

Adenokarcinom prostaty
a možnosti předpovědi časné úspěšnosti
radikální prostatektomie

Prostatic cancer and possibilities of prediction of early success of radical
prostatectomy

Diplomová práce

Bc. Jakub Svačina, DiS.



Univerzita Karlova - 1. lékařská fakulta

Studijní obor: Zdravotnická technika a informatika

Vedoucí diplomové práce: Prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc.

Praha 2008

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracoval sám a všechny použité prameny jsem uvedl v seznamu použité literatury.

V Praze dne 25. 7. 2008

Bc. Jakub Svačina, DiS.

.....

(podpis autora)

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji panu prof. MUDr. Tomáši Hanušovi, DrSc. z Urologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze za odborné vedení magisterské diplomové práce, zapůjčení odborné literatury a prospěšné rady k tématu této práce.

Také děkuji MUDr. Otakarovi Čapounovi z Urologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze za pomoc s vyhledáním dat.

SOUHRN

Pro léčbu adenokarcinomu prostaty je důležitá klasifikace pokročilosti onemocnění. V práci jsem v úvodu popsal podrobně toto onemocnění a jeho léčbu. Na získaném souboru 52 pacientů urologické kliniky indikovaných k radikální prostatektomii jsem porovnal klasifikaci předoperační a operační Gleasonovým skóre. Již jednoduchými statistickými metodami lze analyzovat vztah předoperačního vyšetření, operačního histologického nálezu a časného pooperačního vývoje PSA. Předoperační vyšetření PSA mírně podhodnocuje kategorii T ve srovnání s definitivní histologií. Pokles PSA je signifikantně vyšší u pacientů s vysokým iniciálním PSA a u pacientů s klasifikací T₂N₀M₀. Hodnota iPSA (iniciální, předoperační) PSA měsíc po operaci se neliší u pacientů s T_{1C} a T₂ a nekoreluje s žádnou z předoperačních charakteristik. Pravděpodobně tedy závisí jen na operaci samotné. Pacienta s úspěšným efektem operace na pokles PSA nelze tedy predikovat věkem ani Gleasonovým skóre. Uvedené výsledky se vztahují pouze na pacienty indikované k radikální prostatektomii.

SUMMARY

Classification of adenocarcinoma prostatae is very important for the treatment. I have described the disease, its treatment and classification in the introduction. I have analysed a sample of 52 patients from the Urological Clinic of General Faculty Hospital. Simple statistics was used for comparing and analysing of relation of preoperative classification and postoperative development of PSA. I have compared preoperative and operative Gleason's score. Preoperative Gleason score underscores the operative score. PSA decrease is significantly higher in patients with high initial PSA and in patients with classification T₂N₀M₀. PSA one month after surgery does not differ in patients with classification T_{1C} and T₂ and it does not correlate with the preoperative characteristics of patients. The decrease of PSA is perhaps dependent only on the surgical treatment. Effect of operation cannot be predicted by Gleason score and by age. These results are valid only for patients undergoing radical prostatectomy.

OBSAH

PROHLÁŠENÍ	2
PODĚKOVÁNÍ	3
SOUHRN (SUMMARY)	4
1. ÚVOD	7
2. ZÁKLADNÍ INFORMACE	8
2.1. Anatomie prostaty	8
2.2. Definice adenokarcinomu	9
2.3. Onemocnění v závislosti na věku a stáří	9
2.4. Epidemiologie a incidence	10
2.5. Obecné údaje	12
2.6. Klasifikace	14
2.6.1. TNM klasifikace.....	14
2.6.2. Klasifikace dle Gleasona.....	14
2.7. Nádorové markery	15
2.7.1. Prostatická kyselá fosfatáza – PAP.....	15
2.7.2. Prostatický specifický antigen – PSA.....	16
2.7.3. Nové markery.....	18
3. LÉČBA	19
3.1. Radioterapie	20
3.1.1. Zevní aktinoterapie.....	20
3.1.2. Konformní zevní aktinoterapie.....	21
3.1.3. Aktinoterapie protony a neutrony.....	21
3.1.4. Kritické orgány při ozařování.....	22
3.2. Chirurgie	22
3.2.1. Radikální prostatektomie –RPE.....	23
3.2.2. Transuretrální prostatektomie – TUPE.....	25
3.2.3. Kryochirurgie.....	25

3.3. Další používaná a doplňková léčba.....	27
3.3.1. Intersticiální brachyradioterapie – ISBRT.....	27
3.3.2. Hormonální léčba.....	28
3.3.3. Chemoterapie.....	29
4. SOUBOR PACIENTŮ.....	30
5. HYPOTÉZY.....	43
6. METODY.....	44
7. VÝSLEDKY.....	46
8. DISKUZE A ZÁVĚR.....	57
9. LITERATURA.....	60
10. PŘÍLOHA.....	62

1. ÚVOD

Nádory prostaty jsou častým onemocněním v pozdním věku, tedy v 7. a 8. deceniu a představují přibližně 10 % všech maligních nádorů u mužů. Nejčastějším nádorem je lokalizovaný adenokarcinom, který zabírá téměř 97 % všech maligních nádorů prostaty a patří mezi nejčastěji se vyskytující maligní nádory u mužů (na 1-4. místě). Dále je prostata postižena hyperplázií (benigní forma zvětšení prostaty) a záněty a vzácně sarkomy (rabdomyosarkom), lymfomy a malobuněčným tumorem.

Lokalizovaný adenokarcinom prostaty a ostatní nádory prostaty se dlouho vyvíjejí a ve většině případu jsou delší dobu asymptomatické. Pacient si tedy často neuvědomuje problémy a lékař onemocnění zjistí už relativně pozdě ve vysokém stadiu. Z tohoto důvodu je kladen vysoký důraz na preventivní prohlídky a zodpovědnost pacienta i lékaře.

Včasně zjištěný lokalizovaný nádor prostaty je léčen radikální prostatektomií nebo radioterapií.

Předoperační vyšetření pacienta zahrnuje bioptické vyšetření prostaty. Klasifikace
Materiál získaný při operaci je znovu zaslán na histologické vyšetření. Pooperačně je sledována hladina PSA, jako ukazatel úspěšnosti odstranění nádoru. V práci jsem si položil otázku, zda předoperační vyšetření předpovídá peroperační nález a pokles PSA po radikální prostatektomii.

2. ZÁKLADNÍ INFORMACE

2.1. Anatomie prostaty

Prostata neboli předstojná žláza je součástí mužských pohlavních orgánů, ke kterým patří ještě varlata, nadvarlata, skrotum, semenný provazec, semenné vajíčky a penis s předkožkou. Nachází se v malé pánvi při výstupu z močového měchýře, tzv. hrdlo měchýře. Zde kruhovitě obepíná začátek uretry (močové trubice) a zadní stěna prostaty je překryta sliznicí rekta (konečník) - (obr.1 a 2/str. 62).

Její anatomická poloha je určena:

- a) ve vertikální (svislé) rovině - zdola svalovinou pánevního dna, na kterou nasedá a močovým měchýřem, který na ní přiléhá shora,
- b) v rovině horizontální (vodorovné) – stydkými kostmi vpředu a stěnou konečníku vzadu.

Této polohy se využívá k vyšetření prostaty per rectum. Ukazováčkem lze hmatat prostatu v hloubce asi 3 cm od análního svěrače a tím zhodnotit její zadní stěnu. Zatláčíme-li přitom prostatu proti sponě stydké, je možné získat sekret z prostaty a semenných vajíček k mikroskopickému a bakteriologickému vyšetření. Tento sekret odkapává při vyšetření ze zevního ústí močové trubice jako tzv. exprimát. Pouze pomocí exprimátu lze exaktně stanovit a klasifikovat diagnózu prostatitis (zánět prostaty).

Jako žláza vylučuje prostata alkalický sekret hlenovité konzistence, který se smísí se semennou tekutinou a tím vyvolá při ejakulaci pohyblivost spermií do té doby nepohyblivých. Jestliže tedy na konci pohlavního styku opouští sperma (ejakulát) uretru, skládá se tedy ze sekretu obou varlat, obou semenných vajíček, prostaty a parauretrálních žlázek.

Prostata je žláza bohatá na svalovinu a pojivovou tkáň, skládající se ze třiceti až osmdesáti samostatných žlázek, které mají svá vlastní ústí do uretry. Poněvadž je prostata pohlavní žlázou, vyvíjí se stejně jako varlata či penis do své funkční zdatnosti a velikosti teprve během pohlavního dospívání.

Středem prostaty prochází uretra při svém výstupu z močového měchýře. Největší průměr prostaty je 3-5 cm a hmotnost se pohybuje mezi 15 až 20 g. Má elastickou konzistenci, je červenošedě zbarvená a tvarem a velikostí je přirovnávána ke kaštanu.

2.2. Definice karcinomu prostaty

Jako karcinom prostaty (CaP) bývá klinicky označován v širším slova smyslu adenokarcinom prostaty. Vyznačuje se abnormálním nekoordinovaným růstem epitelových prostatických buněk, které ztrácejí svou původní funkci. Dalším znakem CaP je lokálně invazivní růst, který se převážně omezuje jen na pouzdro předstojné žlázy. Velmi často CaP zakládá vzdálené metastázy lymfatickou cestou, ale především hematologickou cestou, do kostí, a to nejčastěji do lumbální a torakální páteře. Velmi důležitým znakem CaP je androgenní hormonální dependence a CaP je tumor, který se vyskytuje v seniorském věku mužů.

2.3. Onemocnění v závislosti na věku a stáří

V prvním stadiu vývoje, jímž je úsek mezi narozením a pubertou, nemá prostata žádnou funkci. V tomto období je prostata pro lékaře prakticky „němá“, tedy je označována jako klidový orgán. V tomto období se mohou objevit nanejvýš vrozené vady, jako jsou rozštěpy močového měchýře a močové trubice, které jsou důsledkem poruchy vývoje embrya, či cysty a nezhoubné nebo zhoubné nádory, které jsou v tomto věku vzácné.

V pubertě, tedy po čtrnáctém roku věku, naroste prostata ve velmi krátkém časovém úseku do plnohodnotného orgánu. Potíže s prostatou do dvaceti let života jsou velice vzácné a jsou někdy označovány jako „prostatitida mladíků“.

Mezi dvacátým a čtyřicátým rokem jsou v popředí akutní a chronické záněty prostaty a někdy eventuálně postižení semenných váčků. Mezi třicátým a padesátým rokem jsou poněkud častější záněty od počátku probíhající chronicky a jen velmi vzácně se vyskytne nádorové zvětšení.

Zvětšení prostaty – benigní hyperplázie prostaty může nastoupit již na začátku pátého decénia. Růst je ale tak pomalý, že si postižený může všimnout problémů při močení až

po své šedesátce. Jen 5 % pacientů operovaných pro zvětšení prostaty je mladších padesáti let a mezi padesáti a šedesáti lety je operace provedena u 10 % všech operovaných pacientů. V tomto období je častý výskyt smíšených forem zánětů a zvětšení prostaty a jen pečlivým vyšetřováním, tj. především rentgenovým a ultrazvukovým vyšetřením, lze rozhodnout, které z obou onemocnění (zánět nebo zvětšení) vyvolává příznaky nemoci. Se stárnutím nemocného ustupují zánětlivá onemocnění obtížím způsobeným zvětšením prostaty. To i přesto, že zánět v důsledku městnání sekretu a vytlačené vlastní žlázoové tkáně v důsledku růstu prostaty přibývá (kolem 80 % případů).

Po šedesátce se onemocnění vyskytuje u tří ze čtyř mužů a po sedmdesátce už u téměř každého pacienta, ale jen druhý až třetí pacient se zvětšenou prostatou pozoruje obtíže a u každého sedmého je nutná operace. Příčinou většiny zvětšení prostaty je benigní hyperplázie prostaty (obr. 3/str. 63). V této práci se zabývám závažnějším onemocněním, kterým je adenokarcinom prostaty.

2.4. Epidemiologie a incidence

Karcinom prostaty (CaP) je nejčastějším maligním nádorovým onemocněním na světě a druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění u mužů ve Spojených státech amerických. V letech 1995 – 2000 představoval nárůst incidence CaP přibližně 14% ročně. V roce 2006 se v USA předpokládalo, že zemře 27 500 mužů na karcinom prostaty. Na počátku 90. let incidence CaP prudce vzrostla a v následujících letech se ustálila na hladině vyšší, než byla před klinickým zavedením prostatického specifického antigenu (PSA). Podle American Cancer Society dosáhla incidence karcinomu prostaty ve Spojených státech vrcholu v roce 1997, kdy ne něj zemřelo 41 800 mužů.

Údaje o frekvenci CaP v různých částech světa liší. V průmyslově vyspělých státech je jeho prevalence třikrát vyšší nežli v rozvojových zemích. Na této skutečnosti se podílí mnoho známých, ale i neznámých faktorů. Je to především vliv životního prostředí, způsob životosprávy, geografické a etnické odlišnosti, ale také nedostupnost či nedostatek moderních diagnostických technik a léčebné péče. Nezanedbatelný podíl má i nepřesnost statistických údajů, neboť v rozvojových zemích neexistují např. národní onkologické registry, které jsou zdrojem přesných dat o prevalenci a incidenci nádorů.

Afroameričané mají nejvyšší incidenci CaP mezi obyvateli Spojených států. V roce 2006 byla incidence CaP u bělochů 140 případů na 100 000 a u afroameričanů 210 na 100 000. V Evropské unii je diagnostikováno asi 2,6 milionu nových případů karcinomu ročně a CaP představuje 11% z celkového množství karcinomů u mužů v Evropě a 9% úmrtí na karcinom v Evropské unii. Z hlediska mortality v Evropě se CaP řadí se druhé místo hned za rakovinu plic, a toto pořadí je tedy přesně opačné než v Severní Americe, kde CaP vede.

V Evropě je situace horší například ve Skandinávii nežli v jižní státech Evropy. Mortalita v Norsku je dvakrát vyšší než ve Španělsku (24 na 100 000 ve srovnání s 13 na 100 000). Dle Švédského ministerstva zdravotnictví je ve Švédsku CaP nejčastějším maligním onemocněním mužů a celkový počet nových pacientů dosáhl 32,5% nových případů rakoviny v roce 2003. Obdobně i v USA představuje CaP celou jednu třetinu všech nově zjištěných maligních nádorů u mužů. Absolutně nejvyšší incidence tohoto nádoru byla zaznamenána v Kingstonu na Jamajce (306/100 000), kde žije převážně obyvatelstvo karibsko-afrického původu. Naopak v asijských zemích, zejména v Japonsku a Číně patří incidence a mortalita k nejnižším ve světě. Mortalita v Japonsku byla v roce 2001 5 nemocných na 100 000, ale i zde incidence nádoru stoupá a v roce 2004 se předpokládalo její zdvojnásobení. Je odhadováno, že v letošním roce bude mít CaP nově diagnostikováno asi 460 000 mužů celosvětově.

Přehled incidence je v tabulce 14 na straně 69.

Dle údajů Národního onkologického registru ČR dosáhla v roce 2005 incidence CaP v České republice 60,04/100 000 mužů. Na rozdíl od jiných zhoubných nádorů narůstá i mortalita, která v roce 2005 dosahovala 28,7/100 000 mužů. Přes zavedení PSA do diagnostiky CaP zůstává nepříznivě vysoký podíl pokročilého onemocnění v době stanovení diagnózy. Přibližně třetina nemocných má zjištěný lokalizovaný nádor a asi 40% tumorů je v době diagnózy generalizovaných.

2.5. Obecné údaje

Rizikové faktory

- věk (*čím starší, tím vyšší riziko*)
- zvýšená androgenní stimulace
- hyperglandulární hyperplázie
- kouření
- strava
- ionizující záření

Lymfatický spád

- zevní, vnitřní a společné ilické
- presakrální
- obturatorní

Metastázy

- lymfogeně
- prorůstáním
- krví (hematogeně)

Nejčastější metastázy jsou do kostí.

U těžkých kuřáků jsou metastázy 2x častější než u nekuřáků.

Genetické vlivy

U karcinomu prostaty byl prokázán výrazný vliv dědičnosti. V dědičné závislosti u nádorů je karcinom prostaty na **4. místě**, předstihl tak i karcinom prsu a kolorektální karcinom. Podle amerických studií (Carter) existuje pětinasobné riziko u jedince, který má v jedné generaci v rodině dva nemocné s karcinomem prostaty. Riziko je podle této studie až 11ti násobně vyšší v případě, že má jedinec takto nemocné tři v přímém příbuzenstvu jedné generace. Předpokládá se, že na genetickém podkladě v současnosti vzniká asi 9 % všech karcinomů prostaty a že jde o autozomálně dominantní dědičnost. Je prokázána ztráta tumorového supresorového genu a přítomnost onkogenu bcl-2 a genu pro lidský KP HPC-1.

Příznaky onemocnění

- obstrukce močových cest
- hematurie (krev v moči)
- změna frekvence močení
- akutní zástava močení (u 1/3 pacientů)
- bolest při ejakulaci
- bolest v podbřišku či bederní krajině

Všechny tyto příznaky nejsou zcela typické pro karcinom prostaty. Často může být navíc zcela bez jakýchkoli obtíží.

Diagnostika

Fyziologické vyšetření per rectum (nad 50 let povinnost), v tomto má Severní Amerika nad Evropou až 2/3 náskok

PSA – prostata specifický antigen (nádorový marker)

Ultrasonografie prostaty (transrektálně) a Dopplerovské vyšetření

NMR s endorektální cévkou a MRS (magnetická rezonance spektroskopická)

Scintigrafie a RTG skeletu (časté metastázy do kostí a páteře)

CT a PET (v detekci metastáz lepší než ProstaScint)

Imunoscintigrafie - ProstaScint

Histologie

- CT břicha
- NMR (nukleární magnetická rezonance)
- RTG plic
- scintigrafie skeletu
- biopsie

PSA

PSA = glykoprotein prostaty

Funkce – rozpouští gel spermatu

Normální hodnota ≤ 4 ng/ml

PSA velocity – rychlost vzestupu PSA v časovém intervalu

PSA density – podíl koncentrace PSA a objemu prostaty

2.6. Klasifikace

V klasifikaci karcinomu prostaty se zásadně používá klasifikace TNM a pro hodnocení histopatologického nálezu klasifikace dle Gleasona. Obě klasifikace využívám ve vlastním hodnocení souboru.

2.6.1. TNM klasifikace

T₁ - tumor (nádor), který není klinicky zjištělný

(T_{1A} <5% tkáň, T_{1B} > 5% tkáň, T_{1C} tumor stanoven na základě elevace PSA)

T₂ - tumor, který je již klinicky patrný a je omezen jen na prostatu

(T_{2A} jeden lalok prostaty, T_{2B} oba laloky)

T₃ - tumor, který se šíří mimo prostatu do okolních struktur

(T_{3A} extrakapsulárně, T_{3B} semenné vajíčky jsou pozitivní)

T₄ - tumor, který infiltruje okolní struktury (rectum, stěna pánevní)

N₀ - žádná postižená uzlina

N₁ - jedna postižená uzlina pod 2 cm

N₂ - postižené uzliny do 5 cm

N₃ - postižené uzliny nad 5 cm

M₀ - žádné metastázy

M₁ - metastázy přítomny

(M_{1A} extraregionální meta, M_{1B} kostní meta, M_{1C} ostatní metastázy)

2.6.2. Klasifikace dle Gleasona

Gleason grade:

Gleason 1 - tumor velmi dobře diferencovaný

Gleason 2 - tumor dobře diferencovaný

Gleason 3 - tumor středně diferencovaný

Gleason 4 - tumor málo diferencovaný

Gleason 5 - tumor anaplastický (nediferencovaný)

Gleason skóre:

Součet dvou nejvíce Gleason grade z odběru odpovídajícího gradingu (obr. 4 / str.64).

Gleason skóre 1 - 4 ⇒ G₁

Gleason skóre 5 - 7 ⇒ G₂

Gleason skóre 8 - 10 ⇒ G₃ - G₄

2.7. Nádorové markery

Tumorové markery jsou biochemické indikátory nádorového onemocnění. Mírou jejich kvality je senzitivita a specificita, znamenající citlivost a rozlišovací schopnost. Hrají významnou roli při diagnóze a monitorování nádorů. U adenokarcinomu prostaty byla dlouhou dobu hlavním tumorovým markerem prostatická kyselá fosfatáza (PAP), kterou dnes vytlačil prostatický specifický antigen (PSA). Prostatický specifický antigen se řadí mezi nejlepší markery, kterými současná onkologie disponuje. Jeho nevýhoda je nižší specificita (při PSA > 4 ng/ml je jen kolem 25% oproti 75% senzitivně), a proto se hledají nové cesty a způsoby, jak jeho citlivost zvýšit. Další cestou jsou genové a molekulární markery.

2.7.1. Prostatická kyselá fosfatáza (PAP)

Kyselé fosfatázy jsou tvořeny skupinou enzymů, které v kyselém prostředí hydrolyzují estery kyseliny ortofosforové. Kutcher v roce 1936 zjistil vysoké hladiny kyselé fosfatázy v semenné tekutině a v prostatické tkáni. Zjistilo se tedy, že hladina PAP je pod hormonálním vlivem a je také významně zvýšena u pacientů s karcinomem prostaty, a to zejména v generalizovaném stadiu. V roce 1943 bylo objeveno (Huggins a Hodges), že růst normální i nádorové tkáně prostaty je závislý na androgenech a že hladina PAP po androgenní ablaci velmi a významně klesá. Bylo také zjištěno, že snížená hladina PAP koreluje s klinickým stádiem onemocnění, a proto byla PAP zařazena mezi nádorové markery karcinomu prostaty.

PAP je produkována i na jiných místech lidského těla a není tedy specifickou jen pro prostatickou tkáň. Její hladina může být zvýšena i u jiných malignit, jako je např. karcinom prsu, žaludku či tlustého střeva. Hodnoty PAP jsou ovlivněny i fosfatázami jiného původu. Ve srovnání s PSA vykazuje PAP diurnální rytmus (během 24 hodin její hladina kolísá) a její sérová koncentrace je významně ovlivněna manipulací s prostatou. PAP je méně stabilní než PSA a má velmi nízkou specificitu. Hladina sérové PAP závisí na pokročilosti onemocnění a její senzitivita vzrůstá se stupněm dediferenciace (grade). Při zvýšené PAP jsou u pacienta už často přítomny metastázy, a proto se PAP nelze používat pro detekci časných stadií onemocnění. Prostatická kyselá fosfatáza má také prediktivní hodnotu nižší než 25 %, což jí tedy vylučuje z použití pro screening karcinomu prostaty.

Zvýšená sérová PAP znamená u pacienta s biopticky verifikovaným CaP téměř vždy pokročilé stadium. U pacientu po radikální prostatektomii, u kterých byly nalezeny zvýšené hodnoty PAP, byla téměř vždy přítomna penetrace přes prostatické pouzdro anebo nádor infiltroval semenné vajíčky. Normální hodnota PAP, však neznamena automaticky lokalizované onemocnění. U 22 % pacientů s klinicky lokalizovaným onemocněním a normální hladinou PAP, byly pozitivní lymfatické uzliny (Stamaj a spol, 1987). Dále byly porovnány hladiny PAP a PSA a bylo zjištěno, že sérová hladina PSA byla zvýšena u 96 % pacientů, zatím co PAP jen u 45 % pacientů. PSA více koreloval s klinickým stadiem a objemem tumoru. PAP se nedá použít pro předpověď patologického stádia ani stavu chirurgických okrajů a ni k výsledkům léčby. Význam PAP poté klesal a v současnosti, v době existence PSA, je v klinické praxi její význam značně omezen.

2.7.2. Prostatický specifický antigen

Prostatický specifický antigen (PSA) je glykoprotein o molekulové hmotnosti 34kDa, složený z 237 aminokyselin, který je primárně produkován epiteliálními buňkami prostatických acínů a ductů. Gen kódující PSA byl již kompletně identifikován a byla určena i jeho sekvence. Je lokalizován na 19. chromozomu. Pro klinické účely se sérové hodnoty PSA používají od konce 80. let, kdy se PSA stal nejvýznamnějším nádorovým markerem karcinomu prostaty (CaP). Dostupnost a využití vyšetření PSA při screeningu CaP pomáhá odhalit mnohem více pacientů s nádorem omezeným na prostatu, než bylo možné dříve.

Za normální hodnotu v diagnostice se považuje PSA < 4 ng/ml. Hodnota PSA v rozmezí 4-10 ng/ml se považuje za tzv. „šedou zónu“. Při hodnotách PSA > 4 ng/ml by měla následovat punkční biopsie prostaty, ale není to obecně přijatý konsenzus. Díky PSA je také detekována řada nádorů, které nejsou detekovány per rectum a více tumoru v časných stádiích. Nadhraniční PSA může být i u benigní hyperplázie prostaty, zejména objemnější. Úsilí o zlepšení senzitivity a specificity PSA a následné o snížení zbytečných biopsií v šedé zóně, přineslo hodnocení PSA v nových souvislostech. Postupem doby byly zavedeny: věkově specifické PSA, poměr volného a vázaného PSA (f/t PSA), PSA velocita, PSA density.

Měření poměru fPSA (free-volný) a celkové tPSA (total) je vhodné k odlišení mezi karcinomem prostaty a hyperplázií prostaty. Předpokládá se, že procento volné frakce zvyšuje specificitu tohoto testu.

PSA velocita (PSAV) kalkuluje se změnou celkového PSA v časovém horizontu. Výpočet PSAV vyžaduje tři po sobě následující měření (PSA1, PSA2 a PSA3) v průběhu 1,5 – 2 let.

$$PSAV = \frac{PSA2 - PSA1}{t1} + \frac{PSA3 - PSA2}{t2}$$

(t1 – interval mezi 1.a 2. měřením, t2 – interval mezi 2.a 3. měřením)

PSA density (PSAD) je definována jako podíl celkové hodnoty PSA (ng/ml) a objemu prostaty (cm³), stanovený pomocí TRUS (transrektální ultrasonografie) Dle studie Benson a spol. byla střední hodnota PSAD u pacientů s CaP 0,581 ng/ml/cm³, oproti 0,044 ng/ml/cm³ s hyperplatií

Význam PSA pro určení klinického stádia CaP

PSA < 20 ng/ml	Pravděpodobnost kostních metastáz < 0,5 %
PSA < 10 ng/ml, GS < 6	Pravděpodobnost postižení uzlin < 1,0 %
PSA < 25 ng/ml, GS < 6 a T1c	Pravděpodobnost postižení < 3,0%

(GS – gleason skóre)

Opakované měření hodnot PSA jsou rozhodující pro včasné odhalení recidivy nádoru po radikální chirurgické léčbě (radikální prostatektomii – RPE). Biologický poločas PSA je 2,2-3,2 dny, proto u pacientu bez systémového postižení po RPE prudce klesá. Biochemická (PSA) recidiva onemocnění po chirurgické terapii předchází klinickou o 3–5 let. Nízké PSAV s dlouhým intervalem mezi léčbou a biochemickou recidivou ukazuje spíše na lokální recidivu. Naproti tomu elevace PSA brzy po operaci nasvědčuje generalizaci onemocnění.

2.7.3. Nové markery

Přes významný pokrok v diagnostice a léčbě CaP dochází u 31 % pacientů po RPE a 53 % po zevní radioterapii k recidivě onemocnění. Několik potenciálních nádorových markeru je tedy předmětem výzkumu v úsilí o zpřesnění předoperačního rozsahu (TNM stadiu) onemocnění.

Mezi tyto markery patří Ki-67 - marker buněčné proliferace (korelace s GS, vyšší index proliferace – vyšší pravděpodobnost recidivy), Tumor-supresorový gen TP53 spolu s onkogenem BCL2 (spojován s horšími výsledky radioterapie CaP) a také využití mikrovaskulární density (MVD) a lidský glandulární kalikrein 2 (k odlišení CaP od hyperplázie), ale ty jsou ještě předmětem studií.

3. LÉČBA

Základem pro rozhodnutí pro léčbu karcinomu prostaty je vždy **histologie**. Dle ní se odvíjí řada léčebných postupů (tab. 15/str.70).. Dále se bere v úvahu:

- 1) Klinické stádium nemoci
- 2) Histopatologický grading (Gleasonovo skóre)
- 3) Věk nemocného
- 4) Přání nemocného
- 5) Dostupnost metod a erudice urologa

Karcinom prostaty lze dnes léčit lépe než dříve. Nezbytná je spolupráce nemocného, která se ale vyplatí, protože při intenzivní léčbě pod pravidelnou kontrolou lze zastavit i velmi pokročilé stádium karcinomu prostaty. Je-li pacient nevrlý, duševně chorý nebo dokonce odmítá a rezignuje na navrhované postupy, je pak tedy léčba obtížná. U duševně chorých, zapomětlivých a nespolupracujících pacientu je potřeba zapojit manželku či rodinu.

Vždy je nutno vážit, které z mnoha často velmi rozdílných léčebných metod je u konkrétního pacienta potřeba použít, aby bylo dosaženo nejlepších možných výsledků. Sestavení léčebného plánu je závislé na mnoha u každého stadia různých faktorech. K nalezení optimální léčby jsou nutné i další úvahy, především týkající se rizika ve spojení se stářím a celkovým stavem pacienta. Nemůžeme např. obvykle doporučit radikální chirurgickou operaci pacientovi staršímu.

Rozdělení léčby

- Dispenzarizace (watchful waiting nebo aktivní surveillance)
- Aktinoterapie
 - o zevní teleradioterapie
 - o brachyradioterapie
- Chirurgická léčba
 - o radikální prostatektomie (RPE)
 - retropubická prostatektomie (RPR)
 - perineální prostatektomie (RPP)
 - laparoskopická prostatektomie (L-RPE)

- paliativní (desobstrukční) transuretrální prostatektomie (TUPE)
- Kryoblace (kryochirurgie)
- HIFU
- Hormonální terapie
- Chemoterapie
- Jiná léčba

3.1. Radioterapie

Používá se vysokofrekvenční kobaltové nebo betatronové záření. Chceme dosáhnout maximálního efektu záření a minimálního poškození okolních struktur a je toho dosaženo.

- správnou konstrukcí vstupních polí
- časovým plánem
- optimální dávkou záření

3.1.1. Zevní aktinoterapie

Aktinoterapie (ozařování) může být užita jako metoda první volby nebo jako doplňující léčba po chirurgickém zákroku

Při použití zevní aktinoterapie se na prostatu používají dva cílové objemy (obr. 5/str. 65).

Velký cílový objem (oblast malé pánve)

Ohraničení:

- kraniálně - rozhraní obratlů L₄ – L₅
- kaudálně - pod dolní hranicí foramina obturatoria
- laterálně - 1,5 cm od hranic pánevních kostí
- ventrálně - střed symfýzy
- dorsálně - 1/3 rekta

Nejčastěji se ozařuje ze čtyř polí. Pacient musí mít plný močový měchýř. Leží na zádech a ruce má za hlavou nebo na hrudi.

Použitá dávka je 42 – 50 Gy.

Malý cílový objem (prostata a semenné váčky)

Ohraničení:

Ventrálně a dorsálně je stejný jako velký cílový objem, ale laterálně je menší. Ozařuje se také ze čtyř polí a pacient musí mít plný močový měchýř. Poloha pacienta je také na zádech jako u velkého cílového objemu.

Dávka byla stanovena na 66 – 75 Gy

Speciální ozařovací pole

Lze ozařovat i **T-polí** (jedno přední pole a dvě konvergentní). U endoprotéz či při ochraně hlavic kostí stehenních se používá tzv. „**pole hokejka**“ (část pole má tvar obráceného ypsilonu).

Většinou je zevní aktinoterapie zahájena velkým cílovým objemem. Jen do stádia T₂ a gradingu 1 se od začátku ozařuje podle Malého cílového objemu. Paliativně se ozařují kostní metastázy dávkou 10 * 3 Gy nebo 4 * 5 Gy.

3.1.2. Konformní zevní aktinoterapie

Konformní zevní aktinoterapie je nový způsob léčení karcinomu prostaty, který využívá ke konstrukci ozařovacího plánu trojrozměrný, počítačem vytvořený obraz ozařované oblasti a je využíváno radiografického simulátoru. Konformní zevní aktinoterapie umožňuje přesnější ohraničení záření na cílovou oblast s vyšší ochranou okolních tkání a tím i vyšší dávky záření asi o 10 – 20 %.

3.1.3. Aktinoterapie protony a neutrony

Dle studie RTOG, která srovnává efektivnost záření neutrony a konvenční fotonové terapie u stadii T₃ a T_{3A} karcinomu prostaty, byla prokázána lepší lokální kontrola nádoru a lepší celkové přežití u neutronů. Na dlouhodobé výsledky protonové léčby si ještě budeme muset počkat. V roce 1994 bylo ve světě 17 center užívající protonovou terapii. Do roku 2003 stoupl počet center na 34 a dnes by jich mělo být do 40.

3.1.4. Kritické orgány pro ozařování

Rizikovými orgány jsou orgány v těsné blízkosti předstojné žlázy, jako je např. močový měchýř a tenké střevo. Ale patří sem oblasti, které dále od prostaty, ale leží v ozařovacím poli. Sem patří např. hlavice kostí stehenních.

Orgán	třída	změna	TD_{5/5}	TD_{50/5}
Rectum	II.	vředy a krvácení	60Gy	80 Gy
Močový měchýř	II.	svraštění	60 Gy	80 Gy
Tenké střevo	I.	vředy, perforace a krvácení	část 50 Gy	65 Gy
Hlavice kostí stehenních	II.	fraktury	66 Gy	100 Gy

3.2. Chirurgická léčba

Rozhodnutí, zda operovat, přísluší lékaři na základě zhodnocení výsledků vyšetření. U velké části pacientů, kteří musí být operováni, je onemocnění již tak pokročilé, že nezbytnost operace je zřejmá již ze základního urologického vyšetření a každé oddálení operace znamená zvýšení rizika pokračujícím poškozováním močových cest nebo jiných orgánů. Z toho důvodu vyplývá, že určitá skupina pacientů s již přítomným orgánovým poškozením nemůže být operována bez kratší či delší přípravy. Sem patří na jedné straně již rozvinuté selhání ledvin s nebezpečím urémie, na druhé straně záněty močových cest eventuelně ledvin, které mohou okamžitou operaci oddálit. V jiných případech znemožňují operaci onemocnění orgánů mimo močové cesty jako je např. cukrovka, onemocnění srdce a hypertenze. Obvykle, až na ojedinělé případy, se podaří pomocí svědomité urologické a interní přípravy tyto pacienty na operaci připravit. U některých pacientů není operace nutná ihned. Může to záležet na soukromých a pracovních faktorech stejně jako na stupni jeho obtíží a celkovém stavu pacienta. Tento pacient musí

prohovořit s lékařem svojí situací než se rozhodne jít na operaci. Nejlépe je, když se nemocný obrátí pro informace tam, kde mají s operacemi prostaty zkušenosti, tedy na urologická oddělení nebo kliniky.

3.2.1. Radikální prostatektomie (RPE)

Jedná se o odstranění celé předstojné žlázy obsahující lokalizovaný karcinom a její pouzdro tj. kapsulu a semenné vajíčky (obr.6/str.66). Tedy nádory stadia T₁ a T₂, N₀, M₀, které nevrůstají do prostatického pouzdra.

Radikální prostatektomii (RPE) lze provést třemi způsoby:

Radikální retropubická prostatektomie (RRP)

Používá se častěji než druhý otevřený způsob. Je při ní lepší přehled v malé pánvi a ve většině případů je zachována pooperační potenci.

Operuje se většinou v celkové anestézii, pacient leží na zádech a absolvuje střevní předoperační přípravu pro případ poranění rekta. V úvahu se musí brát struktury nervové, arteriální a žilní a svěrač příčně pruhovaný. Postoperační péče je 1 až 2 dny na JIP, má Redonův drén a mobilizuje se.

Komplikace jsou flebotrombóza, pooperační inkontinence a impotence. Pooperační mortalita je u tohoto výkonu nízká.

Perineální prostatektomie (RRP)

Tato metoda se provádí spíše u starších nemocných z důvodu menší operační zátěže, lepší možnosti kontroly tzv. „kontrolní zóny“ a kratší doby postoperační hospitalizace. Je zde však vyšší riziko erektilní dysfunkce, protože je oboustranný nervově cévní svazek nn. erigentés vystaven většímu operačnímu traumatu.

Nedá se provést staging a lymfodektomie. Ta se musí provést laparoskopicky před vlastní operací

Laparoskopická radikální prostatektomie (L-RPE)

Laparoskopické radikální prostatektomie ve srovnání s klasickou otevřenou RPE má mnoho výhod. Např. Dr. Guillonneau předvedl výsledky uro-laparoskopické práce s profesorem Vallencianem. Dohromady provedli v letech 1998 1999 na 260 laparoskopických radikálních prostatektomiích s minimálním počtem komplikací (pod 1 % – z urologických např. netěsnící anastomóza mezi hrdlem močového měchýře a uretrou, porušení celistvosti močového měchýře atd., z mimourologických např. větší krvácení, srdeční selhání, respirační insuficience, trombembolické příhody), což jsou výsledky mimořádné, lepší, než které dosahují špičková pracoviště pracující otevřenou technikou. Jen v necelých 7 % případech musely během operace konvertovat na otevřený způsob RPE a jen v 1,7 % případech museli po operaci reoperovat, ale opět laparoskopickou cestou. Nejpozoruhodnějším úspěchem ve srovnání s klasickou otevřenou RPE byla až ve 65 % zachovalá potence, díky zdlouhavé pečlivé práci a šetrné laparoskopické technice na nervově cévních svazcích, ovlivňující mužskou potenci – parasymptiku a sympatiku. Druhým pozoruhodným faktem bylo to, že průměrná doba hospitalizace se pohybovala kolem 5,2 dne s propuštěním bez permanentního katetru, ve srovnání s 10 dny a s odstraněním permanentního katetru 21. den u klasické otevřené radikální prostatektomie. Uplatňují se tedy stejné výhody, jako u jiných laparoskopických zákroků: tím, že zkracují dobu hospitalizace a minimalizují peroperační a pooperační komplikace, výrazně snižují finanční náročnost výkonů. Při narůstajícím množství pacientů (díky stárnutí celé populace i v České republice dochází ke snižování věkové hranice u mužů s karcinomem prostaty) by se tato metoda mohla stát klíčovým faktorem při snižování finančního zatížení urologických oddělení a tím i celých zdravotnických zařízení. Pro udržení těchto výborných výsledků je nutná technická dokonalost laparoskopické techniky, ke které Urologický institut přispívá svými nabídkami odborných stáží. A také vynikající souhra anesteziologického týmu (během operace je pacient ve vysoké Trendelenburgově poloze), protože se operuje spíše ve starším pozdním věku a dá se tedy očekávat větší výskyt přidružené mnohočetné morbidit.

3.2.2. Transuretrální prostatektomie (TUPE)

Transuretrální prostatektomie se používá u karcinomu prostaty jen jako paliativní, desobtrukční nikoliv kurativní výkon !

Tento výkon je bez břišního řezu přirozenou cestou močovou trubicí. Endoskopický nástroj se jmenuje elektroresektoskop a operační metody které se jím provádějí jsou transuretrální resekce prostaty (TURP) (obr. 7/str. 67 a obr. 8/str. 68)

Postupně se odřezává karcinom prostaty zevnitř. Tento celý výkon se provádí pod optickou kontrolou. Vzniklé kousky nádorové tkáně (řízky prostaty) jsou pak bezbolestně vypláchnuty z měchýře kovovou trubkou, čili pláštěm resektoskopu. K operaci stačí šetrná svodná anestézie nebo i povrchová anestézie. Rána je ohraničena na lůžko prostaty a má asi 3 – 5 cm v průměru což je zlomek plochy ve srovnání s otevřenou operací. TUPE lze provést buď užitím vysokého proplachovacího tlaku (starší metoda) nebo proplachem nízkým tlakem (dle Reutera).

Transuretrální resekce prostaty je ideální operací u všech časných forem karcinomu prostaty. Odstraňuje se jen část prostaty, nejde tedy o prostatektomii. Lze s její pomocí odstranit malá ložiska i tehdy, vyskytují-li se na více místech (stadia T₁ a T₂). Též v pokročilých stádiích (T₃ a T₄) lze nádor z velké části resekovat a tak vytvořit příznivé podmínky pro další léčbu (medikamentózní, ozáření a jiné) K viditelnému úspěchu vede tak druhá až třetí TURP, podobně jako je to zřejmé u léčby nádorů močového měchýře. Nevýhodou je složitost endochirurgického výkonu, který umí úspěšně provést jen málo operatérů.

3.2.3. Kryochirurgie

Zmražení prostaty je alternativní metoda k TURP nebo otevřené operaci, pokud jsou tyto výkony pro pacienta příliš riskantní..

Pod pojmem kryochirurgie rozumíme aplikaci teplot nižších než bod mrazu (0 °C), na tkáň za účelem její destrukce. Dříve (60. léta) byla metoda kryochirurgie (někdy nazývána kryoablace) indikována jen na benigní hyperplazii prostaty i pro karcinom prostaty a prováděla se sondou zavedenou transuretrálně. Chybělo ale monitorování

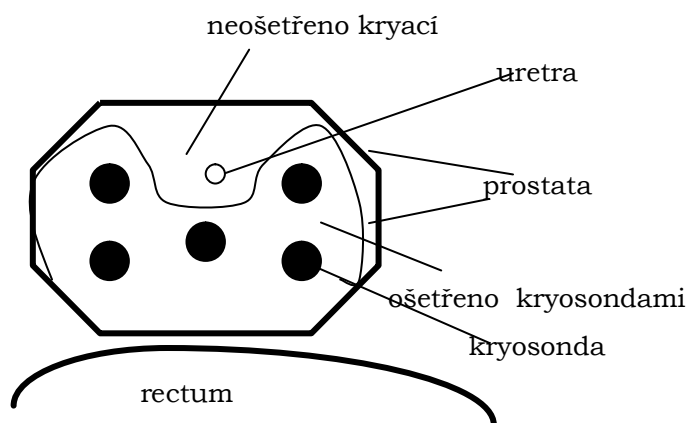
dosahu zmražené tkáně a tak docházelo k poškození trigona, terminálních močovodů, sfinkteru uretry i recta. Pak následovaly ureto- rektální píštěle a močová inkontinence.

V roce 1972 byla zavedena transperineální kryoprostatektomie otevřenou cestou. Ta byla určena jen pro karcinom prostaty a výhoda byla, že kryosonda se dostala do přímého kontaktu s nádorovou tkání a bylo možno sledovat okolí s relativním šetřením recta, uretry a trigona. Dosáhlo se téměř stejných výsledků jako u radikální prostatektomie (229 takto ošetřených přežilo 10 let). Výhodou operace bylo minimální krvácení. Obrovský pokrok do kryochirurgie prostaty přineslo ultrazvukové zobrazování za použití transrektálních sond. Použití perkutánní sondy u lokálně pokročilého karcinomu prostaty naznačuje, že po třech měsících mělo 82,5 % nemocných negativní biopsii.

Vlastní kryodestrukce prostatické tkáně probíhá na molekulární, buněčné a tkáňové struktury. Procento přeživších buněk je ovlivněno dále též dobou, po kterou jsou buňky udržovány v mraženém stavu a dále dosaženou teplotou při kryodestrukci. To znamená, že čím je delší kryodesrukce a tím pádem i nižší teplota, tím je rozsah poškozených buněk větší. Posledním faktorem na kterém záleží účinek kryochirurgie je počet cyklů „zmražení – ohřátí“.

U prostaty je používán tekutý dusík, který má bod varu – 196 °C. Ten je oproti dříve používanému heliu levnější a lépe se skladuje. Vzhledem k tomu, že se tekutý dusík mění při zahřátí mění na plyn, který expanduje, bylo nutno vytvořit dostatečný prostor pro odvod plynného dusíku od aktivního konce sondy. Konstrukce nové sondy se tedy skládá ze tří do sebe vzájemně zasunutých částí (válců). Vnitřním proudí do sondy tekutý dusík, středním je odváděn plynný dusík pryč ze sondy a vnější je vyplněn vakuem k termoizolaci okolní tkáně.

V současnosti se kryochirurgie prostaty indikuje jen u lokálně pokročilých karcinomů prostaty, které nelze indikovat k RPE (stadium T₃) a dále relapsy po již provedené prvotní terapii (např. ozáření). K účinné kryochirurgie se používá pět sond, které jsou do prostaty zavedeny přes hráz v litotomické poloze v celkové či svodné anestezii pod rektální ultrasonografickou kontrolou. Dvě sondy jsou zavedeny do ventrální části prostaty, na každé straně uretry jedna a tři pak do dorsální části prostaty. Střední sonda musí být blíže k uretře než k rektu. Nutností je, aby konec kryosond byl v sagitálním směru nejméně 6 mm od báze prostaty a horizontální vzdálenost dvou kryosond má být 2,5 cm nebo menší, aby se ledová pole kryla, jinak by mezi nimi mohly přežít nádorové buňky. Vzdálenost zadních sond od rekta je větší než 3,5 cm



3.3. **Další používaná a doplňková léčba**

3.3.1. **Intersticiální brachyterapije (ISBRT)**

U ISBRT karcinomu prostaty je používáno dvou metod:

Dočasná implantace

radioaktivní zdroj je implantován na určitou vypočtenou dobu a poté je odstraněn.

Trvalá implantace

radioizotop zůstane v místě až do úplného vyzáření.

Trvalé izotopy (^{125}I , ^{103}Pd , ^{198}Au) mají relativně krátký poločas rozpadu. Jsou užívány jak jako monoterapie tak i v kombinaci se zevní aktinoterapií. Tyto radioizotopy mají nízkou energii (hlavně ^{125}I), a proto je efektivní dávka 5 mm od zdroje. To znamená, že lokálně pokročilý nádor není k této léčbě vhodný.

Dočasně užívaný radioizotop je ^{129}Ir , který je užívaný zejména v kombinaci se zevní aktinoterapií.

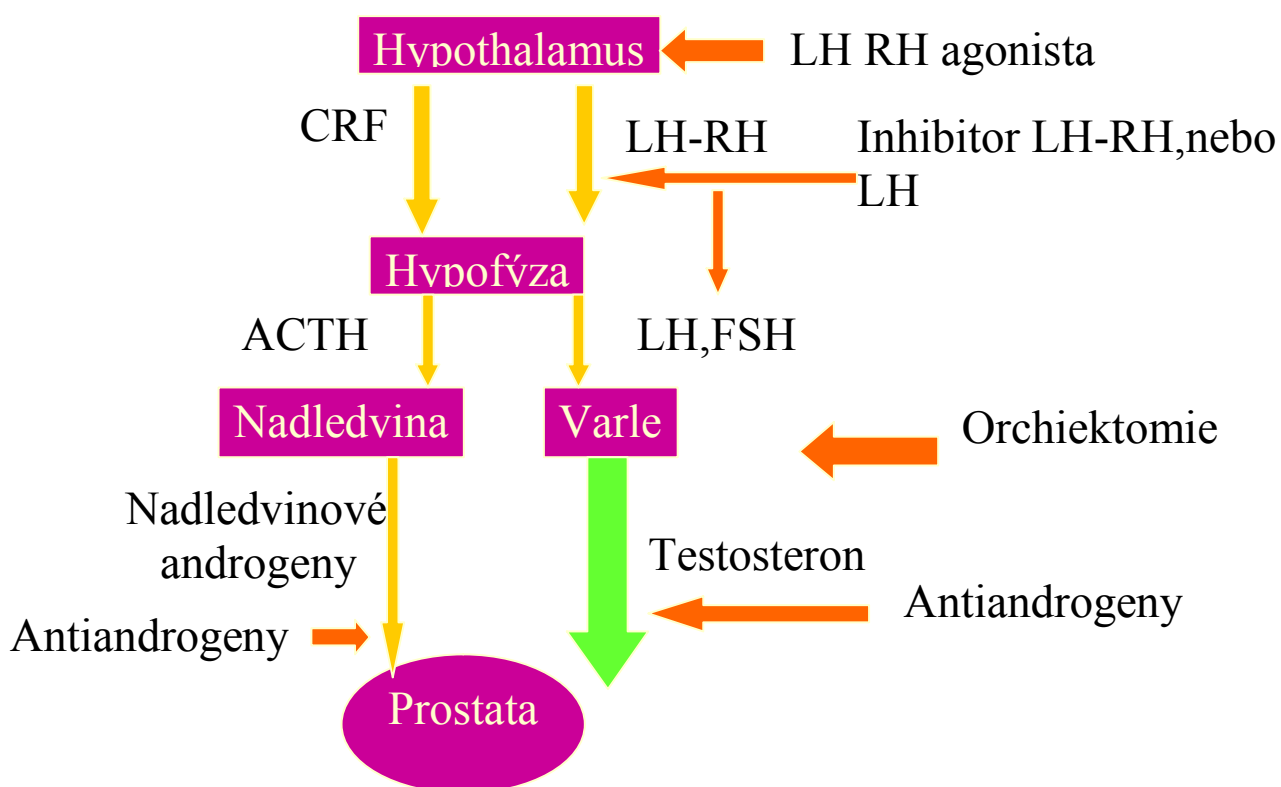
Přínos CT a transrektální ultrasonografie umožnily perkutánní transperineální aplikaci radioizotopů do prostaty. Vzhledem k dlouhému průběhu nemoci a relativně malé zkušenosti s touto metodou, nejsou zatím dostatečné výsledky. Avšak zatím se zdá, že pacienti stadia T_1 , T_{2A} a vybraní T_{2B} s dobře či středně diferencovaným karcinomu prostaty a hodnotou PSA do 10 ng/ml, kteří nejsou indikováni k RPE, jsou vhodnými

kandidáti k transperineální BRT. U pokročilých stádií T_{2B}, T_{2C}, T₃ a PSA vyšší než 10 ng/ml je vhodná kombinace BRT a zevní aktinoterapie.

3.3.2. Hormonální léčba

Prostata je závislá především na hladině androgenů, ale jsou tu i další hormony a faktory. 90 % androgenů tvoří **testosteron**, který produkují Leydigovy buňky varlat. Zbývajících 10 % tvoří **androstendion** a **dehydroepiandrosteron**, které jsou vytvářeny v nadledvinách.

Endokrinní schéma hormonální závislosti prostaty



Většina léčených lokálně pokročilých a generalizovaných karcinomů prostaty vyžaduje hormonální manipulaci (androgenní deprivaci).

Způsoby androgenní deprivace spočívají v eliminaci nebo supresi cirkulujících androgenů.

Patří sem :

primární ablace zdroje

nepřímá gonadální suprese

podání antagonistů na úrovni cílového objemu

metody panandrogenní suprese

Léky:

Antiandrogeny: inhibují vazbu testosteronu a dihydrogentestosteronu, a proto tumor neroste.

cyproteronacetát (Androcur)

flutamid (Flucinom, Eulexin)

- nitutamid (Anandrom)

Léky působící přímo na hypotalamus:

buserelin (Suprefact)

goserelinacetát depot (Zoladex)

U varlat:

Totální androgenní blokáda

se provede orchiektomie a dodají se androgeny

podá se buserelin nebo goserelin a antiandrogen

3.3.3. Chemoterapie

Indikuje se jen po neúspěchu hormonální terapie. Na prostatu má jen velmi malý efekt, a to jak samostatně tak v kombinaci.

Nejvíce se používá CDDP (cis-platina) a cyklofosfamid (tab.16 /str. 71).

4. SOUBOR PACIENTŮ

Tab 1		Předoperační parametry					Definit.histologie				
Pacient	Věk	iPSA	cTNM	Gleason			Gleason			Diff	
				per G1	per G2	per GS	post G1	post G2	post GS		
1	70	5,4	1c	2	3	5	2	3	5	0	

Z dokumentace Urologické kliniky 1.LF a VFN jsem vypsals 52 pacientů, vyšetřených předoperačně a operovaných radikální prostatektomií pro karcinom prostaty. Základní charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 1. Sledován byl věk pacientů, Gleasonova klasifikace G1a G2 jako součást Gleasonova skóre před operací (perGS) a po operaci (postGS) a dále byla sledována iniciální předoperační PSA (iPSA), pooperační PSA , stadium T dle klasifikace TNM. Ze získaných dat jsem vypočetl rozdíl Gleasonových skóre před a po operaci (Diff.). V tabulce 2 uvádím PSA 1M (měsíc) po výkonu, které bylo k dispozici u 27 pacientů a pokles PSA (stanoveno k věku a 1 M PSA).

2	55	7,64	1c	3	2	5	2	3	5	0
3	61	9,9	2	2	2	4	2	3	5	1
4	57	8,62	2	2	3	5	2	4	6	1
5	71	5,34	1c	2	2	4	2	3	5	1
6	61	7,6	1c	1	2	3	3	2	5	2
7	64	7,1	1c	3	5	8	3	5	8	0
8	56	4,5	1c	2	2	4	2	3	5	1
9	64	7,57	1c	2	2	4	2	3	5	1
10	69	4,99	2	1	2	3	3	4	7	4
11	66	8,36	1c	2	3	5	2	3	5	0
12	61	1,9	2	2	2	4	2	5	7	2
13	69	6,18	1c	2	2	4	2	3	5	1
14	70	5,49	1c	2	2	4	2	3	5	1
15	62	4,8	1c	2	2	4	2	3	5	1
16	68	4,16	1c	2	3	5	3	3	6	1
17	63	17,2	2	3	4	7	3	5	8	1
18	60	8,9	1c	2	2	4	2	3	5	1
19	61	4,35	1c	3	4	7	3	4	7	0
20	60	6,46	1c	2	2	4	2	3	5	1
21	63	5,1	2	2	3	5	2	5	7	2
22	65	5,41	1c	2	3	5	2	3	5	0
23	72	4,8	1c	2	2	4	3	3	6	2
24	65	13,2	2	3	4	7	3	4	7	0
25	64	28	2	2	3	5	3	2	5	0
26	73	8,65	3	4	4	8	3	4	7	-1
27	71	6,55	2	3	4	7	3	4	7	0
28	60	5,44	1c	2	2	4	2	2	4	0
29	61	5,23	1c	2	2	4	2	3	5	1
30	69	4,94	2	2	2	4	2	2	4	0
31	55	12	1c	3	3	6	2	3	5	-1
32	65	8,79	2	3	3	6	3	3	6	0
33	46	3,31	1c	3	3	6	2	4	6	0
34	57	6,2	1c	2	2	4	2	3	5	1
35	54	6,57	2	2	2	4	2	3	5	1
36	47	8,24	1c	2	2	4	2	3	5	1
37	56	12,3	2	1	3	4	2	3	5	1
38	62	4,98	2	3	4	7	3	4	7	0
39	61	5,3	1c	2	3	5	2	3	5	0
40	62	4,98	2	3	4	7	3	4	7	0
41	59	18,21	2	2	3	5	3	2	5	0
42	67	17,35	1c	3	3	6	3	3	6	0
43	61	7,51	1c	1	2	3	2	2	4	1
44	55	16,92	2	1	2	3	3	4	7	4
45	66	19,6	3	3	3	6	3	2	5	-1
46	68	5,68	2	2	2	4	3	3	6	2
47	68	2,7	1c	2	3	5	3	2	5	0
48	63	6,04	2	1	3	4	3	3	6	2
49	52	5,78	2	2	3	5	2	3	5	0
50	56	3,66	1c	2	2	4	3	3	6	2
51	69	9,19	2	3	4	7	3	4	7	0
52	62	6,4	2	3	3	6	3	4	7	1

Tabulka 1

Tabulka 2

Tab 2	Předoperační parametry	Definit.histologie	PSA
	Gleason	Gleason	

Pacient	Věk	iPSA	cTNM	perG1	perG2	perGS	postG1	postG2	postGS	Diff.	1.M	Pokles PSA k věku
1	70	5,4	1c	2	3	5	2	3	5	0	0	-70
2	55	7,64	1c	3	2	5	2	3	5	0	0	-55
3	61	9,9	2	2	2	4	2	3	5	1	0	-61
4	57	8,62	2	2	3	5	2	4	6	1	0,06	-56,94
5	71	5,34	1c	2	2	4	2	3	5	1	0,01	-70,99
6	61	7,6	1c	1	2	3	3	2	5	2	0	-61
7	64	7,1	1c	3	5	8	3	5	8	0	0	-64
8	56	4,5	1c	2	2	4	2	3	5	1	0	-56
9	64	7,57	1c	2	2	4	2	3	5	1	0	-64
10	69	4,99	2	1	2	3	3	4	7	4	0	-69
11	66	8,36	1c	2	3	5	2	3	5	0	0	-66
12	61	1,9	2	2	2	4	2	5	7	2	0	-61
13	69	6,18	1c	2	2	4	2	3	5	1	0	-69
14	62	4,8	1c	2	2	4	2	3	5	1	0	-62
15	68	4,16	1c	2	3	5	3	3	6	1	0	-68
16	63	17,2	2	3	4	7	3	5	8	1	1,89	-61,11
17	60	8,9	1c	2	2	4	2	3	5	1	0	-60
18	61	4,35	1c	3	4	7	3	4	7	0	0	-61
19	60	6,46	1c	2	2	4	2	3	5	1	0	-60
20	65	5,41	1c	2	3	5	2	3	5	0	0,2	-64,8
21	72	4,8	1c	2	2	4	3	3	6	2	0,01	-71,99
22	65	13,2	2	3	4	7	3	4	7	0	0	-65
23	64	28	2	2	3	5	3	2	5	0	0	-64
24	73	8,65	3	4	4	8	3	4	7	-1	0,12	-72,88
25	71	6,55	2	3	4	7	3	4	7	0	0	-71
26	60	5,44	1c	2	2	4	2	2	4	0	0,01	-59,99
27	59	18,21	2	2	3	5	3	2	5	0	0,01	-58,99

Tabulka 3

Základní charakteristiky souboru 1 (viz. tabulka 1)

Tab 3	N	Průměr	Minimum	Maximum	Sm. odch.
věk	52	62,34615	46,00000	73,00000	6,080779
iPSA	52	7,99019	1,90000	28,00000	4,952886
cTNM	52	1,50000	1,00000	3,00000	0,577350
perG1	52	2,21154	1,00000	4,00000	0,666761
perG2	52	2,73077	2,00000	5,00000	0,794969
perGS	52	4,94231	3,00000	8,00000	1,319736
postG1	52	2,46154	2,00000	3,00000	0,503382
postG2	52	3,23077	2,00000	5,00000	0,807207
postGS	52	5,69231	4,00000	8,00000	1,020159
Diff.	52	0,73077	-1,00000	4,00000	1,031188

Tabulka 4

Základní charakteristiky souboru 2 (viz. tabulka 2)

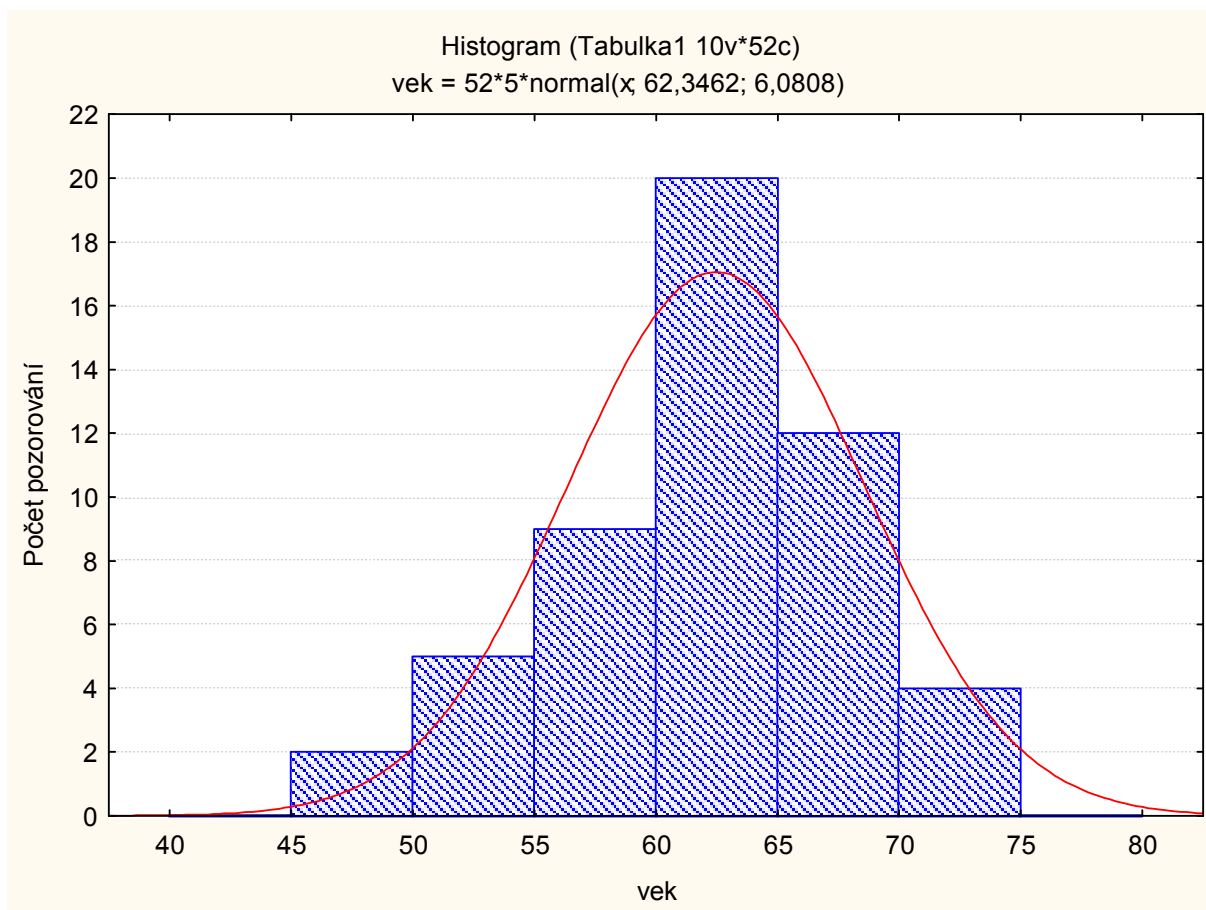
Tab 4	N	Průměr	Minimum	Maximum	Sm. odch.
Věk	27	63,96296	55,0000	73,00000	5,034355
iPSA	27	8,19370	1,9000	28,00000	5,418998
perGS	27	4,96296	3,0000	8,00000	1,427248
postGS	27	5,74074	4,0000	8,00000	1,095185
Diff.	27	0,74074	-1,0000	4,00000	0,984206
1.M	27	0,08556	0,0000	1,89000	0,363364
Pokles PSA	27	-8,10815	-28,0000	-1,90000	5,312632

Grafy vstupních dat

Následující histogramy ukazují vstupní data graficky.

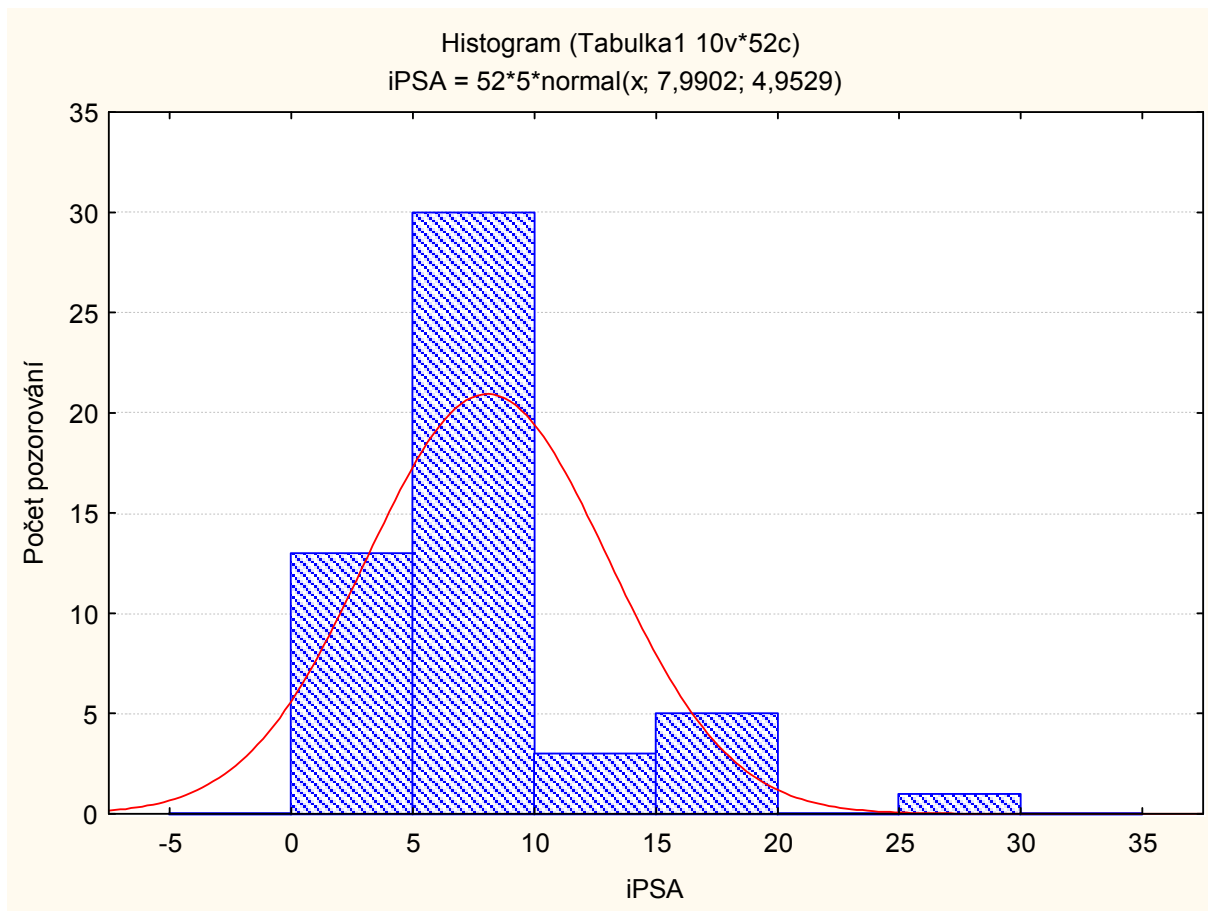
Graf. 1 (věk pacientů)

Ukazuje přibližně normální rozložení věku s maximem výskytu Ca prostaty mezi 60 a 65 lety.



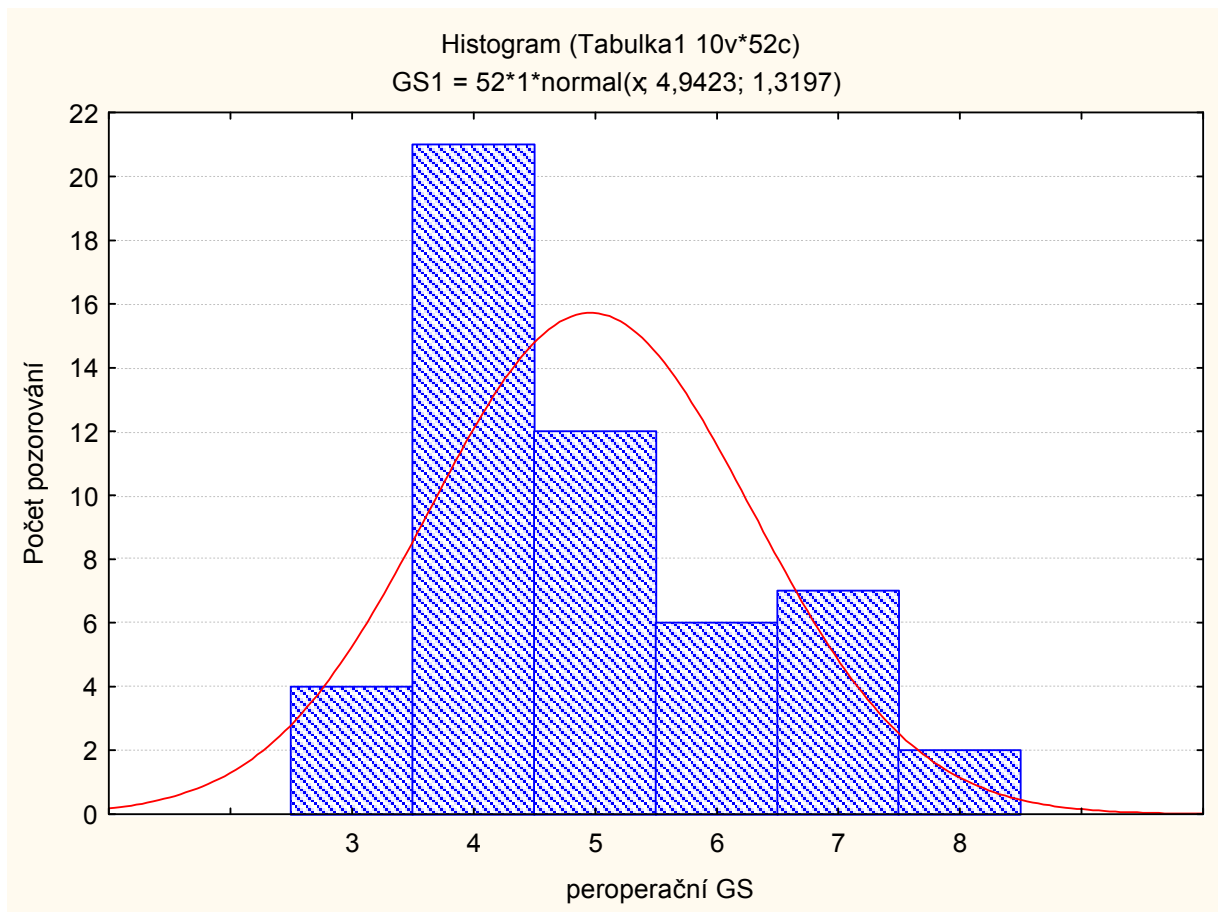
Graf. 2

iPSA (iniciální předoperační PSA) předoperační vyšetření pacientů s Ca prostaty



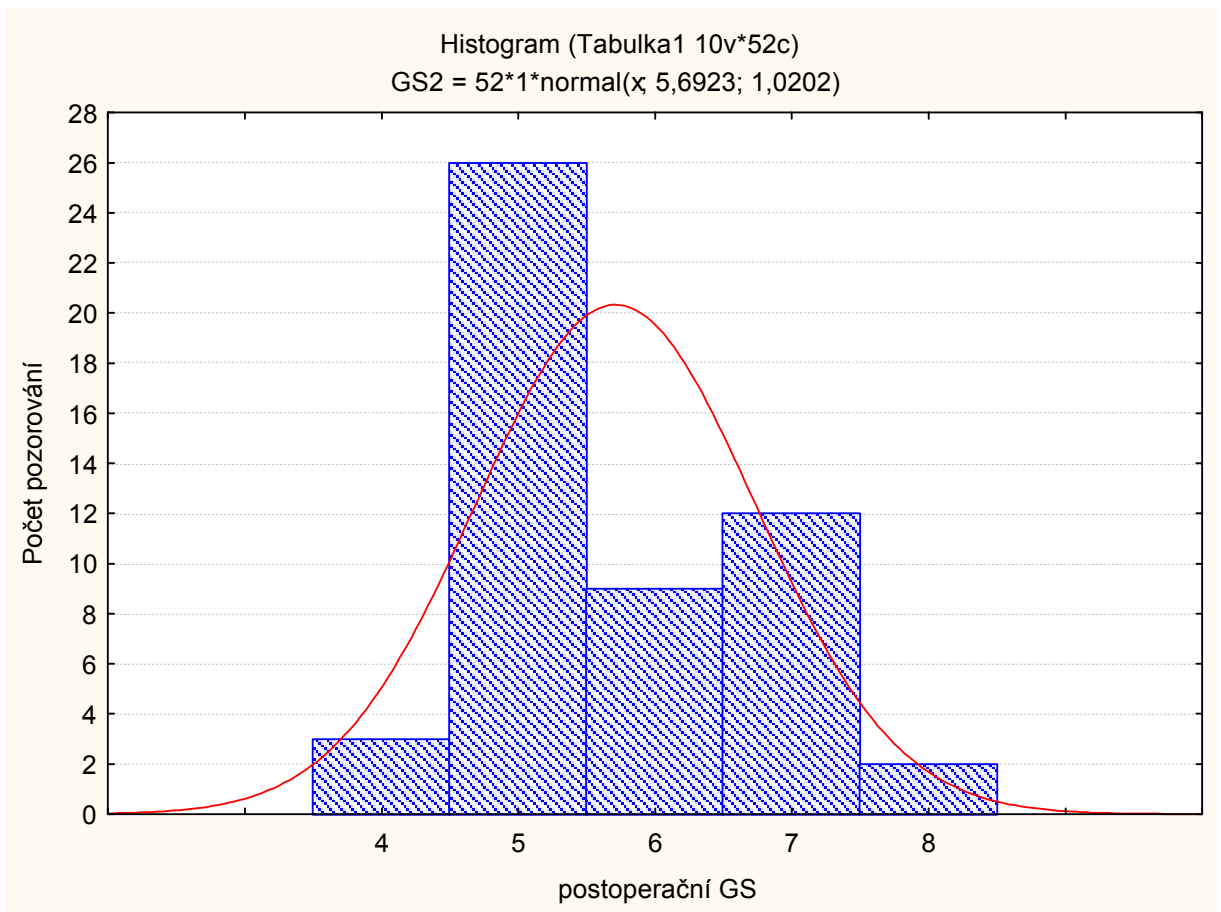
Graf. 3

PerGS (GS před operací)



Graf. 4

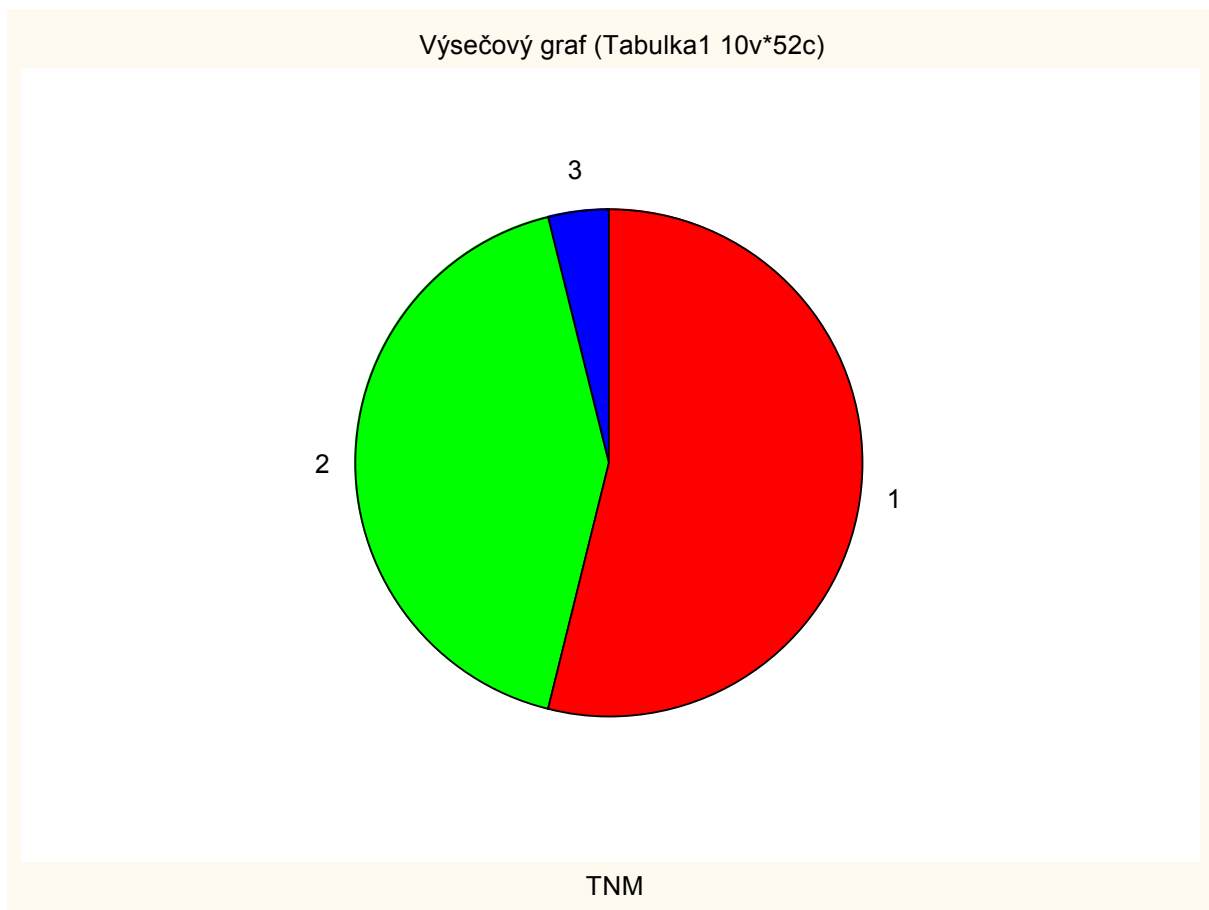
PostGS (z operační histologie – pooperační)



Graf. 5

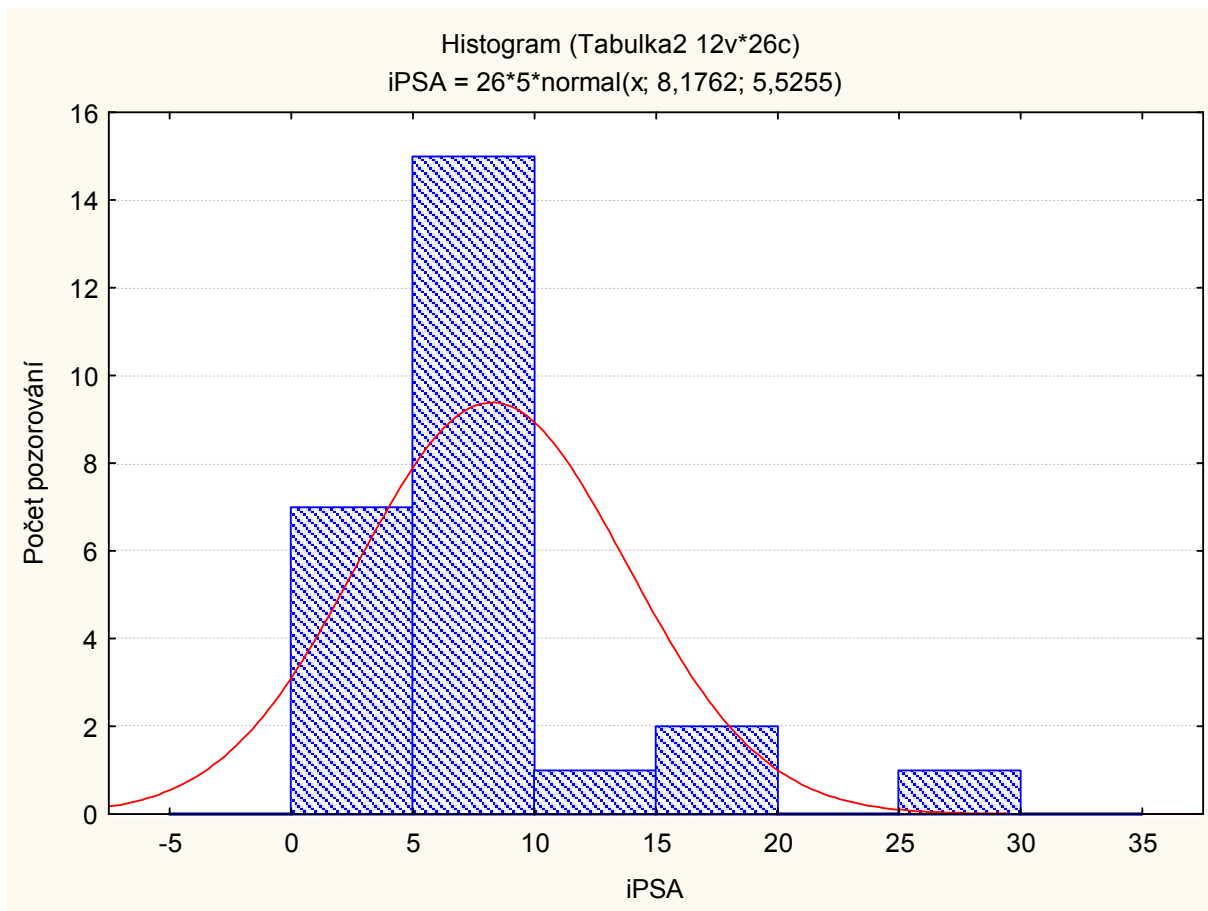
Výšečový graf klasifikace TNM, stadia T_{1c} (1), T₂ (2) a T₃ (3)

Převažují tedy pacienti s T_{1C} mezi pacienty indikovanými k radikální prostatektomii.



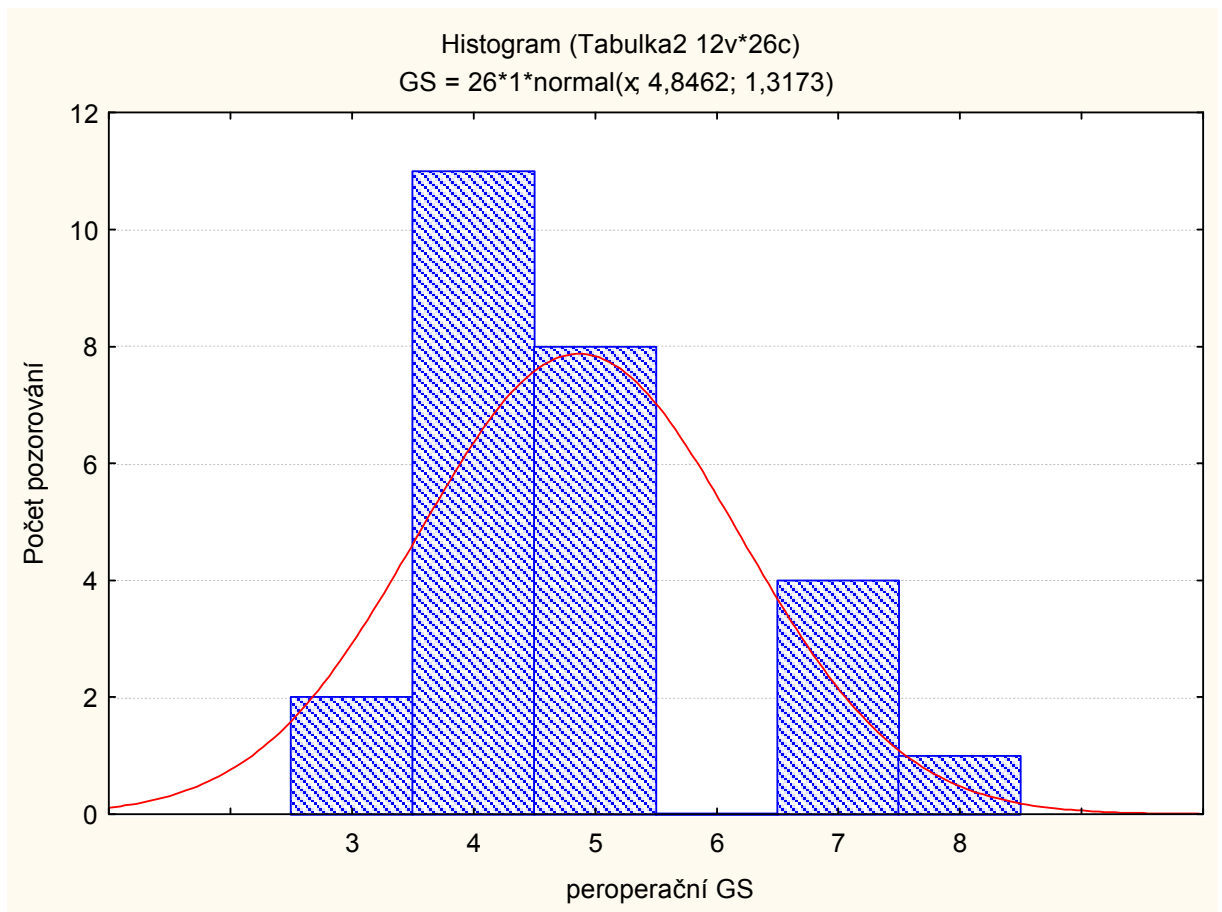
Graf 6

Iniciální předoperační PSA (iPSA) u souboru pacientů s pooperačními hodnotami.



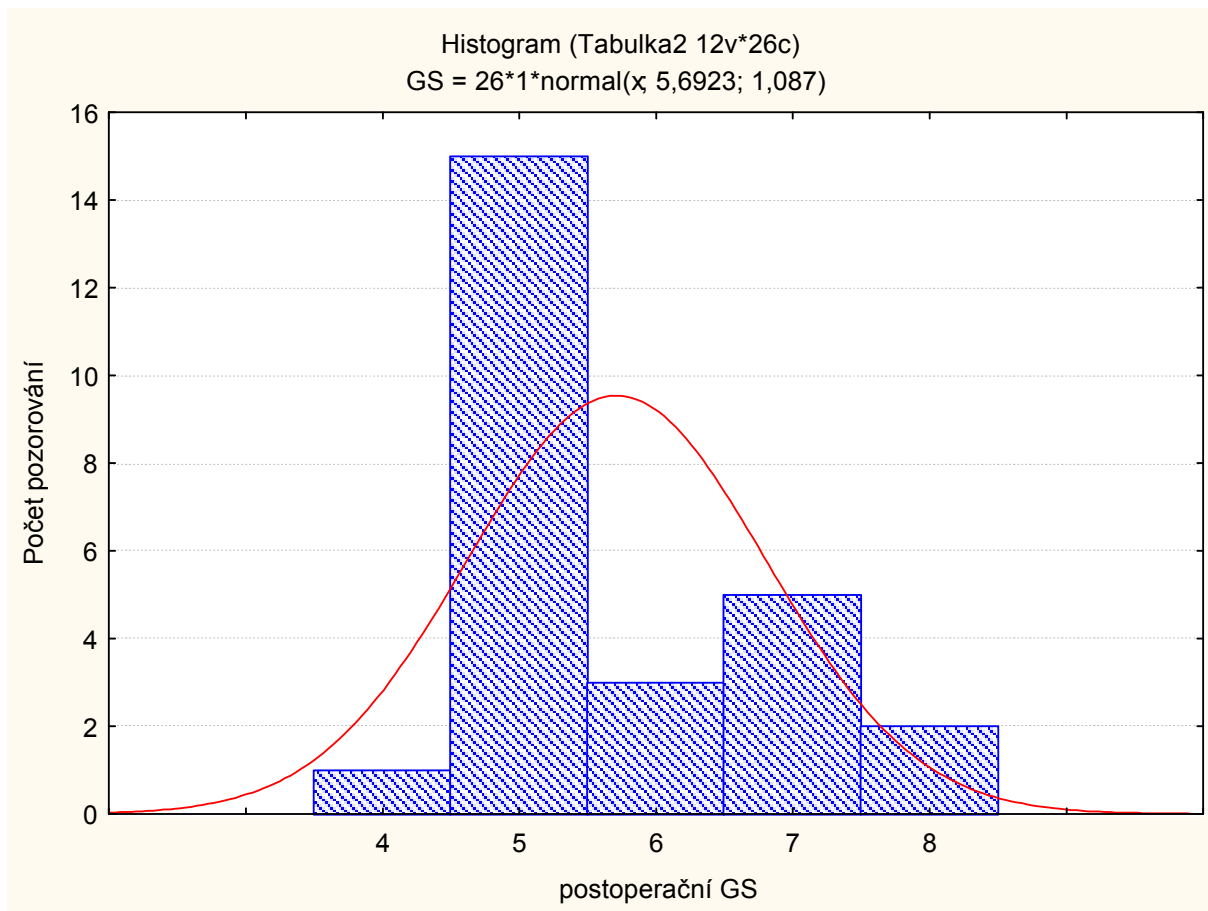
Graf. 7

Peroperační GS u souboru 2 (vyšetřeného i pooperačně).



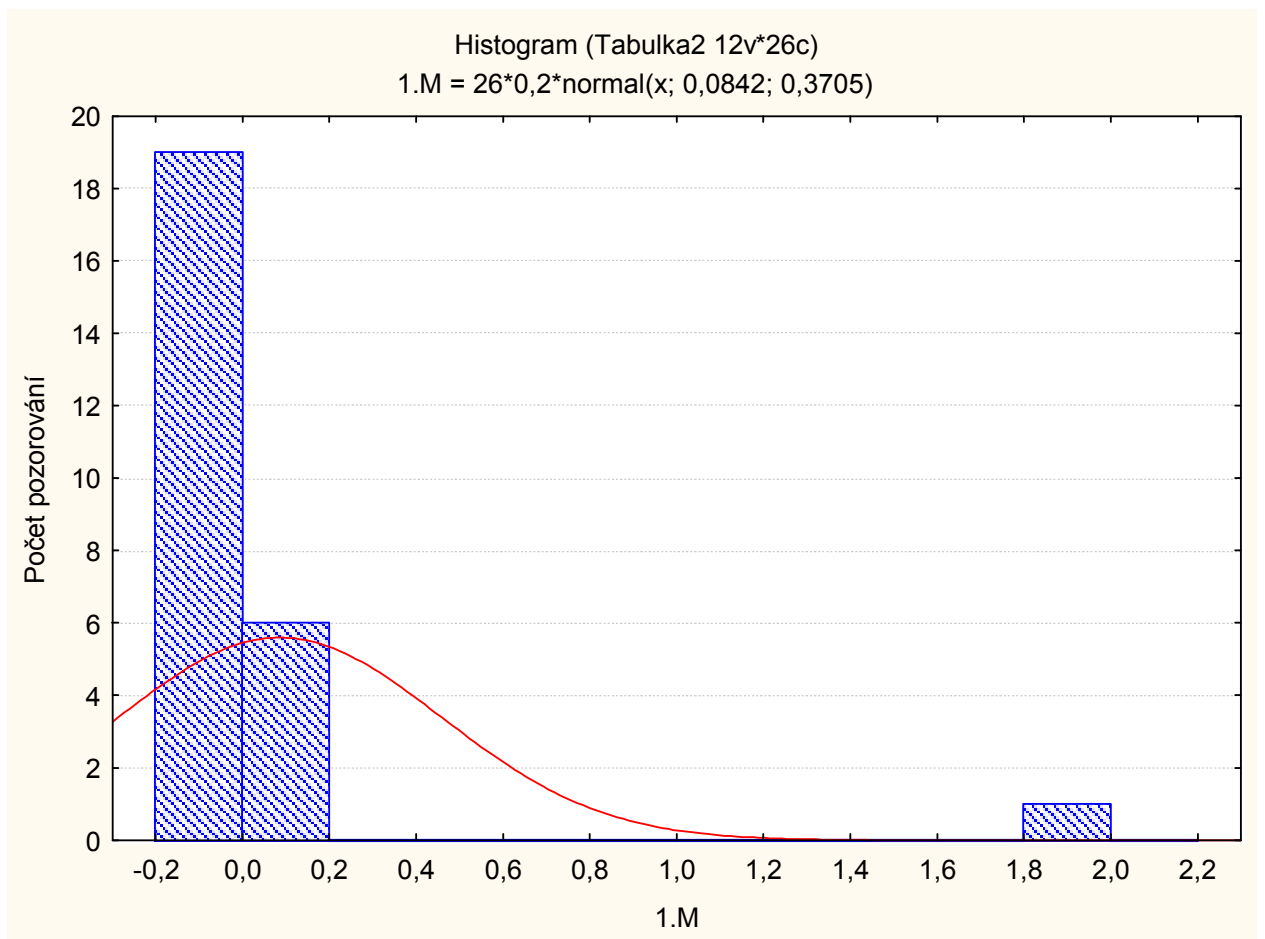
Graf. 8

Postoperační GS u souboru 2 (u pacientů vyšetřených i pooperačně).



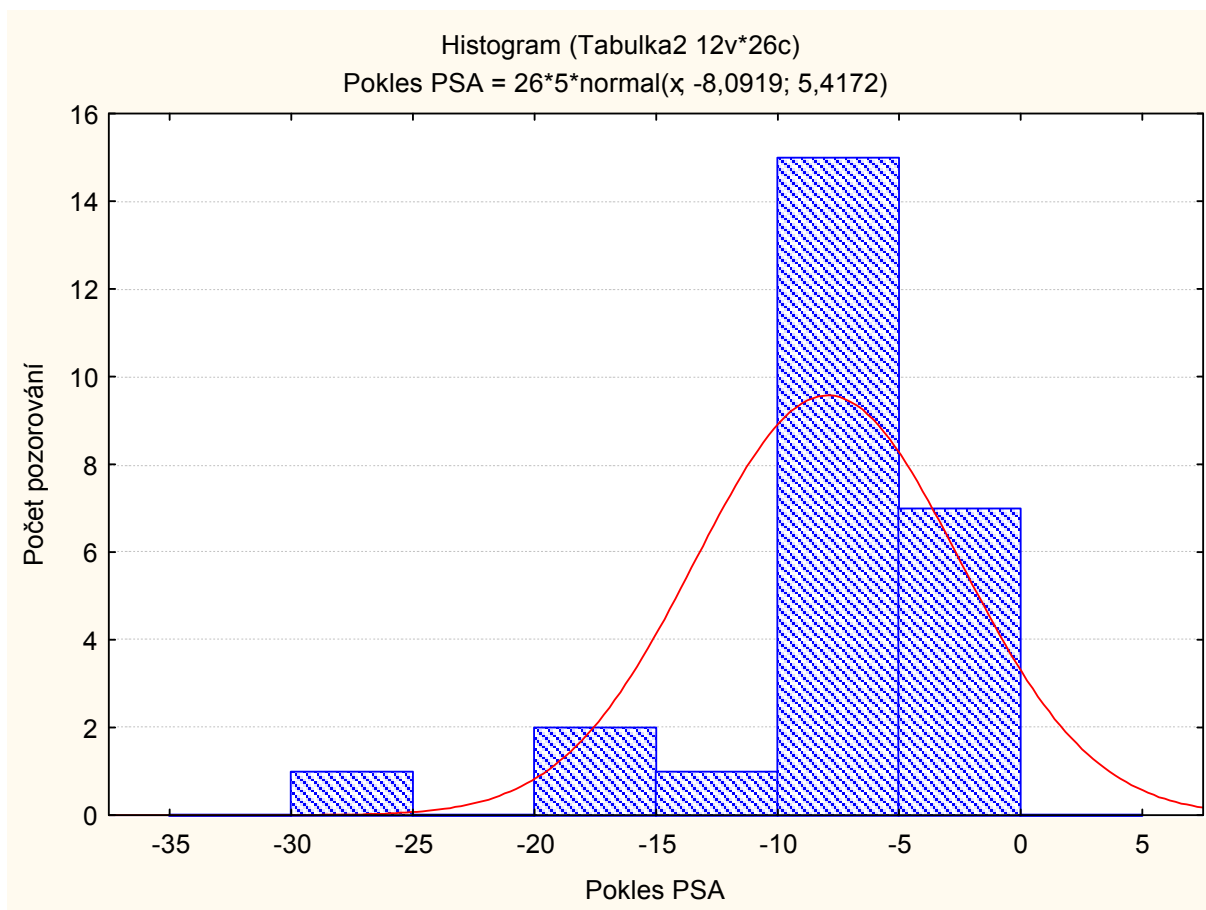
Graf. 9

Histogram PSA 1 M (po 1 měsíci po operaci)



Graf. 10

Pokles PSA po výkonu



Odběr za 1 měsíc již není ovlivněn operačním traumatem, PSA klesá prakticky u všech pacientů nejčastěji k nule.

5. HYPOTÉZY

Ve své bakalářské práci „Adenokarcinom prostaty a možnosti předpovědi časné úspěšnosti radikální prostatektomie“

V práci jsem si položil na datech urologické kliniky otázku, zda lze jednoduchou statistikou zhodnotit předoperační nález, předpovědět operační nález a časný efekt prostatektomie na pokles PSA.

Sledoval jsem následující hypotézy:

1. Liší se rozdíl předoperační a operační v Gleasonově skóre u pacientů celkově a u s klasifikací T1c a 2 a je závislý na věku a iniciální hladině PSA?
2. Liší se pokles PSA u pacientů s klasifikací T1c a 2 a je závislý na věku a iniciální hladině PSA a iniciálním a operačním Gleasonově skóre?

6. METODY

Do tabulky jsem vypsál věk pacientů, iničiální hodnoty PSA a klasifikaci TNM a Gleasonovo předoperační bioptické skóre.

TNM klasifikace

T₁ - tumor (nádor), který není klinicky zjistitelný

(T_{1A} <5% tkáně, T_{1B} > 5% tkáně, T_{1C} tumor stanoven na základě elevace PSA)

T₂ - tumor, který je již klinicky patrný a je omezen jen na prostatu

(T_{2A} jeden lalok prostaty, T_{2B} oba laloky)

T₃ - tumor, který se šíří mimo prostatu do okolních struktur

(T_{3A} extrakapsulárně, T_{3B} semenné včky jsou pozitivní)

T₄ - tumor, který infiltruje okolní struktury (rectum, stěna pánevní)

N₀ - žádná postižená uzlina

N₁ - jedna postižená uzlina pod 2 cm

N₂ - postižené uzliny do 5 cm

N₃ - postižené uzliny nad 5 cm

M₀ - žádné metastázy

M₁ - metastázy přítomny

(M_{1A} extreregionální meta, M_{1B} kostní meta, M_{1C} ostatní metastázy)

Klasifikace dle Gleasona

Gleason grade:

Gleason 1 - tumor velmi dobře diferencovaný

Gleason 2 - tumor dobře diferencovaný

Gleason 3 - tumor středně diferencovaný

Gleason 4 - tumor málo diferencovaný

Gleason 5 - tumor anaplastický (nediferencovaný)

Gleason skóre:

Součet dvou nejvíce Gleason grade z odběru odpovídajícího gradingu (obr. 5 / str.65).

Gleason skóre 1 - 4 ⇒ G₁

Gleason skóre 5 - 7 ⇒ G₂

Gleason skóre 8 - 10 ⇒ G₃ - G₄

Totéž jsme provedl i pooperačně a navíc jsem vypsál i hladinu PSA po výkonu.

Z hlediska TNM byly pacienti rozdělitelní do dvou skupin na stadium T_{1C} a T₂. Vyšší stadia T₃₋₄ jsem do souboru nezařadil.

Jako Gleason diff jsem označil rozdíl v klasifikaci bioptické předoperační a pooperační.

Byly vypočteny průměry věku, iPSA, perGS, postGS diff.

Tyto parametry byly porovnány ve skupině T_{1C} a T₂. K porovnání jsem použil t- test. párový při srovnávání v rámci skupiny a nepárový při srovnávání skupin pacientů s T_{1C} a T₂.

Dále jsem vyhodnotil korelačními koeficienty vztah věku a iPSA ke Gleasonou skóre jeho rozdílu před a po operací..

Dále jsem hodnotil pooperační pokles PSA. Také jsem vypočetl jeho korelace s věkem a iPSA, předoperačním a operačním Gleasonově skóre.

Pracoval jsem s programem Statistica 6.0 CZ

7. VÝSLEDKY

Porovnal jsem nejprve klasifikaci peroperačníGS a postoperační GS. Ta se u celého souboru signifikantně liší a je vyšší tedy v operační histologii (Tabulka.5)

Tabulka 5

Srovnání peroperační GS a postoperačníGS u souboru 1

Tab 5	Průměr perGS	Průměr postGS	Hodnota T	P	N1	N2	Sm.odch. 1	Sm.odch. 2	F	p
perGS vs. postGS	4,942308	5,692308	3,24228	0,001	52	52	1,319736	1,020159	1,673551	0,068

(N1 – pacienti s perGS, N2 – pacienti s postGS)

Zvlášť jsem porovnal pacienty s klasifikací TNM T_{1C} a T₂

Tabulka 6

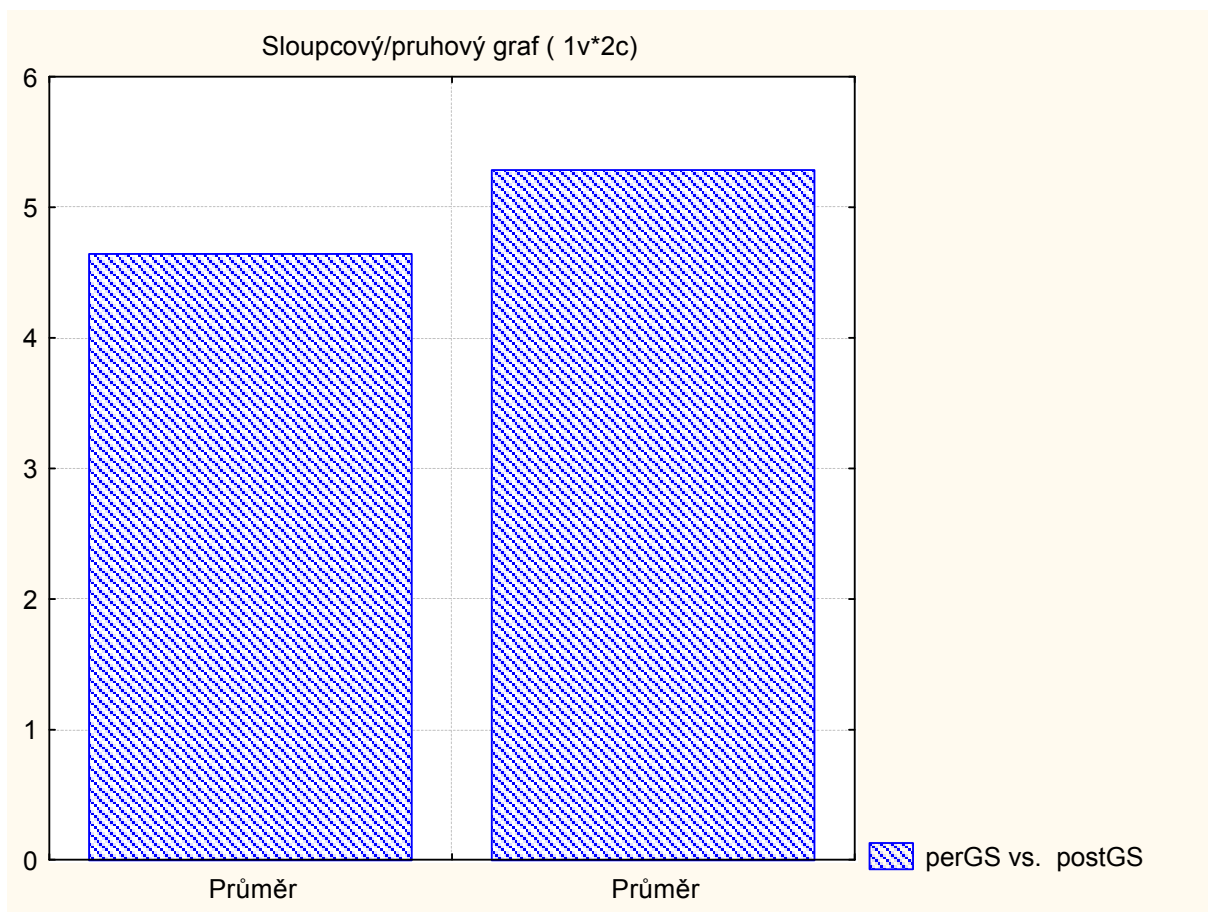
Srovnání perGS a postGS u pacientů s TNM T_{1c}

Tab 6	Průměr perGS	Průměr postGS	Hodnota T	P	N1	N2	Sm.odch. 1	Sm.odch. 2	F	p
GS1 vs. GS2	4,642857	5,285714	2,44781	0,017	28	28	1,129218	0,809991	1,943548	0,090

Rozdíl je signifikantní a na grafu 11 je ukázán graficky

Graf. 11

Srovnání perGS a postGS u pacientů s TNM T_{1c}



Stejné srovnání jsem provedl pro pacienty klasifikaci s TNM T₂

Rozdíl je znovu signifikantní. U těchto pacientů je operační postGS také vyšší.

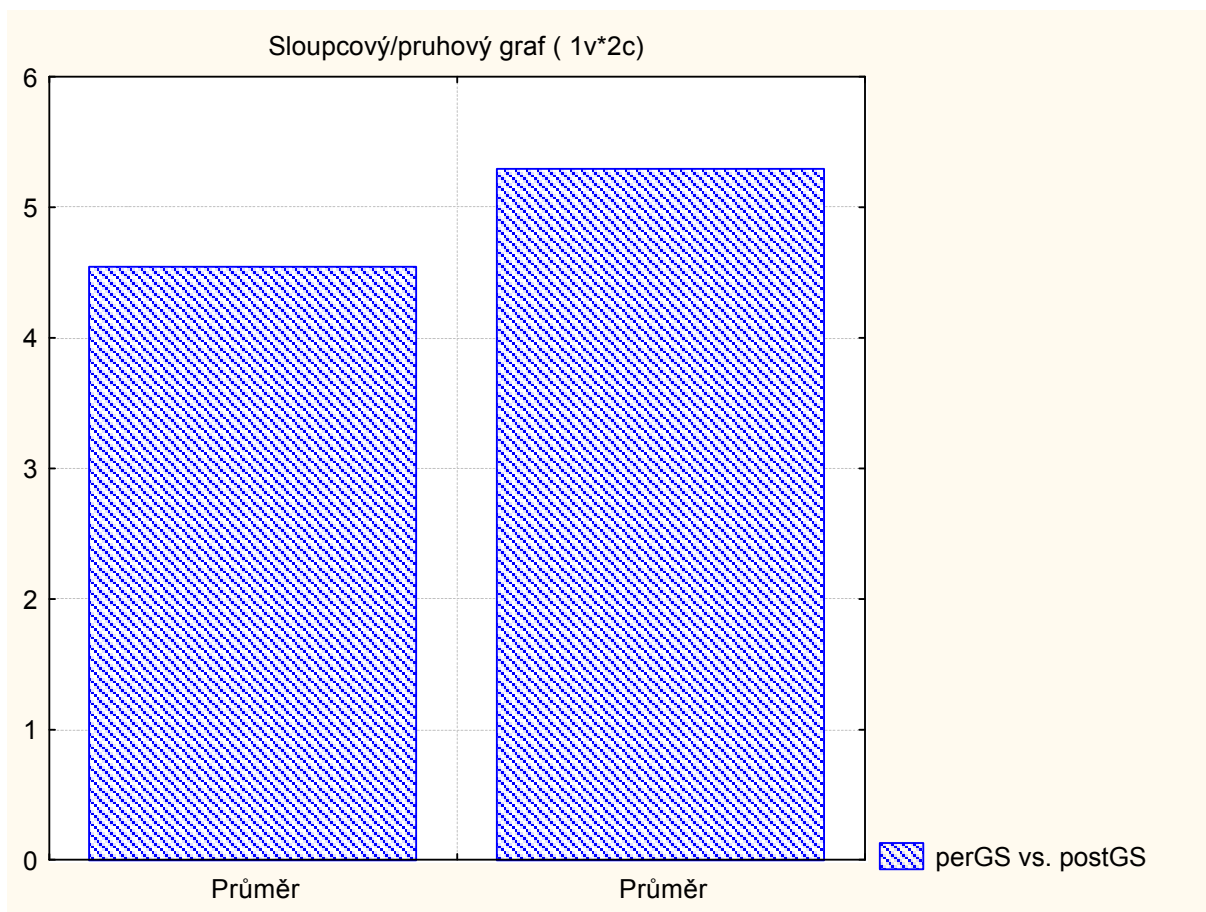
Tabulka 7

Srovnání perGS a postGS u pacientů s TNM T₂

Tab 7	Průměr perGS	Průměr postGS	Hodnota T	p	N1	N2	Sm.odch 1	Sm.odch 2	F	p
perGS vs. postGS	4,541667	5,291667	2,57257	0,013	24	24	1,141287	0,858673	1,766585	0,179

Graf 12

Srovnání perGS a postGS u pacientů s TNM T₂



U celého souboru i u podskupin TNM T_{1C} a T_2 je výsledek stejný- operační postGS je signifikantně vyšší.

Tabulka 8 ukazuje srovnání pacientů s klasifikací TNM T_{1C} a T_2 v jednotlivých sledovaných parametrech

Tyto soubory se liší signifikantně v iPSA, hraničně v perG2 a signifikantně v postG1, postG2 a postGS. Neliší se rozdílu perGS a postGS (označeno diff.)

Pacienti se závažnějším TNM mají tedy závažnější až operační nález.

Vyřazení pro tuto analýzu byli dva pacienti s hodnocením TNM T_3 .

Tabulka 8

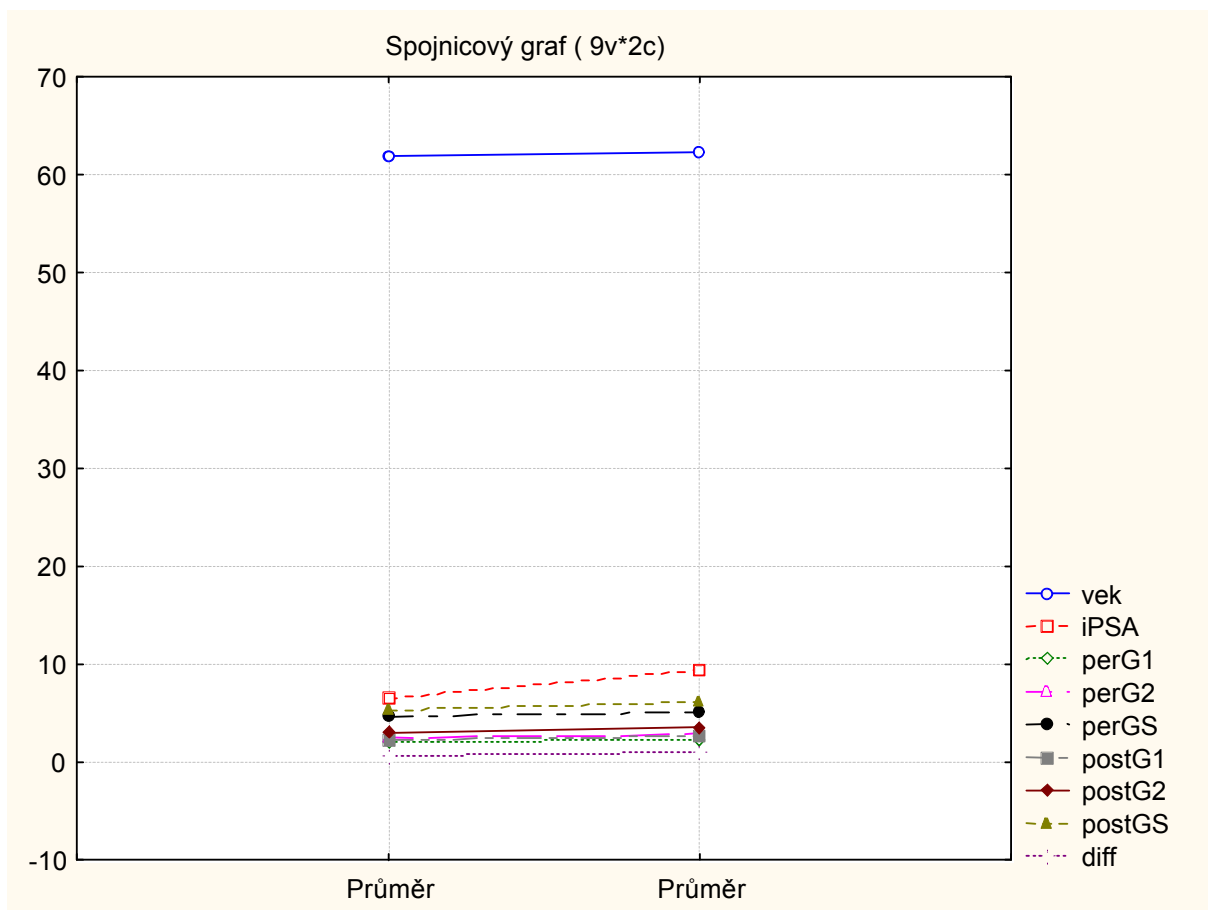
Srovnání pacientů s klasifikací TNM T_{1C} a T_2 v jednotlivých sledovaných parametrech

Tab 8	Průměr 1	Průměr 2	T	P	N1	N2	Sm.odch.1	Sm.odch.2	F	p
Věk	61,89286	62,27273	0,22063	0,826316	28	22	6,612778	5,220672	1,604409	0,269701
iPSA	6,46429	9,37455	2,22853	0,030564	28	22	2,898995	6,100715	4,428600	0,000386
perG1	2,14286	2,18182	0,21909	0,827510	28	22	0,524531	0,732664	1,951049	0,102630
perG2	2,50000	2,95455	2,09063	0,041881	28	22	0,745356	0,785419	1,110390	0,787498
perGS	4,64286	5,13636	1,38558	0,172280	28	22	1,129218	1,390288	1,515843	0,306430
postG1	2,28571	2,63636	2,59408	0,012540	28	22	0,460044	0,492366	1,145455	0,730365
postG2	3,00000	3,54545	2,53150	0,014687	28	22	0,608581	0,911685	2,244156	0,049083
postGS	5,28571	6,18182	3,40378	0,001350	28	22	0,809991	1,052723	1,689150	0,198927
diff	0,64286	1,00000	1,27460	0,208585	28	22	0,731021	1,234427	2,851485	0,011219

Rozdíly průměrů ve skupině s TNM T_{1C} a T₂ ukazuje i graf. 13

Graf. 13

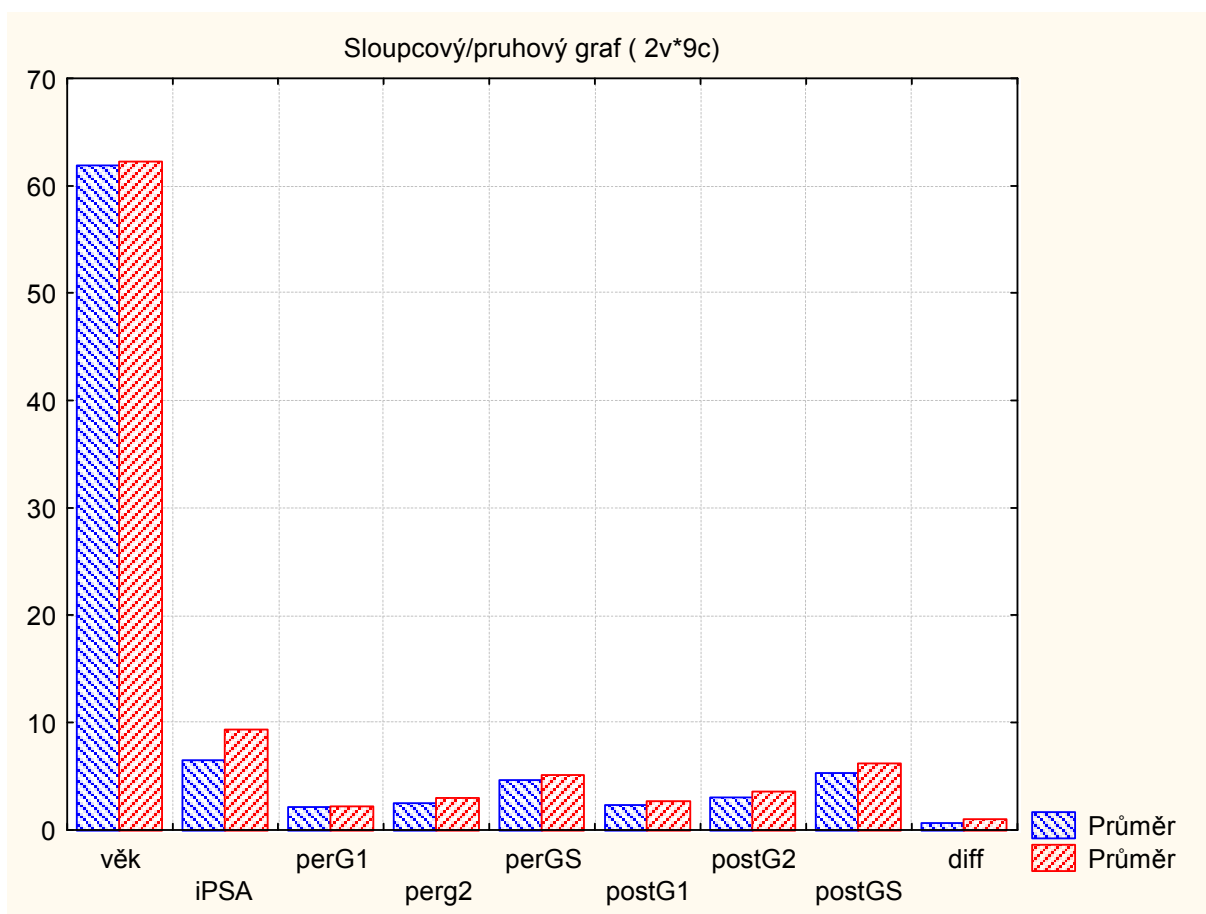
Srovnání pacientů s klasifikací T_{1C} a T₂ v jednotlivých sledovaných parametrech



Graf. 14 ukazuje totéž v jiném grafickém vyjádření.

Graf 14

Srovnání pacientů s klasifikací T_{1c} a T₂ v jednotlivých sledovaných parametrech



Stejné hodnocení – srovnání skupin T_{1C} a T_2 jsem provedl i u tabulky 2.

Tabulka 9

Srovnání pacientů s klasifikací T_{1C} (skupina označená v tabulce 9 jako N1) a T_2 (viz N2 v tabulce 9) v jednotlivých sledovaných parametrech u souboru sledovaného i po operaci (viz. tabulka2)

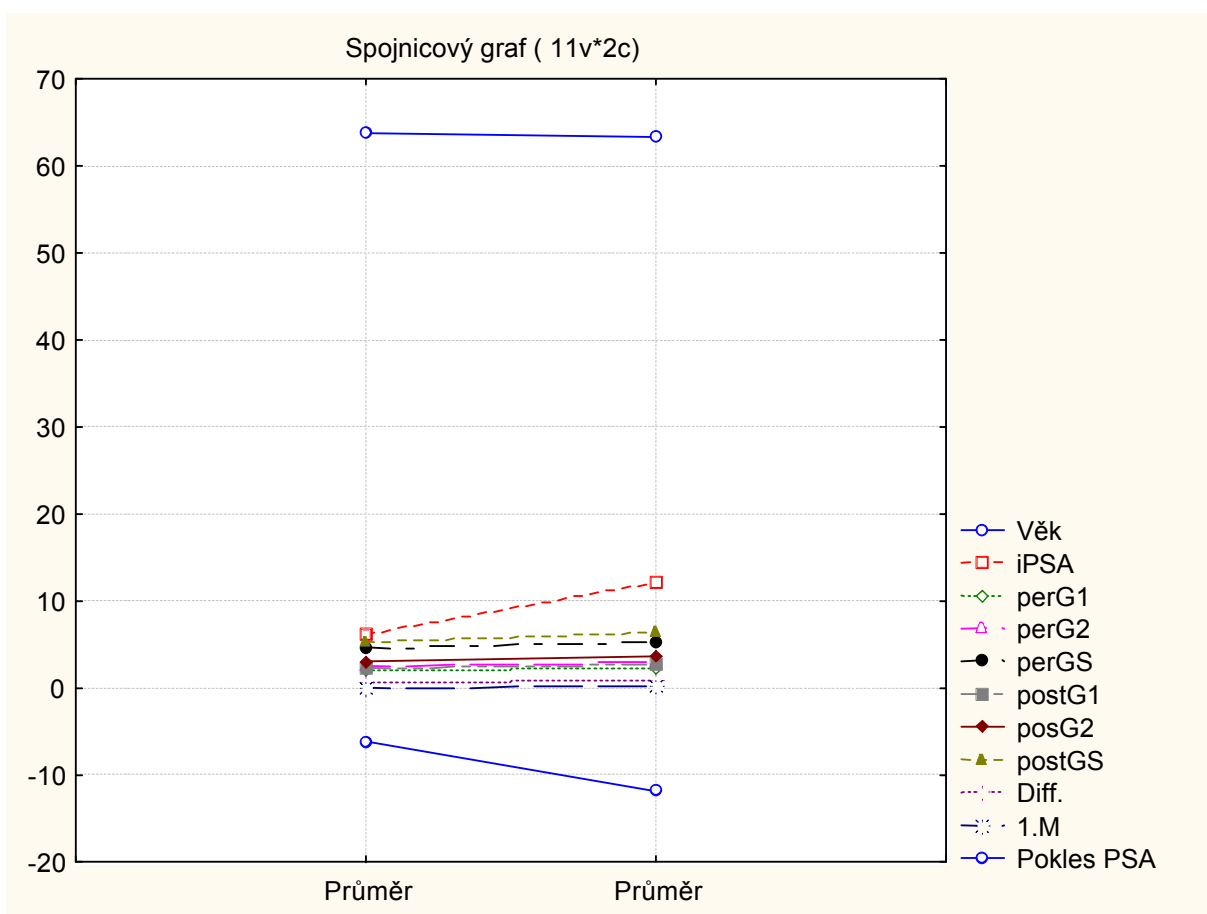
Tab 9	Průměr 1	Průměr 2	T	P	N1	N2	Sm.odch. 1	Sm.odch. 2	F	p
Věk	63,76471	63,3333	0,21415	0,832239	17	9	5,056301	4,527693	1,2471	0,779894
iPSA	6,11824	12,0633	2,99819	0,006232	17	9	1,491766	8,059893	29,1916	0,000000
perG1	2,11765	2,2222	0,45934	0,650127	17	9	0,485071	0,666667	1,8889	0,265526
perG2	2,52941	3,0000	1,30963	0,202719	17	9	0,874475	0,866025	1,0196	1,000000
perGS	4,64706	5,2222	1,06183	0,298879	17	9	1,221739	1,481366	1,4702	0,486372
postG1	2,29412	2,6667	1,88282	0,071902	17	9	0,469668	0,500000	1,1333	0,787054
postG2	3,05882	3,6667	1,75503	0,092014	17	9	0,658653	1,118034	2,8814	0,068213
postGS	5,35294	6,3333	2,38411	0,025376	17	9	0,931476	1,118034	1,4407	0,507581
Diff.	0,70588	1,0000	0,75330	0,458594	17	9	0,685994	1,322876	3,7188	0,024357
1.M	0,01353	0,2178	1,35985	0,186517	17	9	0,048211	0,627391	169,3522	0,000000
Pokles PSA	-6,10471	-11,8456	2,93674	0,007209	17	9	1,499621	7,935030	27,9984	0,000000

Pokud jde o věk, iPSA, GS výsledky podobné jako u souboru 1. Není rozdíl v perGS a je rozdíl postGS u skupiny s T_{1C} a T_2 . PSA a odvozené proměnné mají signifikantní F test, a proto by měl být použit správně neparametrický test, který využívám dále ve výpočtu korelací. Asymetričnost rozložení PSA ukazují i grafy- viz. kapitola Soubor pacientů . Pacienti s T_2 mají signifikantně vyšší pokles PSA.

Graf. 15 a 16 ukazují tyto výsledky znovu ve spojnicovém a sloupcovém grafu.

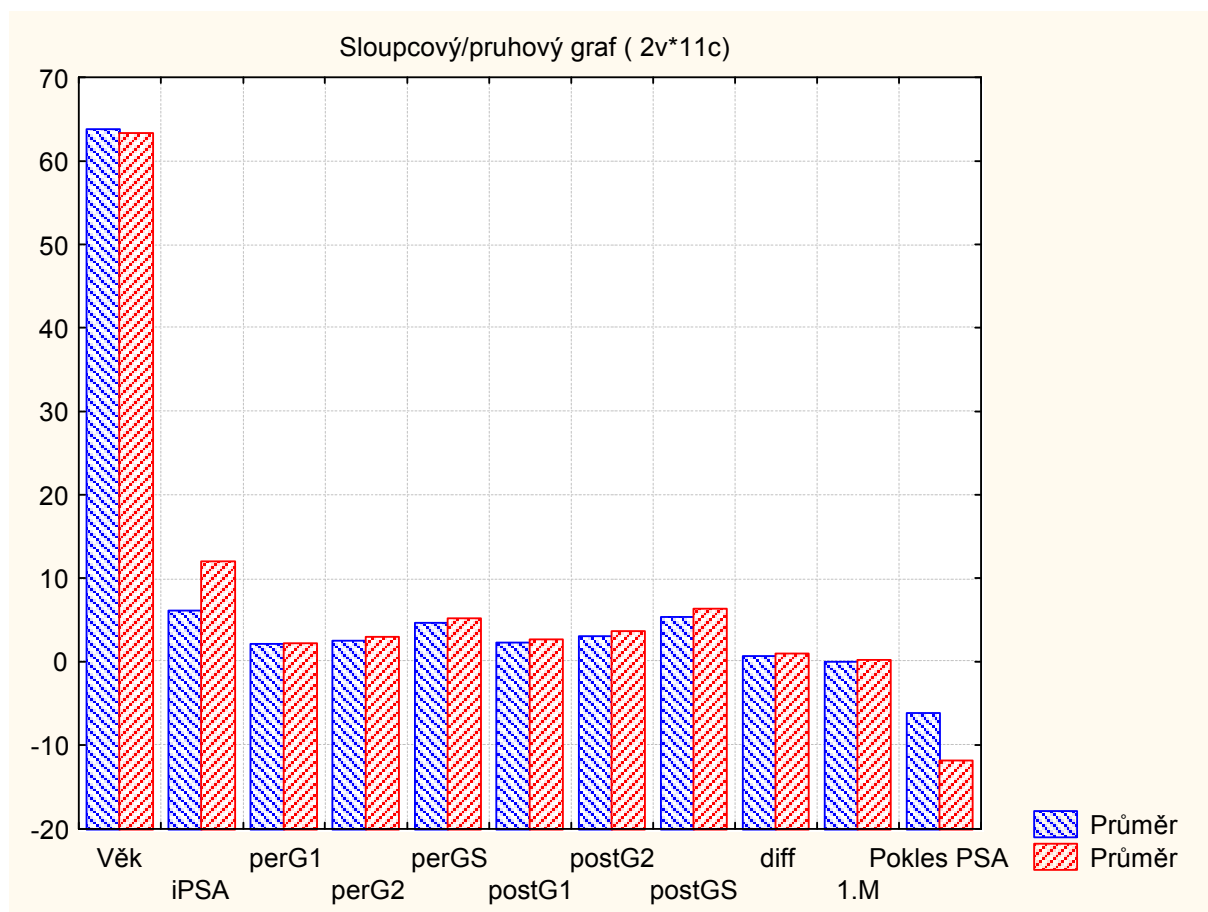
Graf 15

Srovnání pacientů s klasifikací T_{1c} a T₂ v jednotlivých sledovaných parametrech u souboru sledovaného i po operaci (tabulka2).



Graf. 16

Srovnání pacientů s klasifikací T_{1c} a T_2 v jednotlivých sledovaných parametrech u souboru sledovaného i po operaci (tabulka2)



Pro zhodnocení vzájemných vztahů sledovaných proměnných jsem použil výpočty korelačních koeficientů.

Tabulka 10 ukazuje korelační koeficienty sledovaných proměnných tabulky 1

Tabulka 10

Tabulka korelačních koeficientů pro soubor 1 (barevně označeno p vyšší než 0.05).

Tab 10	Věk	iPSA	perGS	postGS	diff
Věk		-0,06	0,10	0,14	0,02
iPSA	-0,06	1,00	0,14	0,05	-0,10
perGS	0,10	0,14	1,00	0,62	-0,63
postGS	0,14	0,05	0,62	1,00	0,22
diff	0,02	-0,10	-0,63	0,22	1,00

Věk a iPSA nemají vztah k předoperační (bioptické) a definitivní (pooperační) klasifikaci GS.

Předoperační a pooperační bioptická hodnocení korelují, ale nízké bioptické hodnocení mírně podhodnocuje (negativní korelace).

S ohledem na asymetrická rozdělení PSA jsem doplnil Spearmanovy korelační koeficienty.

Tabulka 11 ukazuje Spearmanovy korelační koeficienty pořadové korelace sledovaných proměnných tabulky 1

I hodnocení neparametrickými korelačními koeficienty vychází stejně.

Tabulka 11

Spearmanovy korelační koeficienty sledovaných proměnných tabulky 1

Tab 11	Věk	iPSA	perGS	postGS	diff
Věk	1,000000	-0,143738	0,146780	0,190733	-0,038355
iPSA	-0,143738	1,000000	0,111363	-0,051515	-0,154117
perGS	0,146780	0,111363	1,000000	0,511386	-0,717781
postGS	0,190733	-0,051515	0,511386	1,000000	0,138848
diff	-0,038355	-0,154117	-0,717781	0,138848	1,000000

Dále jsem vyhodnotil korelačními koeficienty i druhý soubor pacientů, kde byly známy hodnoty PSA měsíc po operaci a v tabulce jsem hodnotil i rozdíl PSA před operací (iPSA) a měsíc po ní (1. M).

Tabulka 12

Tabulka korelačních koeficientů pro soubor 2 (barevně označeno p vyšší než 0.05).

Tab 12	Věk	iPSA	perGS	postGS	diff.	1.M	Pokles PSA
Věk	1,00	-0,13	0,21	0,27	0,02	-0,02	0,13
iPSA	-0,13	1,00	0,23	0,00	-0,29	0,32	-1,00
perGS	0,21	0,23	1,00	0,68	-0,66	0,31	-0,22
postGS	0,27	0,00	0,68	1,00	0,08	0,41	0,03
diff.	0,02	-0,29	-0,66	0,08	1,00	0,02	0,30
1.M	-0,02	0,32	0,31	0,41	0,02	1,00	-0,26
Pokles PSA	0,13	-1,00	-0,22	0,03	0,30	-0,26	1,00

Korelace předoperační (perGS) , pooperační (postGS) a rozdílu GS (TIFF) jsou prakticky stejné jako u prvního souboru.

PSA měsíc po operaci koreluje s vyšším postGS v definitivní histologii po operaci.

Pokles PSA koreluje negativně s vysokou hodnotou iniciální předoperační PSA (iPSA). Její rozdělení je nepochybně asymetrické, a proto jsem doplnil i neparametrické korelace Spearmanovy.

Tabulka 13

Tabulka Spearmanových korelačních koeficientů pro soubor 2 (barevně označeno p vyšší než 0.05).

Tab 13	Věk	iPSA	perGS	postGS	diff	1.M	Pokles PSA
Věk	1,000000	-0,175499	0,181057	0,319347	-0,072790	0,100167	0,186802
iPSA	-0,175499	1,000000	0,327282	-0,057763	-0,363492	0,188541	-0,997405
perGS	0,181057	0,327282	1,000000	0,529949	-0,768489	0,229014	-0,315351
postGS	0,319347	-0,057763	0,529949	1,000000	0,028697	0,081754	0,063833
diff	-0,072790	-0,363492	-0,768489	0,028697	1,000000	-0,139787	0,347350
1.M	0,100167	0,188541	0,229014	0,081754	-0,139787	1,000000	-0,167861
Pokles PSA	0,186802	-0,997405	-0,315351	0,063833	0,347350	-0,167861	1,000000

I zde je výsledek prakticky stejný jako v tabulce 12. Jen u PSA měsíc po výkonu nebyly zjištěny signifikantní korelace.

8. DISKUSE A ZÁVĚR

Ve své bakalářské práci jsem se zabýval hlavně popisem léčby lokalizovaného karcinomu prostaty. V této práci jsem se pokusil za studia získané znalosti ze statistiky aplikovat na možnou předpověď časného efektu radikální prostatektomie. Anonymizovaná data pacientů jsem vypsál z dokumentace Urologické kliniky VFN a 1.LF UK v Praze. Prognózu nemocných určuje především staging (dle TNM klasifikace) a grading (dle Gleasonovy klasifikace).

V diagnostice karcinomu prostaty se uplatňuje vyšetření prostaty per rectum, transrektální ultrasonografie a vyšetření sérové hladiny PSA.. Diagnóza karcinomu prostaty musí být vždy potvrzena histopatologickým vyšetřením bioptického vzorku tkáně prostaty. Biopsie se provádí transrekálně pod ultrasonografickou kontrolou

Karcinom prostaty začíná ve většině případů v periférii žlázy, metastazuje nejčastěji do kostí (lumbální páteř), vzácněji do plic a jater. První cesta šíření probíhá lymfogenně. Lymfatické uzliny se odstraňují v rámci diagnostické pánevní lymfadenektomie,

Z hlediska onkologického efektu radikální prostatektomie je důležité srovnání předoperačních a pooperačních hodnot PSA a Gleasonova skóre. Pooperační hodnotu PSA jsme hodnotil jeden měsíc po radikální prostatektomii.

Porovnal jsem nejprve klasifikaci podle Gleasona předoperačně (perGS) a pooperačně (postGS). Gleasonovo skóre při biopsii (perGS) a v definitivní histologii (postGS) se u celého souboru signifikantně liší a je vyšší v definitivní (pooperační) histologii. Výsledky se neliší mezi pacienty s T₁ nebo s T₂ nálezem.

Věk ani iniciační PSA nemají vztah k předoperační (perGS) a pooperační(postGS) klasifikaci Gleasonova skóre.

Předoperační a pooperační bioptická hodnocení korelují.

PSA měsíc po operaci koreluje s vyšším postGS (GS pooperační). Pokles PSA koreluje negativně s vysokou hodnotou iniciačního PSA. Rozdělení PSA je nepochybně asymetrické, a proto jsem doplnil i neparametrické korelace Spearmanovy. I zde je výsledek prakticky identický. Jen u PSA měsíc po výkonu (1. M) nebyly zjištěny signifikantní korelace.

Závěry lze tedy formulovat do těchto bodů.

1. Již jednoduchými statistickými metodami lze analyzovat vztah předoperačního vyšetření, operačního histologického nálezu a časného pooperačního vývoje.
2. Předoperačními vyšetření podhodnocuje mírně operační nález u pacientů celkově i zvláště s klasifikací TNM T_{1C} i T₂. Obě vyšetření se tedy významně liší.
3. Pokles PSA je významně vyšší u pacientů vysokým iniciálním PSA (iPSA).
4. Pokles iPSA je vyšší u pacientů s klasifikací TNM T₂.
5. Hodnota iPSA měsíc po operaci se neliší u pacientů s TNM T_{1C} a T₂ a nekoreluje s žádnou z předoperačních charakteristik. Pravděpodobně tedy závisí jen na operaci samotné.
6. Pacienta s úspěšným efektem operace na pokles PSA nelze tedy predikovat věkem ani Gleasonovým skóre.
7. Pokles PSA po operaci má vztah pouze k iniciálnímu PSA (iPSA)
8. Uvedené výsledky se vztahují pouze na pacienty indikované k radikální prostatektomii (RPE)

Karcinom prostaty je závažné onemocnění, u kterého prevence a časná detekce stále trochu zaostávají. Celá Evropa je pozadu oproti USA, protože např. v Německu se nechá preventivně vyšetřit jen každý desátý muž. V Severní Americe (USA a Kanada) je situace lepší, v porovnání s Evropou je tam odhaleno pětikrát více onemocnění prostaty, karcinom prostaty již v časném stádiu. Tito nemocní mohou být léčeni nejúspěšněji a často zcela vyléčeni. V Evropě vedou nemocného k návštěvě lékaře obvykle teprve obtíže, způsobené zvětšením prostaty. Nemocný pak tedy musí často strpět zdlouhavé výkony, které by třeba v časném stádiu nebyly ani třeba. Právě zdánlivě zdraví pacienti bez obtíží, ale již s postižením rakovinou, by měli být včas lékařem vyšetřeni, dokud je ještě rakovina vyléčitelná. Z tohoto důvodu by měli být všichni muži starší čtyřiceti pěti let při příležitosti lékařského vyšetření pro jakoukoli chorobu vyšetřeni též rektálně. Pouze tak lze odhalit karcinom prostaty ještě v léčitelném časném stádiu. Jak často se vyskytuje karcinom prostaty po padesátce je patrné ze statistiky. U nás (v ČR) je ročně diagnostikováno asi čtyři tisíce případů karcinomu, ale skutečný počet nemocných v populaci je nejméně dvojnásobný.

Osmdesát procent nemocných je starších šedesáti pěti let. Mnou vyšetřený radikálně operovaný soubor je tedy mladší, což odpovídá tomu, že pacienti bylo možné klasifikovat tak, že mohly být radikálně operováni.

Pravděpodobně je tedy u nás přibližně čtvrt miliónu mužů postižených karcinomem prostaty, to znamená, že každý čtvrtý až pátý muž po padesátce má skrytou rakovinu prostaty. Toto číslo s věkem stoupá, takže po sedmdesátce nosí v těle buňky karcinomu prostaty už polovina mužů, ale ne všechny tyto buňky jsou z hlediska odborníků aktivní. Podle statistik příčin úmrtí, ale umírá na karcinom prostaty v ČR jen 9,3 % mužů. Jak vysvětlit tento enormní rozdíl mezi počtem mužů nosících v těle rakovinné buňky a počtem mužů skutečně karcinomem prostaty onemocnělých. Karcinom prostaty má vlastnost vytvářet v tkáni tzv. „spící“ mikroskopicky malá hnízda, která se neprojevují jako onemocnění. Kdy a proč se stávají aktivními a tím i nebezpečná, není dosud objasněno. Často jiné rychleji probíhající onemocnění ukončí pacientův život dříve než pronikne toto pomaleji pokračující onemocnění. Nejčastěji to bývají kardiovaskulární onemocnění, plicní onemocnění nebo onemocnění látkové výměny jako třeba cukrovka či jaterní onemocnění nebo rakovina plic u kuřáků.

Pro úspěšnou léčbu je důležitá nejen časná diagnostika karcinomu prostaty, ale i přesná klasifikace onemocnění. Ve své práci jsem porovnal předoperační klasifikaci, operační bioptické hodnocení a časné sledování PSA. Tato vyšetření jsou velmi významná nejen ve volbě léčby ale i v určení prognózy nemocných.

9. LITERATURA

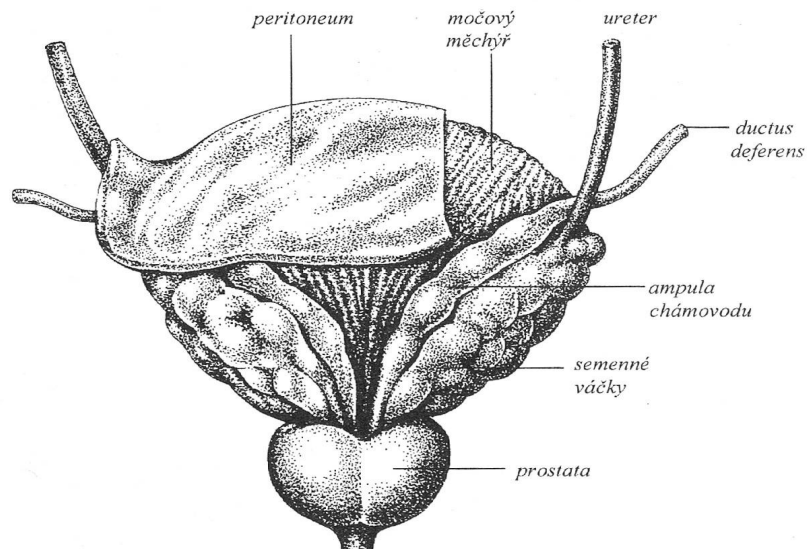
1. Adam, J., Vorlíček, J., Vaníček, J. a kol.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob
ISBN 80-247-0896-5 (Grada, Praha 2004, II. vydání)
2. Cussenot, O. a Teillac, P. : Le cancer de la prostate
ISBN 80-478414-12-4 (John Lingey Eurotext , Paříž 1999)
3. De Voogh, H. J. a Soloway, M. S. : Prostate Cancer
ISBN 80-598712-4-9 (Hoechst, München 2003)
4. Dvořáček, J., Babjuk, M. et al.: Onkourologie
ISBN 80-762-349-4 (Galén, Praha 2005, I. vydání)
5. Dvořáček, J. a kolektiv : Urologie II. díl
ISBN 80-852614-45-7 (nakladatelství ISV, Praha 1998)
6. Dvořáček, J. : Urologie praktického lékaře
ISBN 80-85866-52-8 (nakladatelství ISV, Praha 2000)
7. Klener, P., Vorlíček, J. et al.:_ Podpůrná léčba v onkologii
ISBN 80-902501-2-2 (nakladatelství Galen, Praha 1998)
8. Kolombo, I., Kolombová, J., Dvořáček, J., Hanuš, T. et al.:Skeletární postižení v uroonkologii
ISBN 80-7262-342-7 (Galén, Praha 2005)
9. Reuter, H. J., Epple, W. a Reuter, M. : Die Prostata und ihre Krankheiten
ISBN 80-85605-63-5 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1991)
Přeložil Vomáčka, Václav - Prostata a její onemocnění
(nakladatelství Victoria Publishing, Praha)

10. Vyhnanek, L. a kolektiv autorů : Radiodiagnostika, Kapitoly z klinické praxe
ISBN 80-787215-43-9 (nakladatelství Avicem, Praha 1998)
11. Walsh, P. C. a Worthington, J. F. : The Prostate
ISBN 80-78236-7-2 (The Johns Hopkins University Press, Baltimore 1995)
12. Statistický program Statistica 6.0 CZ
13. Internetové odkazy: www.prostata.nadory.cz
www.cancer.org
www.prostata.de
www.krebsinformationsdienst.de

10. PŘÍLOHA

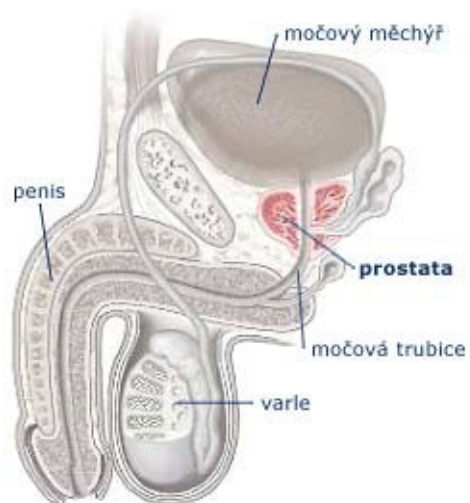
Obrázek č. 1

PROSTATA SE SEMENNÝMI VÁČKY



Obrázek č. 2

ANATOMICKÉ ULOŽENÍ – LATERÁLNÍ POHLED

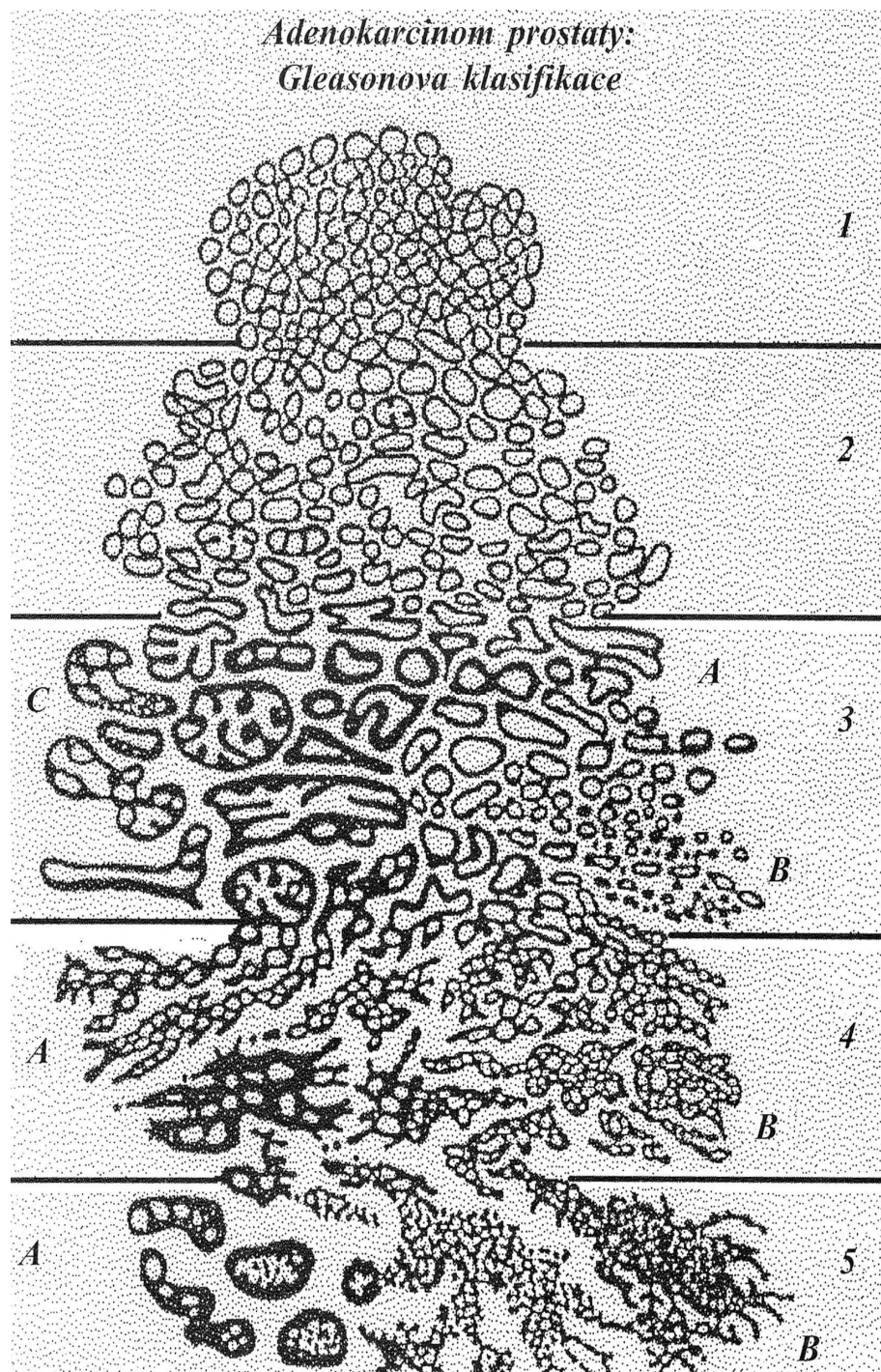


Obrázek č. 3

ZVĚTŠENÍ PROSTATY
(Hyperplazie prostaty)

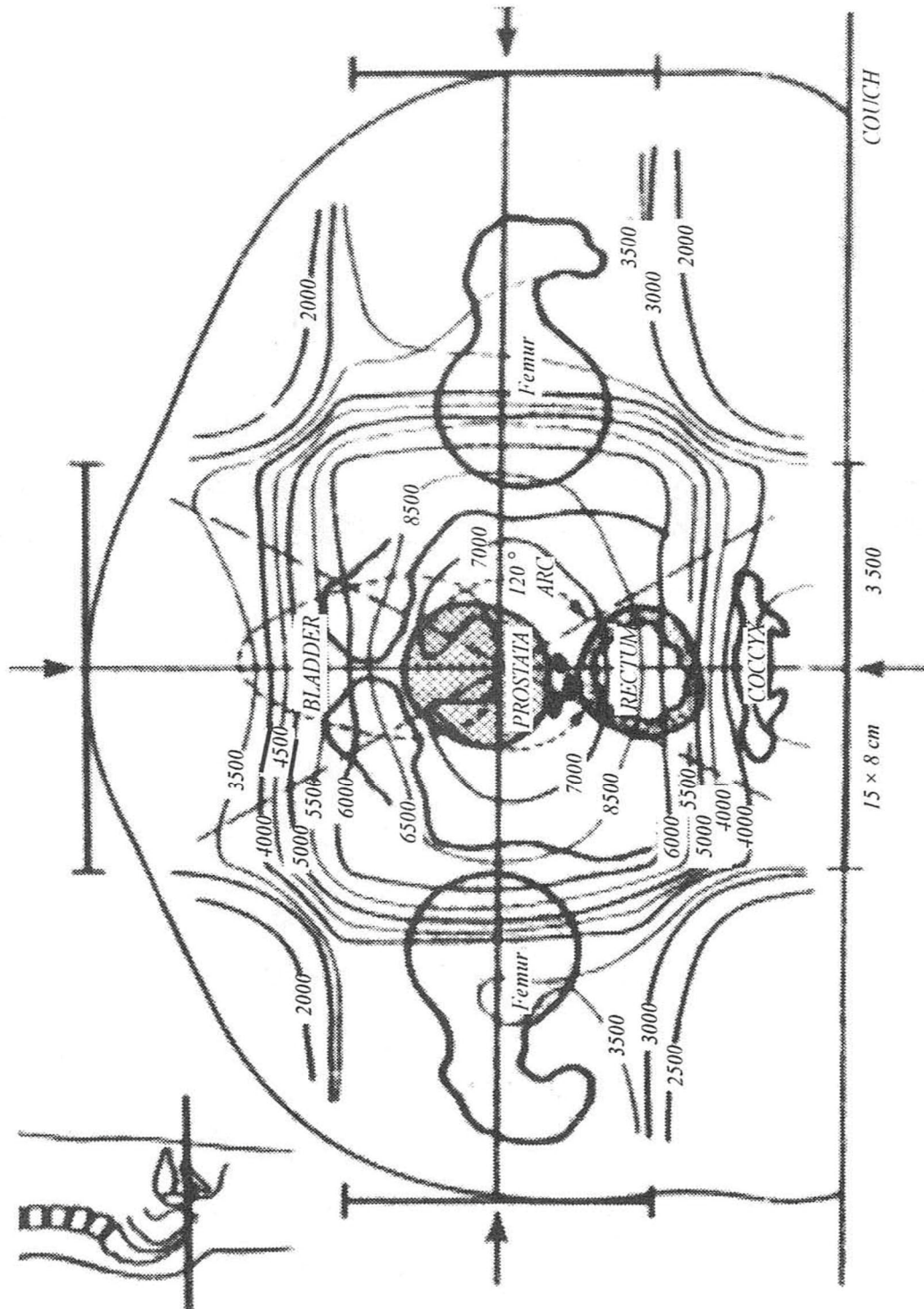


Obrázek č. 4



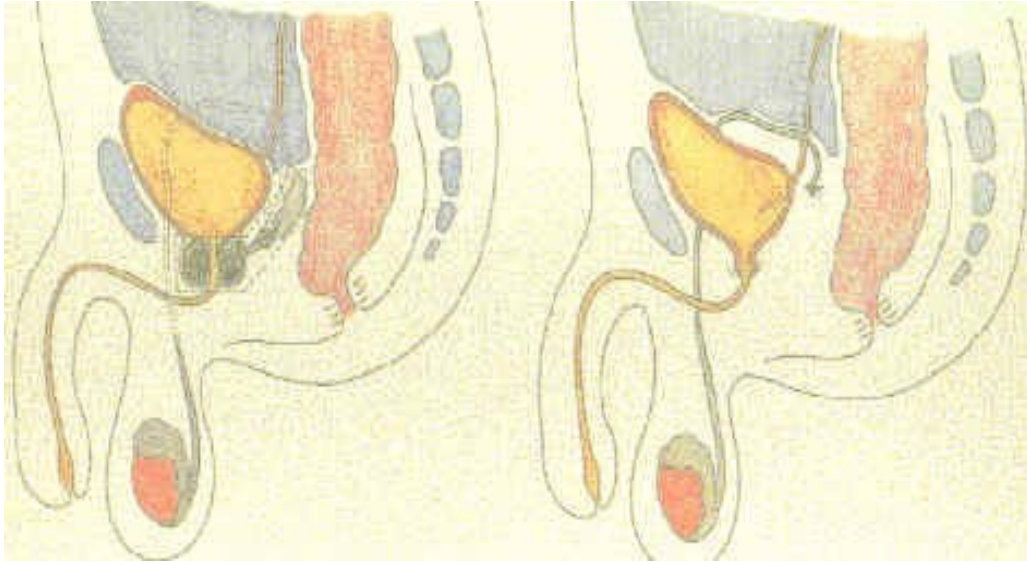
Obrázek č. 5

OZAŘOVACÍ PLÁN



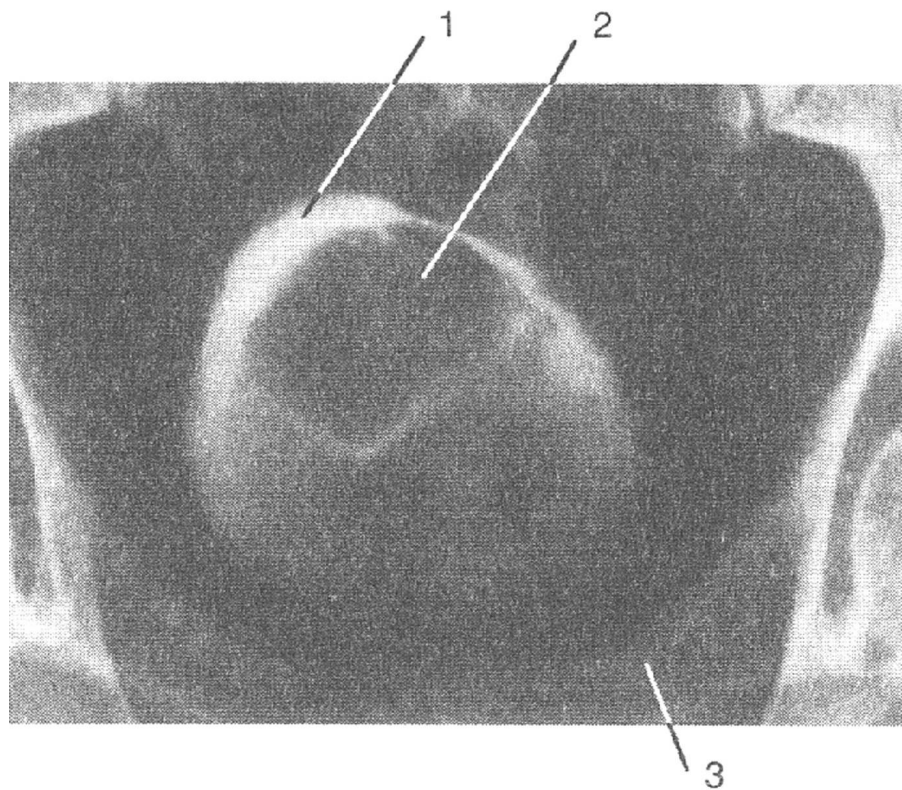
Obrázek č. 6

PROSTATEKTOMIE



Obrázek č. 7

ADENOM PROSTATY

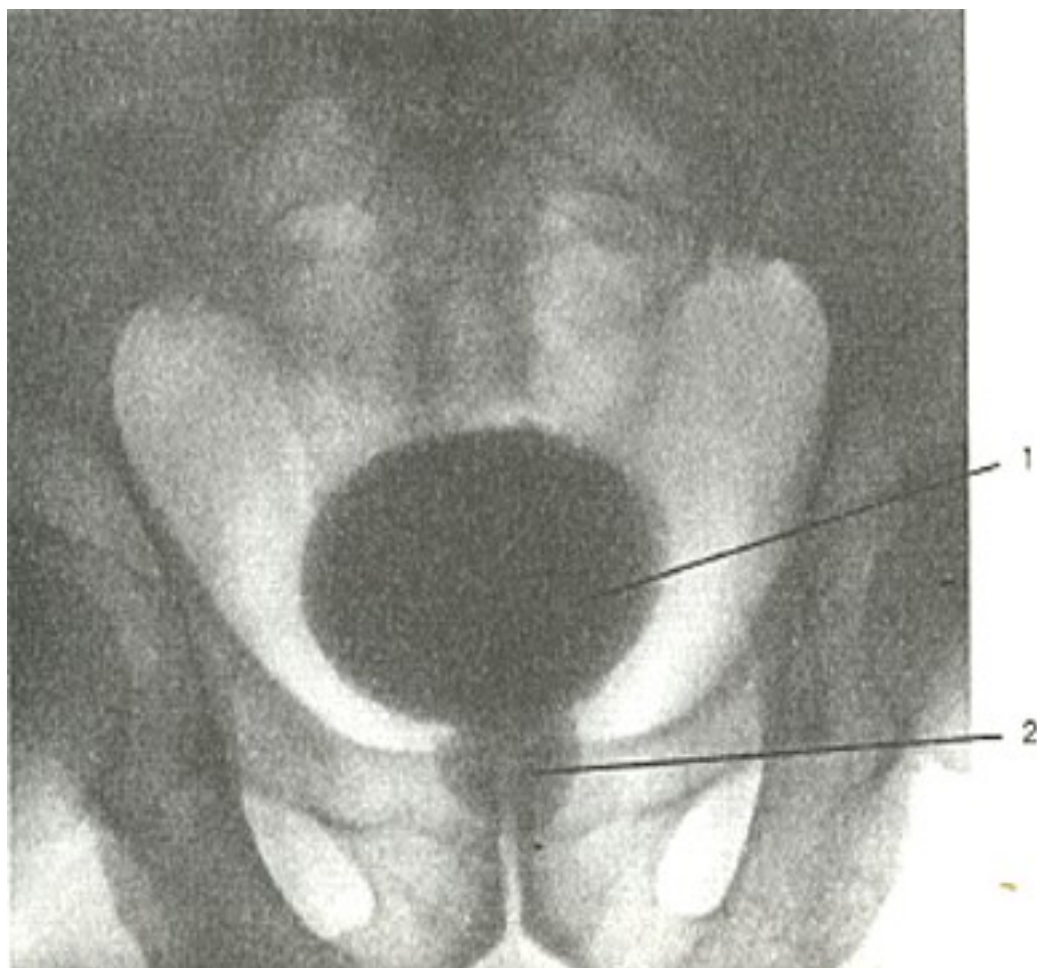


Obrovsky adenom (250 g) před TUPE (transuretrální prostatektomie) u 69letého rizikového pacienta.

- 1 – močový měchýř
- 2 – adenom
- 3 – stydká kost

Obrázek č. 8

RTG OBRAZ PO TRANSURETERÁLNĚ ODSTRANĚNÉM ADENOMU PROSTATY (40g)



Pod močovým měchýřem (1) se nachází dutina (2) naplněná kontrastní látkou, místo původního uložení hyperplazie (adenomu) prostaty.

Tabulka 14

STANDARDIZOVANÁ INCIDENCE CaP (Carcinoma prostatae)

Podle Dvořáček J. citace – Onkourologie (5)

Pořadí ve světě	Oblast		Incidence na 100 000 osob	Příklady	
1	USA		92,39	Domorodci a Asiaté 30% všech maligních tu.	
				Hispaniici a běloši 37% všech maligních tu.	
				Afroameričané 50% všech maligních tu.	
2	Austrálie a Nový Zéland		48,19		
3	Karibik		42,35	Kingstone (Jam.) nejvyšší incidence na světě (306 CaP)	
Neřazeno	Evropa	západní	39,55	Švédsko 32,5% nově zjištěných maligních tu.	
		východní	14,06		
	Střední		Amerika	28,05	Chille 17,79 CaP
	Jižní			22,86	
	Afrika			15,47	Nigerie 127 CaP (46% maligních tu)
			Blízký východ	19,37	
	Asie	Stř. a Dálný vých.		10,19	Čína nejnižší incidence na světě 2,03 CaP (ale stoupá)
					Polynesie a Mikronésie 21,16 CaP
Česko			60,04		

Tabulka 15

LÉČBA RAKOVINY PROSTATY OPERACÍ, LÉKY A ZÁŘENÍM

Typ léčby	Vhodná u pacientů (%)	Vyhledky léčby
<i>Radikální operace (vhodná do 70 let)</i>	cca 10%	velmi dobré
<i>Endoskopická radikální operace (bez omezení věkem)</i>	cca 80%	velmi dobré
<i>Kryochirurgie (bez omezení věkem)</i>	cca 80%	uspokojivé
<i>Operace na varlatech (orchiektomie)</i>	cca 80%	doplňující léčba
<i>Hormonální léčba</i>	cca 80%	doplňující léčba
<i>Imunobiologická léčba (elektrolyty, vitamíny)</i>	cca 100%	doplňující léčba
<i>Aktinoterapie (léčba zářením)</i>	cca 5 – 10%	doplňující léčba
<i>Cytostatická léčba</i>	cca 5%	doplňující léčba

Tabulka 16

CYTOSTATIKA

Cytostatikum	Počet pacientů	Odpověď (%)
CDDP	137	40
5-FU	81	17
Vincristin	34	5
Methotrexat	58	24
Cyklofosfamid	119	43
Streptozocin	38	12
Doxorubicin	76	14
Prednimustin	85	11
Decarbazin	55	15