, ning

20%-l meestest, kelle PSA tase oli langenud < 50% (79). Sarnaseid tulemusi on leitud ka teistes (37, 81–83) uuringutes. Potts'i, Serretta ja Bozemani arvates peaks kõrge PSA tasemega meeste puhul kindlasti esmalt välistama asümptomaatilise eesnäärme põletiku (NIH IV kategooria) esinemise, mis vähendaks oluliselt mittevajalike biopsiate arvu (nende uuringutes ligi 1/5 võrra).

KOKKUVÕTE

Kuigi PSA on kliinilises meditsiinis kasutusel juba üle paarikümne aasta, on ta siiski endiselt parim ja enim kasutatud biomarker eesnäärme funktsiooni ja kahjustuse hindamisel. Oluline on teada, et PSA on eesnäärme-, mitte kasvajaspetsiifiline marker. Praegu peetakse PSA seerumi normväärtuseks 2,5–3 ng/ml ja oluliseks PSA taseme tõusuks selle suurenemist 0,6 ng/ml võrra aasta jooksul. PSA taseme olulise tõusu korral on soovitatav mehel teostada lisauuringud eesnäärmehaiguste välistamiseks (84). Püsiv või kõrge PSA tase ei näita, et patsiendil esineb eesnäärmevähk, samuti ei välista oluline PSA taseme langus pärast esmast ravi eesnäärmeekasvaja olemasolu. Seetõttu tuleb PSA väärtust hinnata igal mehel individuaalselt ja tulenevalt sellest suhtuda PSA muutusesse alati teatavate reservatsioonidega, samuti on näidustatud eesnäärme pikaajaline diagnostiline jälgimine.

kristo.ausmees@kliinikum.ee

KIRJANDUS

- Hara M, Inoue T, Koyanagi Y, et al. Preparation and immunoelectrophoretic assessment of antisera to human seminal plasma. *Nihon Hoigaku Zasshi* 1996;20:365.
- Robert M, Gagnon C. Purification and characterization of the active precursor of a human sperm motility inhibitor secreted by the seminal vesicles: identity with semenogelin. *Biol Reprod* 1996;55:813–21.
- Robert M, Gagnon C. Semenogelin I. A coagulum forming, multifunctional seminal vesicle protein. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:944–60.
- de Lamirande E, Yoshida K, Yoshiike TM, et al. Semenogelin, the main protein of semen coagulum, inhibits human sperm capacitation by interfering with the superoxide anion generated during this process. *J Androl* 2001;22:672–9.
- Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Investig Urol* 1979;17:159–63.
- Bensalah K, Lotan Y, Karam JA, et al. New circulating biomarkers for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11:112–20.
- Resim S, Cez M, Gurbuz ZG, et al. Serum PSA and age-specific reference ranges in patients with prostatism symptoms. *Int Urol Nephrol* 1999;31:221–8.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909–16.
- Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology* 1989;33:465.
- Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate specific antigen concentrations. *Urology* 1997;50:239–43.
- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy

- men: establishment of agespecific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860–4.
12. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hyper trophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815–6.
 13. Hochberg DA, Armenakas NA, Fracchia JA. Relationship of prostate-specific antigen and prostate volume in patient with biopsy proven benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2000;45:315–9.
 14. Chang SG, Kim CS, Jeon SH, et al. Is chronic inflammatory change in the prostate the major cause of rising serum prostate-specific antigen in patients with clinical suspicion of prostate cancer? *Int J Urol* 2006;13:122–6.
 15. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with a benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;53:581–9.
 16. Morote J, Encabo G, Lopez M, et al. Prediction of prostate volume based on total and free serum prostate-specific antigen: is it reliable? *Eur Urol* 2000;38:91–5.
 17. Mochtar CA, Kiemeny LA, van Riemsdijk MM, et al. Prostate-specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003;44:695–700.
 18. Hudson MA, Bahnson RR. Clinical use prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989;142:1011–7.
 19. Armitage TG, Cooper EH. The value of the measurement of serum prostate-specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *Br J Urol* 1988;62:584–9.
 20. Sershon PD, Barry MJ, Oestrling JE. Serum PSA values in men with histologically confirmed BPH versus patients with organ-confined prostate cancer. *J Urol* 1993;149:421A.
 21. Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB. Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. *J Clin Lab Anal* 1990;4:135–7.
 22. Bosch J, Bohnen AM, Groeneveld F. Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50–78 years: the Krimpen Study. *Eur Urol* 2004;46:753–9.
 23. Bartsch G, Fitzpatrick JM, Schalken JA, et al. Consensus statement: the role of prostate-specific antigen in managing the patient with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004;93 (Suppl 1):27–9.
 24. Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;53:473–80.
 25. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC. PSA is a significant predictor of objective parameters in men at risk for BPH progression. *J Urol* 2003;169:A1362.
 26. McConnell JD, Roehrborn CG, Slawin KM, et al. Baseline measures predict the risk of benign prostatic hyperplasia clinical progression in placebo-treated patients. *J Urol* 2003;169:A1287.
 27. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387–98.
 28. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology* 1999;54:662–9.
 29. Morote J, Lopez M, Encabo G, et al. Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostate specific antigen. *Eur Urol* 2000;37:537–40.
 30. Furuya Y, Akakura K, Tobe T, et al. Changes in serum prostate-specific antigen following prostatectomy in patients with benign prostate hyperplasia. *Int J Urol* 2000;7:447–51.
 31. Canto EI, Singh H, Shariat SF, et al. Serum BPSA outperforms both total PSA and free PSA as a predictor of prostatic enlargement in men without prostate cancer. *Urology* 2004; 63:905–10.
 32. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, et al. BPSA, a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000;55:41–5.
 33. Wymenga LF, Duisterwinkel FJ, Groenier K, et al. Clinical implications of free-to-total immunoreactive prostate-specific antigen ratios. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:181–7.
 34. Tornblom M, Norming U, Adolfsen J, et al. Diagnostic value of percent free prostate-specific antigen: retrospective analysis of a population-based screening study with emphasis on men with PSA levels less than 3.0 ng/mL. *Urology* 1999;53:945–50.
 35. Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA, et al. Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/mL: value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. *J Urol* 2004;171:2245–49.
 36. Carter HB, Partin AW, Luderer AA, et al. Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology* 1997;49:379–84.
 37. Nadler RB, Collins MM, Propert KJ, et al. Prostate-specific antigen test in diagnostic evaluation of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2006;67:337–42.
 38. Lorente JA, Arango O, Bielsa O, et al. Effect of antibiotic treatment on serum PSA and percent free PSA levels in patients with biochemical criteria for prostate biopsy and previous lower urinary tract infections. *Int J Biol Markers* 2002;17:84–9.
 39. Ornstein DK, Smith DS, Humphrey PA, et al. The effect of prostate volume, age, total prostate specific antigen level and acute inflammation on the percentage of free serum prostate specific antigen levels in men without clinically detectable prostate cancer. *J Urol* 1998;159:1234–7.
 40. Rowe EWJ, Laniado ME, Walker MM, et al. Incidental acute prostatic inflammation is associated with a lower percentage of free prostate-specific antigen than other benign conditions of the prostate: a prospective screening study. *BJU Int* 2006;97:1039–42.
 41. Stancik I, Lüftenegger W, Klimpfinger M, et al. Effect of NIH-IV prostatitis on free and free-to-total PSA. *Eur Urol* 2004;46:760–4.
 42. Jung K, Meyer A, Lein M. Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate. *J Urol* 1998;159:1595.
 43. Odunjo EO, Elebute EA. Chronic prostatitis in benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1971;43:333–7.
 44. Ansadoro V, Emiliozzi P, Defido L, et al. Prostatic specific antigen and prostatitis in men under fifty. *Eur Urol* 1996;30:24–7.
 45. Battikhi MN, Ismail H, Battikhi Q. Effects of chronic bacterial prostatitis on prostate specific antigen levels total and free in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 2006;38:21–6.
 46. Neal DE Jr, Clejan S, Sarma D, et al. Prostate specific antigen and prostatitis. I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. *Prostate* 1992;20:105–11.
 47. Speights VO Jr, Brawn PN. Serum prostate specific antigen levels in non-specific granulomatous prostatitis. *Br J Urol* 1996;77:408–10.
 48. Yamamoto M, Hibi H, Miyake K. Prostate-specific antigen levels in acute and chronic bacterial prostatitis. *Hinyokika Kyo* 1993;39:445–9.
 49. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154:407–13.
 50. Irani J, Levillain P, Goujon JM, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol* 1997;157:1301–3.
 51. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968;49:347–57.
 52. Irani J, Goujon JM, Ragni E, et al. High-grade inflammation in prostate cancer as a prognostic factor for the biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 1999;54:467–72.
 53. Game X, Vincendeau S, Palascak R, et al. Total and free serum prostate specific antigen levels during the first month of acute prostatitis. *Eur Urol* 2003;43:702–5.
 54. Platz EA, De Marzo AM. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J Urol* 2004;171:S36–S40.

55. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002;60:78–83.
56. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, et al. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostate carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999;155:1985–92.
57. Nickel JC, True LD, Krieger JN, et al. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation. *BJU Int* 2001;87:797–805.
58. Anim JT, Udo C, John B. Characterisation of inflammatory cells in benign prostatic hyperplasia. *Acta Histochem* 1998;100:439–49.
59. Kandirali E, Boran C, Serin E, et al. Association of extent and aggressiveness of inflammation with serum PSA levels and PSA density in asymptomatic patients. *Urology* 2007;70:743–7.
60. Hasui Y, Marutsuka K, Asada Y, et al. Relationship between serum prostatic specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1994;25:91–6.
61. Schatteman PHF, Hoekx L, Wyndaele JJ, et al. Inflammation in prostate biopsies of men without prostatic malignancy or clinical prostatitis. Correlation with total serum PSA and PSA density. *Eur Urol* 2000;37:404–12.
62. Okada K, Kojima M, Naya Y, et al. Correlation of histological inflammation in needle biopsy specimens with serum prostate-specific antigen levels in men with negative biopsy for prostate cancer. *Urology* 2000;55:892–8.
63. Nickel JC, Downey J, Young I, et al. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999;84:976–81.
64. Moser PL, Brunner A, Horninger W, et al. Correlation between inflammation cells (T and B lymphocytes, macrophages) in prostate biopsies and elevated PSA levels in a PSA screening population. *Urology* 2002;59:68–72.
65. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;282:236–37.
66. Potts JM. Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2000;164:1550–3.
67. Korrovits P, Ausmees K, Mändar R, et al. Prevalence of asymptomatic inflammatory (National Institutes of Health Category IV) prostatitis in young men according to semen analysis. *Urology* 2008;71:1010–15.
68. Brawn PN, Speights VO, Kuhl D, et al. Prostate-specific antigen levels from completely sectioned, clinically benign, whole prostates. *Cancer* 1991;68:1592–99.
69. Yaman O, Gogus C, Tulunay O, et al. Increased prostate-specific antigen in subclinical prostatitis: the role of the aggressiveness and extension of inflammation. *Urol Int* 2003;71:160–4.
70. Simardi LH, Tobias-MacHado M, Kappaz GT, et al. Influence of asymptomatic histologic prostatitis on serum prostate-specific antigen: a prospective study. *Urology* 2004;64:1098–101.
71. Kwak C, Ku JH, Kim T, et al. Effect of subclinical prostatic inflammation on serum PSA levels in men with clinically undetectable prostate cancer. *Urology* 2003;62:854–9.
72. Anim JT, Kehinde EO, Prasad A, et al. Relationship between serum prostate specific antigen and the pattern of inflammation in both benign and malignant prostatic disease in Middle Eastern men. *Int Urol Nephrol* 2006;38:27–32.
73. Carver BS, Bozeman CB, Williams BJ, et al. The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. *J Urol* 2003;169:589–91.
74. Blumenfeld W, Tucci S, Narayan P. Incidental lymphocytic prostatitis. Selective involvement with nonmalignant glands. *Am J Surg Pathol* 1992;16:975–81.
75. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215–24.
76. Andriole G, Roehrborn CG, Schulman C, et al. Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;64:537–41.
77. Kaplan SA, Ghafar MA, Volpe MA, et al. PSA response to finasteride challenge in men with a serum PSA greater than 4 ng/ml and previous negative prostate biopsy: preliminary study. *Urology* 2002;60:464–8.
78. Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen (editorial comment). *J Urol* 2002;167:1726.
79. Serretta V, Catanese A, Daricello G, et al. PSA reduction (after antibiotics) permits to avoid or postpone prostate biopsy in selected patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11:148–52.
80. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, et al. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2002;167:1723–6.
81. Schaeffer AJ, Wu SC, Tennenberg AM, et al. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2005;174:161–4.
82. Bulbul MA, Wazzan W, Hijaz A, et al. The effect of antibiotics on elevated serum prostate specific antigen in patients with urinary symptoms and negative digital rectal examination: a pilot study. *J Med Liban* 2002;50:23–5.
83. Karazanashvili G, and Managadze L. Prostate-specific antigen (PSA) value change after antibacterial therapy of prostate inflammation, as a diagnostic method for prostate cancer screening in cases of PSA value within 4–10 ng/ml and nonsuspicious results of digital rectal examination. *Eur Urol* 2001;39:538–3.
84. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol* 2008;53:68–80.

SUMMARY

PSA – a biomarker which has changed the clinical paradigm of prostate diseases

The prostate-specific antigen (PSA) is secreted by all types of prostate epithelial cells and has been used as a biological marker for prostate diseases for three decades. Although PSA is one of the most useful tumour markers in oncology, its specificity is limited by confounding conditions, e.g. both BPH

and prostatitis can also lead to elevated serum PSA levels.

In the case of increased PSA values, it is recommendable to perform additional tests for exclusion of different prostate diseases. Despite the decreased PSA range, further long-term diagnostic monitoring of the prostate is advisable.