



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE



3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Urologická klinika 3. LF UK a FNKV

Přemysl Hájek

Screening karcinomu prostaty v České republice, ano či ne

*Prostate cancer screening in the Czech Republic
– pros and cons*

Diplomová práce

Praha, srpen 2009

Autor práce: Přemysl Hájek

Studijní program: Všeobecné lékařství

Magisterský studijní obor: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Jiří Heráček, Ph.D.**

Pracoviště vedoucího práce: **Urologická klinika 3. LF UK a FNKV**

Datum a rok obhajoby: září 2009

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 18. srpna 2009

Přemysl Hájek

Obsah

Úvod	5
1 Prostata	6
1.1 Anatomie	6
1.2 Fyziologie	8
2 Karcinom prostaty (KP)	9
2.1 Epidemiologie	9
2.1.1 Situace v České republice	10
2.2 Etiologie a rizikové faktory	12
2.3 Histopatologie	19
2.3.1 Grading	20
2.4 Symptomatologie a průběh	21
2.5 Diagnostika	23
2.5.1 PSA a odvozené parametry	23
2.5.2 Digitální rektální vyšetření (DRE)	29
2.5.3 Transrektální ultrasonografie (TRUS)	30
2.5.4 Biopsie	30
2.6 Staging	32
2.7 Terapie	33
2.7.1 Chirurgická léčba	34
2.7.2 Radioterapie	36
2.7.3 Hormonální terapie	37
2.7.4 Chemoterapie	38
2.7.5 Odložená léčba a strategie přísného dohledu	38
3 Screening	40
Závěr	60
Souhrn	64
Summary	65
Seznam použité literatury	66
Seznam příloh	70
Příloha 1 – Epidemiologické grafy	71
Příloha 2 – Partinovy tabulky	76
Příloha 3 – TNM klasifikace karcinomu prostaty	77

Úvod

Za posledních několik dekad se karcinom prostaty (KP) vyvinul v jeden z nejaktuálnějších problémů, jakému musí zdravotnické systémy vyspělého světa čelit. Do budoucna lze navíc očekávat další nárůst počtu případů a souvisejících nákladů. Je proto přirozené, že se hledají možnosti, jak co nejefektivněji redukovat důsledky této diagnózy jak z pohledu jednotlivého pacienta, tak z pohledu zdravotnického managementu. Plošný screening, jehož zavedení se osvědčilo v řadě jiných, stejně významných onkologických diagnóz (zejména karcinom prsu, kolorektální karcinom, případně karcinom děložního hrdla), však v tomto případě zůstal daleko za očekáváním. Ne snad, že bychom neznali přijatelně přesnou metodu, jak asymptomatický KP odhalit, nicméně řada těchto karcinomů jsou diagnózou nikoli klinickou, ale histopatologickou, kterou zůstanou až do pacientovy smrti. Takovýto aktivní přístup nejenže nevede k úspoře nákladů, jak by se dalo předpokládat a u ostatních jmenovaných jednotek platí, ale ani neznamená zlepšení kvality života pacienta.

Tato práce si s využitím dostupných literárních zdrojů klade za cíl pojednat o různých aspektech problematiky plošného screeningu karcinomu prostaty, se zaměřením na zhodnocení přínosu či naopak míry negativního dopadu takového programu na morbiditu a mortalitu cílové populace. Nebude opomenuta ani ekonomická stránka věci. Nezbytným předpokladem hlubší diskuse je jakési teoreticko-klinické minimum, které je rovněž součástí práce.

1 Prostata

1.1 Anatomie

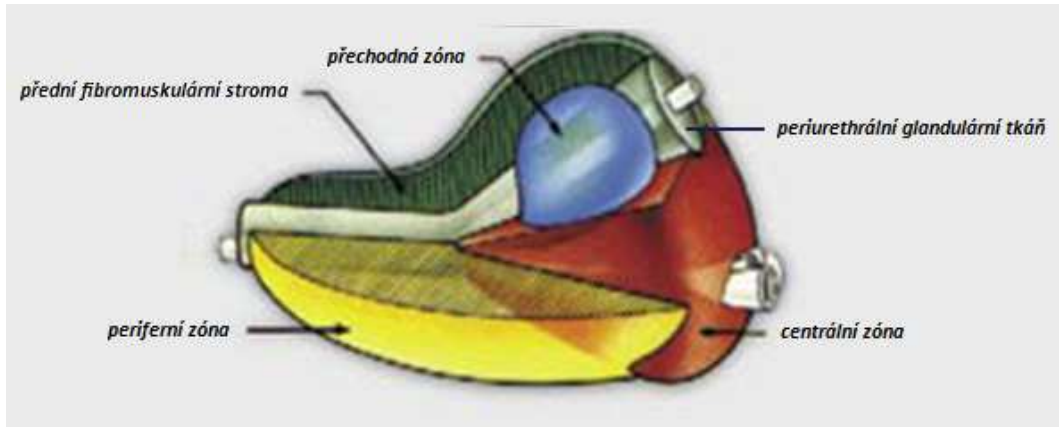
Prostata neboli žláza předstojná patří k přídatným mužským pohlavním žlázám a její funkce spočívá především v úpravě chemického složení ejakulátu. Tomu napomáhá lokalizace a těsný vztah žlázy k ústí *ductus ejaculatorii* do proximální – *prostatické* – části *urethry*. Samotná žláza má tvar komolého, mírně nepravidelného kužele, jehož vrchol, apex, směřuje dolů a naléhá na svalstvo pánevního dna a *diafragma urogenitale*, konkrétně na příčně pruhovaný svěrač *urethry*, báze je naopak orientována kraniálně a naléhá na hrdlo močového měchýře. Na zadní plochu přiléhají párové semenné vajíčky a přes *rektoprostatickou Denonvilliersovu fascii* přední stěna rekta. Hmotnost nezvětšené prostaty je přibližně 20 g.

Anatomické uspořádání vlastní žlázy je možné chápat z hlediska vývojového či čistě anatomického. Vývojově postupným množením a růstem žlázek vzniká 5 lobulů, postupně splývajících v téměř jednolitou masu dospělé prostaty, kterou je možné topograficky dělit na *lalok přední* neboli *istmus*, dva *laloky postranní* a na *lalok mediální*, který je vsazen mezi *ductus ejaculatorii* a *urethru*. Vazivové stroma s buňkami hladké svaloviny bez žlázek tvoří především přední preurethrální lalok a vrstvu bezprostředně obklopující *urethru*, kdežto tuboalveolární žlásky jsou obsaženy ve stromatu vnitřní a zevní periferní zóny. Celkový počet žlázek se udává mezi 30 až 50. Žláza jako celek je obalena vazivovou kapsulou, která je tvořena jednak vlastní *capsula propria*, jednak zhuštěným vazivem, tvořícím *viscerální list pánevní fascie* – *capsula periprostatica*. (1)

Z hlediska kliniky a lokalizace patologických procesů se však jeví účelněji používat koncept navržený McNealem. Ten rozdělil prostatu na vlastní *část glandulární*, zaujímající asi 2/3 objemu, a na *část přední fibromuskulární*. V rámci glandulární části rozeznává *žlázu centrální* periurethrální a *žlázu periferní*, která je tvořena *periferní* a *centrální zónou*. Žláza centrální se sestává ze zóny *přechodné* a *periurethrální glandulární tkáně*. Přehled topografického

členění prostaty dle McNeala, včetně pravděpodobnosti vzniku karcinomu v jednotlivých zónách viz Obrázek 1-1 a Tabulka 1-1. (11)

Obrázek 1-1 McNealův koncept anatomie prostaty (převzato z 11)



Tabulka 1-1 McNealův koncept členění prostaty

McNealův koncept členění prostaty				Četnost KP v %	
glandulární část	2/3	centrální žláza	periuretrální glandulární tkáň		
			přechodná zóna*	5%	24
			centrální zóna	25%	8
fibromuskulární část	1/3	periferní žláza	periferní zóna	70%	68

* BPH vzniká pouze v této lokalizaci

Cévní zásobenění prostaty zajišťují minimálně 3 páry artérií: zezadu a shora ze stran jsou to *aa. rectales mediae* a *aa. vesicales inferiores*, zepředu zdola větve z *aa. pudendae internae*. Někdy se přidávají i drobné větve z *aa. obturatoriae internae*. Větve těchto tepen vytvářejí ve vazivovém pouzdru síť, z níž vycházejí perforující větévky pro samotnou žlázu. Druhostranné tepny spolu neanastomosují, takže uprostřed vzniká prakticky avaskulární zóna. Žíly se nejprve spojují v *plexus venosus prostatici* (*plexus Santorini*), uložený mezi

oběma listy capsuly, který komunikuje s *plexus venosus vesicalis*, a odtud krev odtéká přes *vv. vesicales* do *vv. iliaci interni*. Mízní odtok sleduje krevní cévy, případně jde podél *dd. deferentes*. Regionálními uzlinami tedy jsou *nodi iliaci interni a externi* a *nodi sacrales*. Autonomní nervová vlákna přicházejí z *plexus hypogastricus inferior* a pocházejí ze segmentů S3 a S4. (1)

1.2 Fyziologie

Prostatický sekret tvoří 20-30 % ejakulátu. Je bezbarvý, kyselé reakce (pH 6,4; jako pufr zde působí především citrát) a jeho hlavní funkční složkou jsou *proteázy*, snižující viskozitu, *kyselá fosfatáza*, polyaminy *spermin* a *spermidin*, ovlivňující pohyblivost spermií a schopnost oplození, *prostaglandiny*, ovlivňující motilitu ženských pohlavních cest, a *imunoglobuliny*. Obsahuje rovněž *zinek*, který je nezbytný pro metabolismus androgenů a snad i pro správnou funkci a pohyblivost spermií. (1) Mezi zmiňované proteázy patří rovněž klinicky významný *prostatický specifický antigen - PSA*, jehož hladinu je možné sledovat, a časná diagnostika karcinomů prostaty se opírá právě o průkaz zvýšené hodnoty v séru, navzdory tomu, že byt' vysoce specifický tkáňově, vykazuje nízkou specifitu s ohledem na možný patologický proces.

Růst stromatu a žlázek závisí především na endokrinní stimulaci *dihydrotestosteronem*, který v cílových tkáních vzniká přeměnou z testosteronu *5 α -reduktázou*. S věkem klesající schopnost inaktivovat dihydrotestosteron je příčinou *benigní hyperplazie prostaty* (BPH). (1)

2 Karcinom prostaty (KP)

2.1 Epidemiologie

KP v současné době představuje v celosvětovém měřítku závažný medicínský problém. Ve většině zemí západního světa se drží na špici statistik udávajících incidenci a mortalitu na nádorová onemocnění u mužů. Od roku 1985 lze navíc pozorovat rostoucí tendenci v počtu nově diagnostikovaných případů i úmrtí na KP. Jen na evropském kontinentu se každoročně diagnostikuje 2,6 milionů nových případů (novější údaje hovoří o incidenci 214 případů na 1000 mužů), což představuje 11 % všech nádorových onemocnění mužů. V řadě zemí představuje KP nejčastější příčinu smrti mužů na maligní onemocnění, s průměrným 9% podílem v rámci Evropské unie. (30) Příklad ze Švédska, kde v důsledku dlouhé průměrné doby života a nízké mortality na nemoci spojené s kouřením představoval KP s téměř 37 % v roce 2004 nejčastější malignitu mužů, dokazuje, že problematika karcinomu prostaty bude nabývat na významu úměrně tomu, jak se bude prodlužovat délka života. (5,30)

Ve Spojených státech odhady pro rok 2008 předpokládají 25% (nejvyšší) podíl na všech mužských malignitách a 10% (druhý nejvyšší) na všech úmrtích mužů na zhoubné nádory. V absolutních číslech jde o 186 320 nových případů a 28 660 úmrtí na tuto diagnózu. Jen pro srovnání, analogické počty pro bronchogenní karcinom jsou pro mužskou část populace 114 690 případů a 90 810 úmrtí, pro karcinom mammy u žen 182 320 případů a 40 480 úmrtí. Z těchto čísel je patrné, že – v porovnání s ostatními častými malignitami – má KP relativně příznivou prognózu. (15)

Za příznivou lze rovněž označit skutečnost, že nárůst mortality není tak strmý, jak by se, soudě dle zvyšující se incidence, dalo očekávat. V některých zemích je dokonce pozorován mírný pokles mortality (USA, Rakousko, Francie, Švédsko, Velká Británie). Tento trend je bezpochyby umožněn pokrokem a zefektivněním terapie, ale významnou roli hraje především rozvoj nástrojů časné diagnostiky, umožňujících detekci klinicky lokalizovaných karcinomů. (11)

Z Tabulka 2-1, která udává vývoj incidence a mortality v USA je patrné, že po zavedení PSA testování do praxe v roce 1988 došlo k prudkému nárůstu v počtu nových případů, ale již po zhruba 4-5 letech se začala snižovat mortalita, a to až o 4 % ročně. Souhrnně došlo mezi lety 1990 – 2004 k poklesu o 34 % (o 13,11 úmrtí na 100 000 obyvatel), v absolutních číslech k poklesu z 32 378 na 28 905.

Tabulka 2-1 Vývojový trend incidence a mortality na KP v USA * (15)

	1975 - 1988	1988 - 1992	1992 - 1995	1995 – 2004
Incidence	2,6	16,2	-10,2	0,4
Mortalita	0,9	3	-0,5	-4,1

* meziroční difference v procentech

2.1.1 Situace v České republice

Rovněž Česká republika se v posledních letech zařadila k zemím, kde se KP stal nejčastější mužskou malignitou. S incidencí 98 případů na 100 000 mužů v roce 2005 předstihl do té doby převažující kolorektální a bronchogenní karcinom (95,7, resp. 93,2/100 000 mužů). Pro ilustraci je vývoj incidence a mortality na nejčastější malignity u nás od roku 1977 uveden v Tabulce 2-2 a zobrazen v Grafu 0-1 v příloze.(34) Detailněji jsou na vývoj incidence a mortality na KP v ČR zaměřeny Grafy 0-2, 0-3 a 0-4. Graf 0-5 znázorňuje vývoj indexu mortalita/incidence, Graf 0-6 rozložení případů karcinomu prostaty podle jednotlivých věkových skupin a Graf 0-7 věkově specifickou incidencí a mortalitu (grafy viz příloha). Odhady počtu případů a počtu léčených pro rok 2009 uvádí Tabulka 2-3 a 2-4. (35)

**Tabulka 2-2 Vývoj incidence a mortality na nejčastější malignity v ČR
(na 100 000 mužů, resp. žen) (34)**

Karcinom	Prostata		Bronchogenní		Kolorektální		Prsu	
	incidence	Mortalita	incidence	mortalita	incidence	mortalita	incidence	mortalita
1977	15,81	3,87	74,64	38,7	31,95	12,04	37,79	2,98
1980	17,3	9,36	75,97	68,28	34,65	22,68	37,08	13,23
1985	19,58	11,25	77,19	70,01	41,31	28,29	40,28	18,12
1990	22,66	13,47	75,29	70,36	45,64	32,65	43,13	20,2
1995	31,1	17,04	70,71	66,34	54,22	33,83	54,34	22,68
2000	36,99	17,05	64,51	58,64	58,82	34,6	55,92	19,49
2005	59,45	16,41	58,05	48,47	58,69	30,8	61,66	17,92

<http://www.svod.cz>

Tabulka 2-3 Predikované počty případů KP prostaty pro rok 2009 v ČR (35)

Stádium	Predikované hodnoty					
	Incidence	(CI 90 %)	Prevalence	(CI 90 %)	Dissemin. relapsy, progrese	(CI 90 %)
I + II	2 138	(1 948; 2 328)	13 677	(13 446;13 908)	464	(429; 499)
III	604	(505; 703)	2 753	(2 643;2 863)	159	(138; 180)
IV	562	(503; 621)	2 855	(2 721;2 989)	306	(277; 335)
Neznámo*	1 354	(1 120; 1 588)	7 648	(7 504;7 792)	-	-
CELKEM	4 658	(4 335; 4 981)	26 933	(26 314;27 552)	929	(844; 1 014)

* Skupina pacientů bez známého klinického stadia (nemocní neléčeni pro kontraindikace onkologické léčby nebo pro odmítnutí léčby nebo diagnóza stanovena náhodně pitvou)

<http://www.uroweb.cz>

Tabulka 2-4 Predikované počty léčených pro KP v roce 2009 v ČR (35)

Počet léčených	Stádium I-III		Stádium IV		CELKEM	
	2 742	(2 453; 3 031)	1 491	(1 347; 1 635)	4 233	(3 800; 4 666)

<http://www.uroweb.cz>

2.2 Etiologie a rizikové faktory

Tak jako u nádorů v jiných lokalizacích, i v případě karcinomu prostaty byla identifikována celá řada faktorů spolupodílejících se na rozvoji onemocnění. Žádný z nich však nemůže být v konkrétním případě označen za jediného či hlavního viníka, vždy jde o kombinaci genetických dispozic a zevních vlivů. Míra genetické vnímavosti k poškozujícím zevním vlivům je značně odlišná pro jednotlivé rasy (viz dále). Toto platí však pouze pro klinicky manifestní karcinomy. Ukazuje se totiž, že latentní, mikroskopická ložiska karcinomu jsou přítomna se stejnou četností u různých populací. Jakási bazální dispozice je tedy pro všechny shodná, avšak přítomnost dalších „permissivních“ genů podmiňuje promoci karcinomu. Důkazem pro to jsou sekční nálezy, které, přes zjevné rozdíly v incidenci klinicky manifestního karcinomu, udávají incidenci latentních karcinomů shodnou v různých částech světa.

Dle předpokládaného významu pro etiopatogenezi se dají rizikové faktory rozdělit na významné – sem by patřil především věk, rasa, pozitivní rodinná anamnéza a hladina cirkulujících androgenů – a vedlejší, kam by se řadily dietetické návyky, životní styl, vliv zevního prostředí, socioekonomický status, kouření, sexuální aktivita.

Z praktického hlediska je výhodnější dělení na faktory neovlivnitelné a ovlivnitelné – preventabilní.

Věk

Incidence KP výrazně závisí na věku, a to více než kterékoli jiné nádorové onemocnění. Riziko karcinomu je u mužů do 50 let minimální, do 65 let relativně nízké, ale po 85. roce věku výrazně stoupá. Odhady četnosti latentního KP hovoří o 20 % mužů ve věku kolem 50 let a až 70 % mezi 70-80letými. (Pravděpodobnost onemocnění invazivním KP v závislosti na věku uvádí Tabulka 2-5, která zároveň nabízí srovnání s ostatními nejčastějšími malignitami.) Touto skutečností bývá vysvětlován rozdíl v průměrném podílu na mortalitě na maligní

onemocnění mužů v rozvinutých (15 %) a rozvojových zemích (4 %). Vychází se z předpokladu, že se vzrůstající průměrnou délkou života roste šance, že se latentní KP manifestuje a stane se příčinou smrti. Grafy 0-6 a 0-7 (viz příloha) znázorňují rozložení případů karcinomu a úmrtnosti mezi jednotlivé věkové skupiny v ČR a věkově specifickou incidenci a mortalitu. (10,34)

Tabulka 2-5 Pravděpodobnost onemocnění invazivním KP v závislosti na věku - srovnání s nejčastějšími malignitami (15)

Karcinom	0 - 39 let (%)	40 - 59 (%)	60 - 69 (%)	70 a více (%)	celkem (od narození do smrti) (%)
<i>Prostaty</i>	0,01 (1/10,55)	2,54 (1/39)	6,83 (1/15)	13,36 (1/7)	16,72 (1/6)
<i>Prsu</i>	0,48 (1/210)	3,86 (1/26)	3,51 (1/28)	6,95 (1/15)	12,28 (1/8)
<i>Bronchogenní</i>	0,03 (1/3,36)	1,03 (1/97)	2,52 (1/40)	6,74 (1/15)	7,91 (1/13)
<i>Kolorektální (muži)</i>	0,08 (1/1,33)	0,92 (1/109)	1,60 (1/63)	4,78 (1/21)	5,65 (1/18)

Rasa

V incidenci manifestního karcinomu jsou mezi jednotlivými rasami enormní rozdíly. U bělochů ve Spojených státech se pohybuje kolem 50-60/100 000¹, naproti tomu muži jihovýchodní Asie mají riziko relativně malé. V Japonsku jsou ročně hlášeny 3-4 případy na 100 000 obyvatel, v Hongkongu dokonce pouze 1 případ na 100 000. (2) Naopak Afroameričané mají riziko vůbec nejvyšší - uvádí se, že o 30-50 % vyšší než bělošská populace. Zajímavá jsou pozorování, že po přesídlení Asiátů do Spojených států se míra rizika přiblíží riziku rodilých Američanů, nicméně vždy (alespoň doposud) zůstává signifikantně nižší, i přes značnou westernizaci životního stylu. (30) Tabulka 2-6 srovnává incidenci a mortalitu v jednotlivých etnických skupinách.

¹ Věkově standardizovaná incidence, pro obě pohlaví.

Tabulka 2-6 Incidence a mortalita na KP u příslušníků jednotlivých etnických a rasových skupin (na 100 000) (15)

	Běloši	Afroameričané	Asiaté	Indiáni a obyvatelé Aljašky	Hispanci
incidence	161.4	255.5	96.5	68.2	140.8
mortalita	25.6	62.3	11.3	21.5	21.2

Pozitivní rodinná anamnéza

Případy karcinomu lze s přihlédnutím k rodinné anamnéze rozdělit na sporadické, jichž je většina (85 %), familiární a hereditární, dohromady tvořící zbylých 15 % případů. (16) Jako sporadické označujeme takové karcinomy, u kterých je rodinná anamnéza zcela negativní. Pro kategorii familiárních je nezbytná přítomnost karcinomu alespoň u jednoho příbuzného. Kritériem pro označení hereditární je přítomnost alespoň tří karcinomů v jedné linii příbuzných nebo výskyt dvou časných karcinomů, tj. objevených se před 55. rokem života. (10) Hereditární formy tvoří až 43 % časných karcinomů. U mužů starších 85 let představují pouze 9 %. (16) V případech pozitivní rodinné anamnézy je doporučován screening již od 40 let věku. (10)

Je-li postižen příbuzný v první linii, je riziko nejméně dvojnásobné, přičemž vyšší při postižení bratra než otce (1,3 – 2,5x). (10) Při postižení dvou přímých příbuzných vzrůstá riziko 5-11x. Vliv rodinné anamnézy na míru rizika je uveden v Tabulce 2-7. (16)

Tabulka 2-7 Riziko KP dle rodinné anamnézy (16)

Rodinná anamnéza KP	Relativní riziko	Absolutní riziko (%)
<i>Žádná</i>	1	8
<i>otec nebo bratr</i>	2	15
<i>otec nebo bratr < 60 let</i>	3	20
<i>otec a bratr</i>	4	30
<i>hereditární karcinom</i>	5	35 – 45

Dosud bylo identifikováno nejméně devět kandidátních genů, které mohou být ve vztahu k náchylnosti ke karcinomu prostaty. Jedním z nejlépe prozkoumaných je gen HPC1, kódující RNA-ázu L, která zprostředkovává účinek interferonů (IFN) v reakci na virovou infekci. Její dysfunkce snižuje schopnost degradovat dsRNA některých virů a umožňuje tedy perzistenci a šíření infekce, která je zvažována jako samostatný rizikový faktor. Gen je v populaci přítomen v řadě variant (polymorfismus), vysloveně defektní mutace je vzácná, nicméně děděna autozomálně dominantně s vysokou penetrancí, takže svému nositeli přináší vysoké riziko. Znalost mechanismu působení na molekulární úrovni může do budoucna umožnit cílenou prevenci u postižených mužů. (16)

Tabulka 2-8 Přehled některých genů vnímavosti pro KP (16)

Gen	Oblast chromozomu	Rok identifikace	Funkce / důsledek defektu
<i>ELAC2/HPC2</i>	17p11	2001	<i>není známa</i>
<i>RNASEL/HPC1</i>	1q24-25	2002	<i>regulace apoptózy; náchylnost k infekci</i>
<i>SR-A/MSR1</i>	8p22-23	2002	<i>náchylnost k infekci a zánětu</i>
<i>OGG1</i>	3p26.2	2002	<i>reparace DNA po oxidačním poškození</i>
<i>CHEK2</i>	22q12.1	2003	<i>signalizace poškození DNA a kontrola b. cyklu</i>
<i>BRCA2</i>	13q12.3	2003	<i>reparace DNA</i>
<i>PON1</i>	7q21.3	2003	<i>likvidace volných radikálů</i>
<i>MIC-1</i>	19p13	2004	<i>modulace zánětu</i>
<i>TLR4</i>	9q32-33	2004	<i>náchylnost k infekci - zejm. chronické</i>

Produkty dalších suspektních genů se v buňce účastní několika souvisejících dějů. Nejčastěji jde o vliv na imunitní pochody: SR-A/MRS1 – interakce a adheze makrofágů, fagocytóza patogenů i apoptotických buněk; MIC-1 – regulace aktivity makrofágů (člen rodiny TGFβ); TLR4 – receptor nespecifické imunity reagující na různé patogeny. Produkty dalších genů se podílejí na likvidaci kyslíkových radikálů, případně jimi poškozených struktur (PON1), reparaci poškozené DNA (BRCA2 a OGG1), případně indukci apoptózy (CHEK2). Další tumor supresorové geny (PTEN a KAI1) mají rovněž pravděpodobně význam v iniciaci karcinogeneze, naproti tomu defekt genu pro protein p53 bývá nalézán až při disseminaci procesu. Silná korelace nejen

s karcinomem prostaty (až v 90 % případů) se prokázala s hypermetylací genu kódujícího *glutation S-transferázu* (GSTP1). Nezřídka bývá defektu některých z těchto genů přisuzována i účast v patogenezi aterosklerózy. (16) O roli některých dalších genů bude pojednáno v souvislosti s příslušnými rizikovými faktory níže.

Cirkulující androgeny

Senzitivita buněk k hormonálním stimulům podmiňuje jejich proliferační aktivitu, ta zase činí buňky náchylnější k inzultům potenciálně vedoucím k maligní transformaci. Vliv testosteronu, přesněji řečeno dihydrotestosteronu, dokazují studie zabývající se vlivem užívání *inhibitorů 5 α -reduktázy* (např. *finasterid*) na vznik karcinomu prostaty. Tyto studie prokázaly signifikantní rozdíl v incidenci karcinomu mezi skupinou tyto léky užívající a kontrolní skupinou užívající placebo. (16) Současně je ale třeba mít na paměti, že užívání těchto léků snižuje hladiny PSA až o 50 %. (10)

Jedna z hypotéz, pokoušejících se vysvětlit výrazný rozdíl v prevalenci karcinomu mezi bělošskou a černošskou populací, udává jako příčinu právě vyšší hladiny cirkulujících androgenů (až o 11-19 %), jaké u dospívajících černochů pravidelně nacházíme. Zvýšení hladiny je pravděpodobně důsledkem intrauterinně získané poruchy zpětnovazebné regulace sekrece testosteronu. Za touto poruchou stojí nejspíše vyšší příjem nasycených mastných kyselin, které zvyšují hladiny androgenů u matky. Stravovací návyky v dětství a v období dospívání stav dále prohlubují. Výsledkem je mimo jiné časnější nástup puberty u černošských chlapců, ale především negativní vliv nadměrné stimulace androgeny, jež byl identifikován jako samostatný rizikový faktor pro vznik karcinomu prostaty. (10)

Dalším možným faktorem přispívajícím k patogenezi se zdá být polymorfismus genu receptoru pro androgeny (AR). Definované mutace tohoto genu, zvyšující senzitivitu k androgenům, jsou u mužů s karcinomem nalézány vzácně, nicméně amplifikace v příslušných lokusech s obdobným efektem je běžným jevem, přičemž největší počet repetitivních sekvencí je nalézán právě u Afroameričanů a nejmenší u Asiatů. (2)

Dietetické návyky

Existují důkazy, že zejména nadměrný příjem nasycených mastných kyselin má negativní vliv na rozvoj karcinomu. (Nezáleží přitom na jejich zdroji - živočišné tuky, mléko, vejce, ale i rostlinné oleje.) Protektivně naopak působí látky s antioxidačními účinky, jako vitamín E, retinoidy, lykopeny (obsaženy v rajských jablkách), zelený čaj, selen, dále zinek, vitamin D, sojové produkty atd. Praktickým výstupem by proto mohlo být doporučení s cílem omezit příjem živočišných tuků a naopak podpořit konzumaci zeleniny a ovoce. (10,16)

Obézní muži mají rovněž vyšší riziko karcinomu prostaty, který navíc častěji u této populace vykazuje agresivnější růst. Přítomnost vyšších stádií v době diagnózy jde zčásti na vrub signifikantně nižším hladinám PSA, jaké u těchto mužů nacházíme. Důvodem je pravděpodobně relativně hypoandrogenní stav. (27)

Socioekonomický status

Socioekonomický status, případně úroveň vzdělání, lze považovat za nepřímý rizikový faktor; odrazí se nejspíše v oblasti stravovacích zvyklostí, v informovanosti a přístupu k nástrojům prevence. (10) Tabulka 2-9 ukazuje vliv délky dosaženého vzdělání na mortalitu na KP mezi americkými muži.

**Tabulka 2-9 Vliv délky dosaženého vzdělání na mortalitu na KP v USA
(na 100 000 mužů) (15)**

Délka dosaženého vzdělání	Afroameričané	Běloši	absolutní rozdíl
≤ 12 let	10,52	3,26	7,26
> 12 let	4,8	2,22	2,58
relativní riziko (95% CI)	2,17 (1,82 - 2,58)	1,47 (1,34 - 1,62)	
absolutní rozdíl	5,72	1,04	

Zevní prostředí

Populační a migračních studie dokazují vliv prostředí na vznik karcinomu prostaty, konkrétní faktory (snad vyjma dietetických) však nalezeny nebyly. Z průmyslových škodlivin se hovoří zejména o kadmii a profesionální expozici pracovníků v gumárenském průmyslu, případně v zemědělství. Jako nemoc z povolání však KP ani v těchto případech (zatím) označit nemůžeme. (10)

Sexuální aktivita

Několik studií si v tomto vzájemně odporuje. Na jedné straně mají větší riziko katoličtí kněží v porovnání se svobodnými muži, na druhé straně byl prokázán negativní vliv časného začátku pohlavního života, promiskuity apod. (10)

Kouření

Kouření je považováno za samostatný rizikový faktor. Časná detekce KP je zde ztížena pro obecně nižší hladiny PSA (o 0,1 ng/ml), nalézané u této populace. (27)

Vliv chronického zánětu

Chronická stimulace zánětovými ději rovněž povzbuzuje proliferaci tkáně. Mimo to jsou buňky vystaveny oxidačnímu stresu, při kterém snadno dojde k alteraci genetické informace a nádorové transformaci. Statisticky významná souvislost byla prokázána s venerickými chorobami (RR = 1,34 pro kapavku; 2,30 pro syfilis) a s anamnézou prostatitidy (OR = 1,57). Další studie prokázaly souvislost s přítomností protilátek proti *T. pallidum*, HPV a HHV-8. Rovněž se podařilo prokázat přítomnost virových partikulí (HPV, CMV, polyomaviry) v resekatu po RP. Byly také zaznamenány vyšší plasmatické hladiny reaktantů akutní fáze a některých cytokinů (CRP, IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF α) u nemocných s karcinomem prostaty.

Histologické vyšetření velmi často prokáže nespecifický zánětlivý infiltrát a změny epitelu označované jako *proliferativní zánětlivá atrofie* (PIA). Mezi hlavní rysy patří epitelová atrofie, redukce v počtu apoptóz a zvýšený mitotický index. PIA je považována za projev reparačních pochodů po traumatizaci infekční, hypoxické atd. Změny často zastihneme v okolí prostatické intraepiteliální léze vyššího stupně (HG PIN) nebo karcinomu v časném stadiu. Nález mutací shodných genů umožňuje na tyto stavy (PIA, HG PIN a CA) pohlížet jako na jeden proces, jen v jiné fázi progresu. (16)

O genetické náchylnosti k chronickému zánětu a insuficienci ochranných faktorů bylo pojednáno výše.

V souladu s těmito poznatky se předpokládá pozitivní vliv látek působících protizánětlivě. Protektivní účinek má užívání inhibitorů cyklooxygenázy (COX) a dostatečný příjem antioxidantů. Nepochybuje se o přínosu potenciální vakcinace mužů proti HPV. (16,19,20)

2.3 Histopatologie

Absolutně nejčastějším histologickým typem karcinomu prostaty je *acinární adenokarcinom*, který čítá více jak 95 %. Mnohem vzácněji se setkáváme s *adenokarcinomem duktálním*, vyrůstajícím z periferních nebo periurethrálních ductů. V prvním případě se v projevech prakticky neliší od častější varianty, ve druhém případě se projevuje spíše jako uroteliální karcinom – roste exofyticky do urethry, je křehký a snadno se rozpadá, krvácí, obturuje urethru. Tyto příznaky mohou vést k časnější diagnostice, obecně má však tento typ prognózu o poznání horší než acinární protějšek. Ještě vzácnějšími variantami jsou karcinomy *squamosní* a *adenosquamosní* diferenciací (mohou vzniknout de novo, či jako důsledek hormonální terapie). *Koloidní KP* se vyznačuje hojnou mucinosní sekrecí. Nejagresivnější variantu, končící záhy fatálně, představuje *malobuněčný karcinom*. Vzniká de novo, nebo další dediferenciací acinárního adenokarcinomu. (2)

Vzácně může být prostata postižena invazí uroteliálního karcinomu z močového měchýře, a to jak agresivní destruuující variantou, tak variantou „in

situ“, která se šíří z měchýře urethrou do prostatických ductů. V úvahu přicházejí také mezenchymové nádory, benigní i maligní, nelišící se od mezenchymových tumorů jiných orgánů, případně specifické nádory vycházející ze stromatu prostaty. (2)

2.3.1 Grading

Biologické chování, tedy invazivitu a pohotovost k metastatickému rozsevu, a od něho se odvíjející prognózu onemocnění predikujeme pomocí histopatologického gradingu. V současnosti nejpoužívanějším skórovacím systémem je tzv. *Gleasonovo skóre*. Tento systém byl recentně (2005) revidován, aby bylo dosaženo lepší shody nálezu bioptického s nálezem po RP, jež lze považovat za referenční. Vychází z architektiky žlázových struktur, které se svým uspořádáním mohou blížit normálnímu obrazu, tj. pravidelné, na řezu kulaté žlásky v dobře ohraničených shlucích, nebo naopak mohou nádorové buňky vytvářet různé provazce a hnízda. Na základě těchto nálezů se úsek ohodnotí 1 – 5 body. Protože se téměř vždy vedle sebe nachází více různých vzorů růstu, přistupuje se k hodnocení podle následujícího pravidla: Zaznamená se grade (G1-5) nejvíce zastoupeného vzoru a k němu se přičte nejvyšší stupeň (G1-5), jaký je v okolním vzorku zastoupen, nehledě na rozsah zastoupení. Zaujímá-li většinu vzorku karcinom o G4/5, nález drobného (< 5 % karcinomu) ložiska o G2-3 by měl být ignorován. (2,30)

V případě hodnocení preparátu z RP se užívá systému původního GS, tj. sčítá se primární (nejčastěji zastoupený) a sekundární (druhý nejčastěji zastoupený), je-li tento zastoupen ve vzorku alespoň z 5 %. Není-li, bere se dvojnásobek hodnoty primárního grade. V případě přítomnosti terciárního grade 4 či 5, je nutné tuto skutečnost rovněž zaznamenat.

Výsledkem je tedy kompozitní skóre nabývající hodnot od 2 pro nejprůzračnější do 10 pro nejméně příznivý nález. Stupně mezi tím označují dobře diferencovaný (< 4), intermediate-grade karcinom (5 a 6), špatně diferencovaný (7) a high-grade karcinom se špatnou prognózou (8-10). Stratifikace odráží riziko extraprostatického šíření, v praxi se projevujícího biochemickým selháním po RP.

Kromě toho by měla být zaznamenána eventuální přítomnost tzv. *prostatické intraepiteliální neoplasie vysokého stupně* (HG PIN)², transkapsulární či perineurální invaze, byť se o prognostickém významu této formy šíření v současné době pochybuje. (24)

Dále do komplexního popisu bioptického nálezu patří vedle označení počtu pozitivních vzorků také zhodnocení rozsahu postižení jednotlivých vzorků (procentuálně nebo v mm) a biopsie jako celku. Postižení právě jednoho vzorku < 3 mm s GS 5-6 znamená pravděpodobně indolentní karcinom. Naopak při nalezení pouze jednoho ložiska < 1 mm či < 1% jsou namísto další diagnostické postupy (opakovaná biopsie). (24)

Resekát z RP je nutné popsat z hlediska velikosti žlázy, velikosti ložisek tumoru, případné multifokality, a kromě GS zaznamenat také míru eventuální transkapsulární a extraprostatické invaze, nejčastěji postihující semenné vázky, případně pozitivitu chirurgických okrajů. (30)

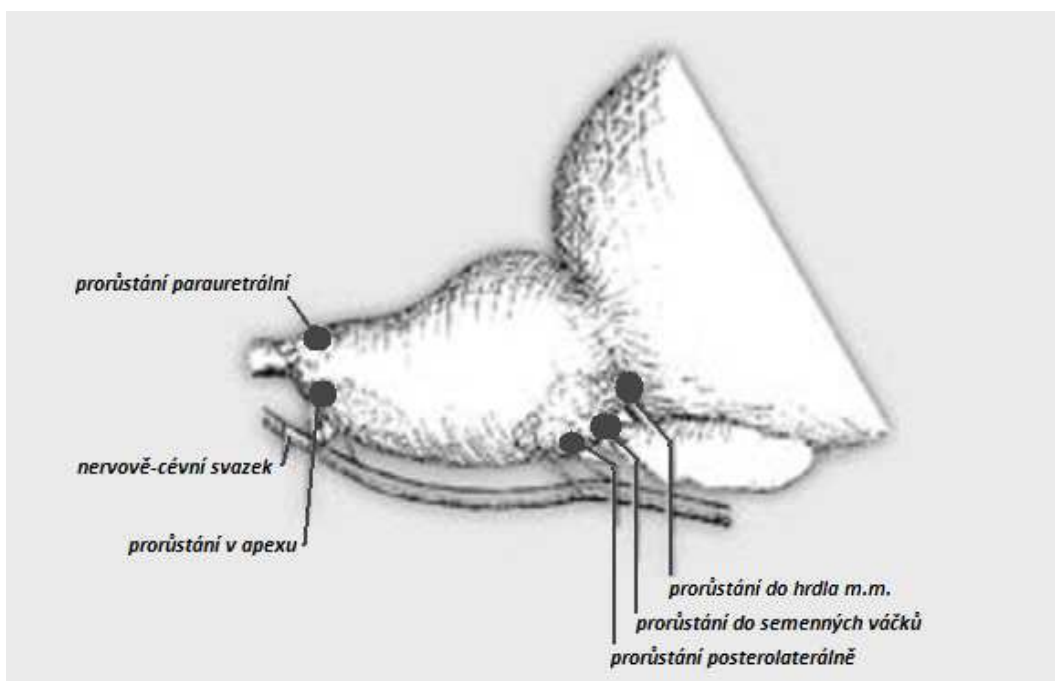
2.4 Symptomatologie a průběh

Nejčastějším místem vzniku ložiska je periferní zóna, klasicky v zadní lokalizaci (až 70 % všech karcinomů, viz Tabulka 1-1). Pro tyto tumory je charakteristické subkapsulární šíření, od velikosti 1,5 – 2 cm³ s určitou pravděpodobností také infiltrace kapsuly. Místo vzniku patologického ložiska do jisté míry také určuje převládající směr šíření, který je dán přítomností tzv. slabých míst (viz Obrázek 2-1). Nejslabší místo představuje oblast apexu podél dolních větví nervově-cévního svazku. Z centrální zóny je dominantní cestou šíření kolem semenných váčků. (11) Možná je také infiltrace hrdla močového měchýře. Relativní výhodou tohoto způsobu šíření je naděje, že na sebe proces upozorní klasickou obstrukční symptomatologií. Ostatní způsoby lokální progresy jsou však zcela němé, a zachycení karcinomu je tedy spíše incidentální v rámci

²Jako v ostatních lokalizacích jsou změny ve smyslu intraepiteliální neoplasie považovány za předstupeň invazivního karcinomu, nicméně informace o přirozeném průběhu v tomto případě chybějí. Histologicky se vyznačují známkami buněčné proliferace a anaplazie, zachovanou vrstvou bazálních buněk a neporušenou bazální membránou. Architektonika žlázek se málo liší od normální prostaty. PIN se nalezne až v 80 % vzorků s karcinomem. V případě nálezu izolované PIN je namísto zvážit rebiopsii pro riziko iniciálního nezachycení karcinomu.

preventivních prohlídek a testování PSA. Až 30-50 % karcinomů je zachyceno již ve stádiu generalizace. (2,3) Vzhledem k lokalizaci lézí bývá vyšetření per rectum úspěšné už při relativně malých rozměrech ložiska (od 0,2 cm³), obecně jsou však jeho senzitivita a specificita velmi nízké. (30)

Obrázek 2-1 Hlavní směry šíření KP (upraveno podle 11)



Do obrazu pokročilého onemocnění patří především mikční obtíže (příznaky obstrukce, iritace, přítomnost rezidua až obraz renálního selhání, dysurie, hematurie), dále hematospermie, bolestivá ejakulace (z postižení semenných váčků) a v případě diseminace procesu také bolest páteře, zejména bederní. Ta je v rámci hematogenního rozsevu postižena nejčastěji, následována proximálním femurem, skeletem pánve, hrudní páteří a žebry. Metastázy mají charakter osteoplastických lézí, patrných jak na prostém skiagramu, tak na scintigramu skeletu. Postižení vnitřních orgánů bývá vzácnější. Lymfogenním šířením, které zpravidla přichází dříve než hematogenní, jsou postiženy pánevní uzliny: obturatorové, perivesikální, presakrální, hypogastrické, ilické; následují uzliny paraaortální. (2,3)

Míra rizika progresu mikroskopického karcinomu je v současné době intenzivně diskutovaným tématem právě v souvislosti se screeningovým programem. Rozsáhlejší pojednání o tomto tématu viz kapitola 3, na tomto místě budiž toliko uvedeno, že progresu je u většiny karcinomů ve stádiu T1 velmi pomalá až klinicky bezvýznamná.

2.5 Diagnostika

Základními diagnostickými prostředky jsou vyšetření hladiny PSA, digitální rektální vyšetření a transrektální sonografie (TRUS). Definitivní diagnózu a grade tumoru umožňuje stanovit histologické vyšetření bioptického vzorku, aspirátu získaného punkční cytologií či resekátu získaného při RP.

2.5.1 PSA a odvozené parametry

Prostatický specifický antigen (PSA) je z 237 aminokyselin složený glykoprotein o molekulové hmotnosti 34 kDa. Funkčně jde o proteázu ze skupiny kallikreinů, produkovanou téměř výhradně epiteliálními buňkami prostaty. Hlavním úkolem této proteázy je zkapalňovat ejakulát. Určitá část produkovaného enzymu je však uvolňována do krve, kde cirkuluje jako volný PSA (fPSA) či v komplexu s α_1 -antichymotrypsinem a α_2 -makroglobulinem. Běžné komerční soupravy mají schopnost detekovat celkový PSA (tPSA), fPSA a PSA ve vazbě na α_1 -antichymotrypsin.

Do klinické praxe bylo měření hladin PSA zavedeno v 80. letech, primárně jakožto nástroj pro záchyt recidiv po léčbě karcinomu. Později se začalo využívat pro detekci asymptomatických, klinicky ohraničených karcinomů prostaty.

Vysoká specifita tkáňová je však „vyvážena“ nízkou specificitou s ohledem na probíhající patologický proces. Pozitivitu PSA pozorujeme nejen při patologických nenádorových stavech, především benigní hyperplazii prostaty či jejím akutním i chronickým zánětu, ale rovněž zcela zdravá prostata v detekovatelné míře enzym uvolňuje. Tato bazální fyziologická hladina je navíc

interindividuálně značně variabilní a závisí na celé řadě faktorů. Například ejakulace u starších mužů přechodně hladiny PSA zvyšuje, stejně jako prostatická masáž. Nižší hladiny byly naopak prokázány u obézních mužů a u kuřáků, až o 50 % nižší hladiny nalézáme u mužů léčených inhibitory 5 α -reduktázy. (Odtud doporučení přísnějšího posuzování naměřených hodnot u těchto pacientů.) (8) Hladina PSA rovněž významně závisí na věku a na velikosti žlázy. Tabulka 2-10 uvádí mediány hladin PSA zjištěných pro různé věkové kategorie. (28)

Tabulka 2-10 Medián PSA pro různé věkové skupiny (28)

Věk	Medián PSA (ng/ml)
40 – 49	0,7
50 – 59	0,9
> 60	1,4

Z popsaných skutečností vyvstávají pro praxi četná omezení. Ani při snížení referenční hodnoty ze všeobecně přijímaných 4 ng/ml na některými autory doporučovaných 2,5 ng/ml nedosáhneme stoprocentní negativní prediktivní hodnoty, protože určité procento karcinomů roste i při nízkých plazmatických hladinách PSA (viz Tabulka 2-11), GS části z nich je dokonce rovné nebo vyšší 7 (viz Graf 0-8 v příloze 1). (28) Tyto karcinomy se mohou stát klinicky signifikantními, tzn. potencionálně letálními. Stejně tak nelze očekávat, že do skupiny nad touto cut-off hodnotou spadnou pouze muži s karcinomem³. Obecně lze říci, že hodnoty PSA \leq 10 ng/ml jsou velmi nízké specifity. (33) V Tabulka 2-12 je uvedeno riziko karcinomu při různých hladinách PSA. (30)

Důsledky pramenící z uvedených skutečností jsou dalekosáhlé. Tak především falešné ujištění pacienta o jeho zdraví může při pozdější progresi onemocnění způsobit značnou újmu, nehledě na to, že se na onemocnění přijde v již pokročilém, tedy hůře léčitelném, stádiu. Na druhé straně, hrozí zbytečná zátěž následnými diagnostickými a, v případě potvrzení diagnózy, terapeutickými procedurami, jež mohou být nezřídka v jistém ohledu mutilující. (Angličtina užívá

³ Toto ovšem není cílem žádného screeningu – ten má jen vytipovat kandidáty vhodné pro další vyšetřování.

výstižných termínů *overdiagnosis* a *overtreatment*.) V této souvislosti se diskutuje ještě kontroverznější téma, a totiž jaké pacienty s biopticky potvrzenou diagnózou klinicky lokalizovaného je nutné léčit. Ne u všech totiž zjištěný karcinom představuje reálnou hrozbu ohrožení života. Více viz kapitola 3.

Tabulka 2-11 Riziko KP při nízkých hladinách PSA (30)

PSA (ng/ml)	Riziko KP (%)
0 - 0,5	6,6
0,6 - 1	10,1
1,1 - 2	17,0
2,1 - 3	23,9
3,1 - 4	26,9

Tabulka 2-12 Riziko KP při různých hladinách PSA (30)

PSA (ng/ml)	Riziko KP (%)
0 - 1	5
1 - 2,5	14
2,5 - 4	30
4 - 10	41
> 10	69

Za účelem zvýšení senzitivity, specificity a prediktivní hodnoty se intenzivně zkoumá možnost využití dalších parametrů od PSA odvozených. Jsou nepochybně příslibem do budoucna, nicméně v současné klinické praxi hraje stále dominantní úlohu prosté stanovení PSA. (21)

Věkově specifický PSA

Velikost prostaty s věkem roste a stejně tak se předpokládá i nárůst bazálních hodnot PSA. Indikační kritéria pro biopsii by tedy tento fakt měla reflektovat. U mužů mladších 60 let vedl podle jedné studie tento parametr k záchytu o 18 % karcinomů více než prosté stanovení PSA, naopak u starších 60 let se jich detekovalo o 22 % méně. Zvýšení referenční meze pro věkovou kategorii 70 – 75 let na 6,5 ng/ml zabrání 21 % zbytečných biopsií, a to za cenu

snížení záchyty lokalizovaných nádorů o 4%. Referenční hodnoty pro jednotlivé věkové skupiny ukazuje Tabulka 3-13. (21)

Tabulka 2-13 Věkově specifický PSA – navrhovaná referenční rozmezí (21)

Věk	PSA (ng/ml)
40 – 49	0 - 2,5
50 – 59	0 - 3,5
60 – 69	0 - 4,5
70 – 79	0 - 6,5

U mladších mužů tedy má za následek zvýšení senzitivity, ovšem za cenu vyššího počtu zbytných biopsií. Celkově se však senzitivita snižuje. Řešením by mohlo být připuštění cut-off hodnoty ne vyšší než 4,0 ng/ml pro všechny muže od 6. decennia výše. (31) V praxi tento parametr pro nejednoznačné výsledky zatím nenachází širšího uplatnění.

F/t PSA

Stanovení poměru volného a celkového PSA (f/t PSA) zvyšuje specifitu pro bazální hodnoty PSA v rozmezí 4-10 ng/ml, kdy pomáhá odlišit karcinom zejména od BPH. Pokles (f/t PSA) pod 20 % je signifikantní pro karcinom při 95% senzitivě a zvýšenou specificitou se vyhneme až 29 % zbytečných punkcí.

V rozmezí 3-4 ng/ml má stanovení f/t PSA větší význam než vlastní hodnota PSA, kterou lze považovat za normální či hraniční. F/t PSA < 19 % zde detekuje až 90 % karcinomů a na 1 pozitivní biopsii připadá 1,7 biopsií provedených. Tento parametr je použitelný jen do celkové velikosti prostaty nepřesahující 75 cm³. (27)

Tento parametr, spolu s věkově specifickým PSA, má již v současné době místo v oficiálních doporučeních pro časnou diagnostiku KP. Za vysoce suspektní z karcinomu jsou považovány hodnoty t/f PSA < 14, za bezpečné f/t PSA > 25. Mezi nimi se nachází interval nejistoty, vyžadující další zpřesnění nálezu (pro detaily viz Obrázek 4-1). (32)

PSAD

PSA denzita (PSAD) je definována jako hladina PSA v poměru k objemu prostaty v cm^3 , zjištěnému pomocí TRUS. Cílem této metody je zvýšit specifitu, tj. odlišit zejména BPH. Rozsáhlé studie prokázaly současné snížení senzitivity (na 52 % při cut-off hodnotě 0,15), proto byla prozatím PSAD označena za nevhodnou. Osvědčila se však při rozhodování o rebiopsii, pro kterou je lepším indikátorem než PSA.

S nadějí na ještě vyšší specifitu je v poslední době zkoumán nový parametr – PSAT, čili PSA vztažený k objemu přechodné zóny. Metoda je založena na předpokladu, že BPH vychází téměř výhradně z této zóny, a proto mimo ni za normálních okolností vzniká jen malé množství PSA. Hraníční hodnota 0,35 správně predikuje karcinom v 74 % případů.

PSAV

PSA velocita (PSAV) znamená stanovení rychlosti nárůstu PSA. U pacientů s karcinomem se předpokládá rychlejší nárůst. Nezbytné je provedení alespoň 3 měření v horizontu 1,5 až 2 let. Opakované měření minimalizuje nepřesnosti způsobené značnou interindividuální variabilitou. Podle jedné rozsáhlé studie se ve skupině s PSAV < 0,75 ng/ml/rok objevil karcinom pouze v 5 % případů, kdežto nad touto hranicí v 70 %. Jiná studie vzala v úvahu věk pacienta a výchozí hodnotu PSA. U pacientů mladších 70 let a iniciální hodnotou PSA < 4,0 ng/ml s PSAV > 0,75 ng/ml/rok byl KP detekován ve 47 % případů, při dosažené senzitivitě 66 % a specifitě 79 %. Karcinom byl prokázán jen v 11 % případů s PSAV < 0,75 ng/ml/rok. U pacientů starších 70 let se senzitivita snížila. Po snížení prahu na 0,4 ng/ml/rok činila specifita a senzitivita 62, resp. 63 %, pozitivní prediktivní hodnota 33 %. Jen v 15 % případů s PSAV < 0,4 ng/ml/rok byl zjištěn karcinom. (21)

PSAV má vysokou prediktivní hodnotu v případech, kdy se KP biopsií nepodařilo napoprvé zachytit, a také v predikci rizika progresu latentního karcinomu. (21,30)

PSADT

PSA doubling time (PSADT), neboli čas potřebný ke zdvojení plazmatické koncentrace PSA, má opět význam především pro stanovení míry agresivity karcinomu a rizika jeho extraprostatické expanze, a může tak přispět v rozhodování o způsobu terapie (viz dále). Agresivní nádory se vyznačují dobou zdvojení PSA kratší než 1-2 roky (PSADT < 1-2 roky).

Po RP či RT s kurativním záměrem umožňuje rozlišit generalizaci s přítomností metastáz od lokální recidivy. (21,24)

RT-PCR PSA

Amplifikace mRNA pro PSA z různého biologického materiálu (krev, aspirát kostní dřeně, lymfatická tkáň, kapsula či okraj resektátu) umožňuje detekci i jedné jediné buňky, která aktuálně produkuje PSA. Není-li tkáň infiltrována maligními buňkami, tato mRNA by se objevit neměla. Z tohoto předpokladu vychází snaha doplnit staging klinický a histologický stagingem molekulárním, který by zpřesnil prognózu (s ohledem na riziko lokální recidivy či metastatického rozsevu). Výsledky však zatím nejsou jednoznačné, mimo jiné proto, že za fyziologických okolností je v minimálním množství PSA produkováno i mimo prostatu. Navíc ne každá maligní buňka v oběhu má skutečně metastatický potenciál. Tak jako u ostatních zmíněných vyšetření, i v tomto případě bude zapotřebí vynaložit ještě nemalé úsilí, aby bylo možné zhodnotit skutečný přínos této alternativy pro klinickou praxi. (21)

Izoformy PSA

Změny procentuálního zastoupení různých izoform PSA (proPSA, iPSA, BPSA) mohou v oblasti hraničních hodnot PSA pomoci odlišit benigní procesy od maligních. Tyto metody jsou však zatím ve fázi vývoje, do budoucnosti se však možnost jejich uplatnění jeví slibně. (33)

PCA3

Byť tento marker není odvozen od PSA, měl by být na tomto místě zmíněn. Jde o protein, produkt pro KP specifického genu, jež je po předchozí prostatické masáži možné stanovit v moči. Opět jde spíše o hudbu slibné budoucnosti, nicméně ne až tak vzdálené. (30)

Jakkoli nadějnými se zdají být uvedené modifikace základního PSA testu, má tento v diagnostickém algoritmu současné klinické praxe stále jednoznačně dominantní postavení. Snad jen f/t PSA je v našich podmínkách doporučováno jakožto standardní doplněk v případě PSA 3-10 ng/ml. Lze také přihlédnout k věkově specifickému PSA, nicméně spíše ve smyslu zpřísnění kritérií pro mladší věkové kategorie. (8,31)

2.5.2 Digitální rektální vyšetření (DRE)

DRE by mělo být součástí fyzikálního vyšetření, nejen urologického, a to zejména u mužů nad 50 let. Prostata se hodnotí z hlediska velikosti, symetrie, konzistence, případně tvaru. Normálním nálezem je prostata velikosti jedlého kaštanu, hladkého povrchu, symetrická se žlábkem mezi oběma polovinami, ohraničená proti okolí, elastické konzistence, nebolestivá. Tímto způsobem lze vyšetřit jen asi 1/3 povrchu žlázy, nicméně vzhledem k převládající lokalizaci tumorů v této části periferní zóny, lze značnou část lézí od určité velikosti (cca od 0,2 cm³) tímto způsobem hmatat. Pozitivní nález při DRE je jasnou indikací biopsie. Izolované DRE má však v diagnostice KP jen malý význam, senzitivita a specificita je nízká: jen 18 % KP je zachyceno pouze na základě tohoto vyšetření. Jako doplněk PSA testu však význam má, při PSA ≤ 2 ng/ml činí pozitivní prediktivní hodnota DRE až 30 %. (3,30)

Návrh postupu při časně diagnostice pomocí vyšetření PSA a DRE ukazuje Tabulka 4-1. Tato strategie se opírá pouze o věkově specifický PSA jakožto indikační kritérium biopsie. (31) Obrázek 4-1 schematicky znázorňuje doporučený

postup pro lékaře prvního kontaktu, který využívá doplňující vyšetření volné frakce PSA v případě PSA 3,0 – 10,0 ng/ml. (32)

2.5.3 Transrektální ultrasonografie (TRUS)

Byť senzitivnější než DRE, pro záchyt karcinomu má velmi omezený význam. Slouží především pro verifikaci suspektního nálezu PSA a DRE, dále pro určení velikosti prostaty a tumoru, případně jeho transkapsulární invaze a vztahu k okolním strukturám. Nezastupitelná je tato metoda při provádění cílené (ale i necílené systematické) biopsie.

Karcinom klasicky imponuje jako hypoechogenní ložisko, nicméně výjimkou nejsou ani ložiska hyperechogenní, případně izoechogenní (až 37,6 % případů), což při negativitě DRE činí cílenou biopsii prakticky nemožnou. Přínosné může být také zobrazení vaskularizace prostaty pomocí Doppler-flowmetrie. (3,11,30)

Pozitivní prediktivní hodnota jmenovaných metod se zvyšuje jejich kombinací. Při užití jedné se pohybuje mezi 6 až 25 %, při užití dvou mezi 18 až 60 % a při využití všech tří činí 56 - 72 %. (30)

2.5.4 Biopsie

Nezbytným předpokladem stanovení diagnózy je histologické vyšetření. Nejpresnější je vyšetření resekátu, jež lze považovat za referenční metodu. V souvislosti se screeningem má však mnohem větší význam hodnocení vzorků získaných biopsií. O této problematice pojednává kapitola týkající se histopatologického gradingu, na tomto místě bude o biopsii stručně pojednáno především z hlediska techniky provedení.

Indikací bioptického vyšetření jsou zvýšená hladina PSA či suspektní výsledek DRE, případně TRUS. Po jediném pozitivním PSA testu však biopsie

indikována není, test je nutné opakovat s odstupem několika týdnů při zajištění standardních podmínek (vyloučení instrumentace v močových cestách, ejakulace, zánětu apod.).

V případě hmatného či na UZ patrného ložiska lze provést biopsii cílenou, v opačném případě se provádí biopsie systematická podle některého z existujících protokolů. Klasickou metodou je *biopsie sextantová*, spočívající v odběru 6 vzorků jehlou orientovanou centrálně parasagitálně. Tento způsob však nereflexuje zjištěnou skutečnost, že většina karcinomů vzniká v periferní zóně. *Sextantová biopsie orientovaná laterálně* tento nedostatek eliminuje. Limitací ovšem zůstává nízký počet vzorků, který u větších žláz nemusí být dostatečný pro záchyt patologického ložiska. Publikovaná data uvádějí jen asi 25 – 30% úspěšnost při první, klasickou technikou provedené biopsii, která se opakováním zvýší o zhruba 20 %. Jiná data uvádějí falešně negativní výsledek až u 30 % pacientů. Laterální orientací jehly se záchyt zvýší o cca 15 %.

Současná doporučení směřují k zefektivnění bioptických protokolů tak, aby při zachované přijatelnosti pro pacienta bylo možné detekovat co nejvíce karcinomů. Zároveň se tím snižuje nutnost biopsii opakovat. Trendem je tedy zvyšovat počet odběrových míst, a to v souladu s kvalifikovanými odhady, opírajícími se o znalost faktorů predikujících úspěšnost biopsie. Nejdůležitějším takovým faktorem je velikost prostaty, zjištěná pomocí ultrazvuku, dále věk a hladina PSA. Pro tyto účely lze využít například *Vídeňský nomogram*⁴ (Tabulka 2-14). Při jeho užití vzrůstá úspěšnost biopsie na 36,7 %, tedy o 66,4 %. (12)

V případě negativity iniciační biopsie a přetrvávající indikace (tj. pozitivní PSA, nález při DRE), je namíste biopsii opakovat, a to nejdříve za 6 měsíců. Objeví-li se biochemické známky progresu, je vhodné přistoupit k rebiopsii dříve. Obecně platí, že počet vzorků by měl být při 2. proceduře vyšší než při iniciační, tj. minimálně 8 v PZ a 2 v TZ. *Rozšířená* neboli *multiplicitní biopsie* počítá s 12-18 vzorky, se směřováním laterálně a na apex. V rámci tzv. *saturační biopsie* se odebírá v průměru 20 vzorků, což vede k záchytu 30 % karcinomů primárně nedetekovaných. Takováto extenzivní metoda však znamená větší diskomfort pro

⁴Nomogram je definován jako geometrické znázornění vztahu mezi několika proměnnými, z něhož lze odečíst jednu z nich při znalosti ostatních.

pacienta, proto není napoprve metodou volby. O celkovém počtu opakování, který by byl ještě smysluplný a s ohledem na pacienta přípustný, doposud nepaduje shoda.

Indikaci rebiopsie představuje rovněž přítomnost HG PIN. Je-li v tomto případě i druhé vyšetření negativní, riziko karcinomu je malé, doporučuje se však pečlivé sledování PSA po dobu nejméně 2 let.

Provádět lze také cílenou biopsii semenných váčků, případně urethrosikální junkce po RP.

O komplikacích a limitujících faktorech biopsie bude pojednáno v rámci kapitoly o akceptabilitě masového screeningu.

Tabulka 2-14 Vídeňský nomogram: optimální počet bioptických vzorků v závislosti na věku pacienta a celkovém objemu prostaty při PSA 2-10 ng/ml (12)

Objem prostaty (cm ³)	Věk			
	< 50 let	51 - 60	61 - 70	> 70
0 – 30	8	8	8	6
31 – 40	12	10	8	6
41 – 50	14	12	10	8
51 – 60	16	14	12	10
61 – 70	18	16	14	12
> 70	18	18	16	14

2.6 Staging

Standardními nástroji pro posouzení klinického stádia jsou DRE, stanovení hladiny PSA a kostní scintigrafie. Tato vyšetření mohou být v konkrétních případech doplněna o CT či MRI a RTG hrudníku. (30) Správné určení stádia v TNM klasifikaci je nezbytné pro volbu vhodné terapie. Obecně platí, že onemocnění omezené na prostatu lze úspěšně léčit, kdežto po rozšíření na okolní struktury či při systémovém rozsevu je úplné vyléčení prakticky nemožné. Způsob, jakým se KP v systému TNM klasifikuje, je uveden v Tabulce 0-2 v Příloze 3.

Pro posouzení primárního tumoru (T) je předoperačně vedle biopsie důležité zejména DRE, které je však úspěšné jen v 50 % případů, a TRUS, kdy hypoechogenní obraz, kterým se karcinomy prezentují asi v 60 % případů, umožňuje kvalitní posouzení rozsahu tumoru. Postižení regionálních mízních uzlin lze většinou posoudit až peroperačně. Protože stav uzlin v zásadě rozhoduje o úspěchu či neúspěchu operační léčby, je často pánevní lymfadenektomie prováděna ještě před započítím vlastní radikální prostatektomie (RP). Možný, ale nákladný způsob, jak ověřit stav uzlin, představuje užití moderních zobrazovacích metod (CT, MRI). Ty lze využít i v případě systémové diseminace, nicméně vzhledem k predilekci metastatických ložisek v axiálním skeletu je účelnější využít metod nukleární medicíny, které při nízké radiační zátěži umožní zobrazit přehledně celý skelet.

Často v praxi nastává situace – a při rozšíření masového screeningu to bude téměř pravidlem –, že jedinými zjistitelnými údaji jsou hladina PSA, GS z biopsie a negativní DRE (T1c). V takovém případě mohou při rozhodování o vhodné terapii pomoci další z užívaných nomogramů, a totiž tzv. *Partinovy tabulky*. Ty na základě dostupných údajů umožňují stanovit pravděpodobné klinické stádium onemocnění, od kterého lze poté odvodit úspěšnost zvolené strategie léčby (viz Tabulka 0-1 v Příloze 2). Kalkulátor rizika je volně dostupný na internetové adrese <http://urology.jhu.edu/prostate/cancer.php>, kompletní tabulky na <http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php>. (17)

K dalším užívaným nomogramům patří například *nomogramy Kattanovy*, které ze stejných dat jako v předcházejícím příkladu, respektive doplněných o operační nález, určuje pravděpodobnou dobu do vzniku lokální recidivy či systémové diseminace. Jsou vypracovány zvláštní varianty pro různé situace: předoperační, pooperační, pro teleterapii a brachyterapii. *Hanovy nomogramy* zase udávají pravděpodobnost biochemické recidivy v různých letech po operaci či RT.

2.7 Terapie

Onemocnění omezené na prostatu, tj. ve stádiu nižším než T3, je možné s dobrými výsledky volit postup s kurativním záměrem. U onemocnění lokálně

pokročilých a ve stádiu systémové generalizace je vyléčení velmi nepravděpodobné až nemožné, a v úvahu tedy připadají pouze postupy paliativní.

Základními léčebnými modalitami užívanými v praxi jsou chirurgická léčba, radioterapie, hormonální terapie a chemoterapie. Alternativu představuje tzv. *odložená léčba – watchful waiting (WW)*, případně tzv. *strategie přísného dohledu – active surveillance (AS)*.

2.7.1 Chirurgická léčba

Zlatým standardem v léčbě klinicky lokalizovaného onemocnění je *radikální prostatektomie (RP)*. Zákrok je prováděn s jednoznačně kurativním záměrem a spočívá v kompletním odstranění prostaty včetně kapsuly a semenných váčků. Lze jej provádět klasickou otevřenou cestou z retropubického či transperineálního přístupu, v poslední době však nabývají na významu miniinvazivní metody – laparoskopie a robotická chirurgie.

Dosud nejrozšířenější metodou je retropubická radikální prostatektomie. V minulosti byla zatížena pravidelně se dostavujícími výraznými komplikacemi, jakými byly především vysoké peroperační krevní ztráty a infekční komplikace, z pozdních potom závažná inkontinence a erektilní dysfunkce, jež zásadním způsobem zhoršovaly kvalitu života pacienta. Pozdější vývoj přinesl snahy o fyziologické operování, které bylo umožněno dokonalejšími funkčně-anatomickými znalostmi celé oblasti. Jde především o pečlivé ošetření Santoriniho plexu a zachování kavernózních nervů (*nerve-sparing surgery*), jejichž přerušení vede k impotenci. Pacienty vhodné k nervy šetřící operaci je však nutné pečlivě vybírat a následně sledovat, protože postup je spojen s vyšším rizikem lokální recidivy. Šetrnější preparace struktur omezí možnost poranění svalů pánevního dna a urethrálního svěrače a zároveň umožní dostatečně širokou excizi s nižším rizikem positivity chirurgických okrajů. Prostata je resekována spolu prostatickým úsekem urethry a semennými váčky po předchozím oddělení od hrdla močového měchýře a přerušení chámovodů. Pahýly urethry jsou spojeny urethrovesikální anastomózou. Tabulka 2-15 nabízí přehled častých komplikací radikální prostatektomie. Z ní jednoznačně vyplývá, že za nejčastější problém lze

považovat erektilní dysfunkci, následovanou močovou inkontinencí. Tou ještě rok po operaci trpí 7,7 % pacientů. (30)

Má-li být tento způsob terapie úspěšný, je nezbytné dodržet při výběru pacientů několik podmínek. Tou nejdůležitější je onemocnění limitované na prostatu. Z tohoto hlediska lze docílit dobrých výsledků ještě v případě infiltrace kapsuly, nicméně například postižení semenných váčků výrazně snižuje naději na vyléčení, která je prakticky nulová při postižení uzlin, a zejména pak při systémové generalizaci. Z tohoto důvodu vlastní RP často předchází pánevní lymfadenektomie. Nápomocné v tomto smyslu mohou být právě zmiňované Partinovy tabulky.

Tabulka 2-15 Přehled komplikací RP (30)

Komplikace	Incidence (%)
Impotence	29,0-100,0
<i>Únik moči, píštěl</i>	0,3-15,4
Mírná močová inkontinence	4,0-50,0
<i>Závažná močová inkontinence</i>	0,0-15,4
<i>Obstrukce v místě hrdla m. m.</i>	0,5-14,6
<i>Závažné krvácení</i>	1,0-11,5
<i>Striktura urethry</i>	2,0-9,0
<i>Hluboká žilní trombóza</i>	0,0-8,3
<i>Embolie do plicnice</i>	0,8-7,7
<i>Poranění konečníku</i>	0,0-5,4
<i>Lymfokéla</i>	1,0-3,0
<i>Perioperační úmrtí</i>	0,0-2,1
<i>Obstrukce urethry</i>	0,0-0,7

Dalším nezbytným předpokladem je věk nemocného, respektive očekávaná délka života. Všeobecně přijímána je hranice 75 let, s očekávanou délkou života 10 let. Toto doporučení vychází ze skutečnosti, že KP progreduje ve většině případů velmi pomalu, a nikdy se tak u konkrétního pacienta nemusí stát příčinou smrti. Cílem je tedy takového pacienta nevystavovat rizikům spojeným s RP, a zachovat tak kvalitu jeho života. Ze stejných důvodů není RP praktikována u mužů se závažnými komorbiditami. Rovněž pacienti s vysokým

anesteziologickým rizikem ($ASA \geq 3$) nejsou vhodnými subjekty pro operační léčbu. Indikace RP lze tedy shrnout následujícím způsobem:

- nízce nebo středně rizikový lokalizovaný KP (cT1b – T2, GS 2-7, PSA < 20 ng/ml), očekávaná délka života alespoň 10 let
- KP ve stádiu T1a, je-li očekávaná délka života > 15 let nebo GS ≥ 7
- vybraní pacienti s vysoce rizikovým KP malých rozměrů (cT3a, GS 8-10, PSA > 20 ng/ml).

Transurethrální resekce prostaty představuje nástroj paliativní léčby, prováděný za účelem odstranění nádorové tkáně obturující urethru. (3,30)

2.7.2 Radioterapie

Alternativu chirurgické léčby představuje radioterapie (RT). U lokalizovaných karcinomů vykazuje obdobnou úspěšnost, je však zatížena vyšším rizikem pozdních lokálních recidiv. Vhodná je především pro pacienty s kontraindikací operačního zákroku a u pacientů s kratší očekávanou délkou života. Rovněž lokálně pokročilé onemocnění lze považovat za indikaci RT, avšak s omezenou nadějí úplného vyléčení.

V zásadě existují dva způsoby provedení RT: zevní terapie (teleterapie) a intersticiální terapie (brachyterapie). Pro pacienta šetrnější je intersticiální brachyterapie, která spočívá v zavedení radionuklidu do nádorové tkáně ve formě permanentních jader. Záření působí na krátkou vzdálenost, čímž se minimalizuje poškození okolních struktur (rectum, močový měchýř). V porovnání s chirurgií také u větší části pacientů zachovává sexuální funkce a kontinenci. Nevýhodou je nejistota, zda je zasažena veškerá nádorová tkáň, z čehož pramení nutnost bedlivého sledování hladin PSA, které nikdy po této léčbě neklesnou na nulu.

Teleterapií lze bezpečněji pokrýt veškerou nádorovou tkáň, nicméně za cenu vyššího rizika pozdních lokálních komplikací. Oba způsoby lze pochopitelně kombinovat. (3,29)

2.7.3 Hormonální terapie

Hormonální terapie (HT) má nezastupitelnou úlohu v léčbě disseminovaného procesu. Jde o léčbu paliativní. Dobré výsledky jsou dány skutečností, že téměř 80 % nádorové masy tvoří buňky hormonálně dependentní.

Snížení hladiny cirkulujících androgenů, zejména testosteronu, lze dosáhnout několikerým způsobem. Nejjednodušší a ekonomicky nejméně náročnou metodou je orchiektomie. Zmenšení nádorové masy jako odpověď na pokles hladiny androgenů se dostavuje velmi rychle a kupříkladu do té doby málo ztižitelné bolesti páteře tak ustupují poměrně záhy.

Alternativu představuje kastrace medikamentózní. Podávají se buďto analoga LHRH, nebo antiandrogenní preparáty. Výhoda farmakologického postupu spočívá nejen v jeho reverzibilitě, ale také v možnosti provádění tzv. *intermitentní androgenní blokády*, která se užívá za účelem oddálení selekce androgen-independentních klonů nádorových buněk. Léčiva se vysadí ve chvíli, kdy PSA klesne k normě, při jeho opětovném vzestupu se pokračuje s blokádou. Tento postup tak prodlouží dobu, než dojde k úplné ztrátě sexuálních funkcí pacienta (pokles libida, erektilní dysfunkce). Také ostatní vedlejší účinky jsou v tomto případě méně vyjádřeny (návaly horka, bolesti hlavy, psychické obtíže jako např. deprese, poruchy spánku, nechutenství atd.).

Totální androgenní blokáda kombinuje podávání antiandrogenů s orchiektomií nebo analogy LHRH.

Hormonální terapie našla uplatnění rovněž v kombinaci s chirurgickou léčbou. Jako neoadjuvantní terapie se však jeví spíše nevhodně, protože přes relativně příznivé ovlivnění lokálního nálezu, neovlivňuje signifikantně délku přežití ani dobu bez recidivy či disseminace. Navíc pod dojmem příznivého pooperačního nálezu se chirurg spíše uchýlí k méně radikálnímu výkonu, než by bylo ve skutečnosti třeba. (30) Adjuvantní HT se využívá v případě agresivních karcinomů, při méně příznivém lokálním nálezu či při postižení lymfatických uzlin.

2.7.4 Chemoterapie

Chemoterapie (CHT) je obecně považována za metodu málo účinnou. Nicméně díky vývoji nových cytostatik a nalézání jejich vhodných kombinací dostává tato léčebná modalita stále více prostoru, a to zejména v případech generalizovaného onemocnění refrakterního vůči HT. Léčba má však pouze paliativní charakter.

2.7.5 Odložená léčba a strategie přísného dohledu

Pro pacienty, u kterých jsou výše uvedené léčebné postupy kontraindikovány, včetně případů s karcinodem inoperabilního stádia či očekávanou dobou života kratší než 10 let, představuje metodu volby *odložená léčba* (*deferred treatment, watchful waiting, WW*). Ta spočívá v pravidelném sledování pacienta a v případě klinické progresy zahájení paliativní hormonální terapie. (24) Tento zdánlivě pasivní postup je ospravedlněn poznáním, že značný podíl latentních karcinomů pro svou pomalou progresi nikdy nedojdou do stádia klinické manifestace, tím spíše u starších, komorbidních pacientů.

Byť se to v některých případech může zdát opodstatněné a část odborné veřejnosti dokonce tuto možnost připouští jakožto ne zcela nesprávný postup, závěry kontrolovaných studií potvrzují signifikantní rozdíl v mortalitě na KP v porovnání s aktivní léčbou: Ve skupině čítající 347 pacientů s lokalizovaným KP léčených RP byl oproti skupině 348 pacientů léčených WW prokázán pokles relativního rizika úmrtí pro KP na 0,56 (95 % interval spolehlivosti; 0,36 – 0,88) po 10 letech sledování. (V absolutních číslech činila mortalita 30, resp. 50 případů úmrtí na KP.) Stejně tak se snižuje riziko vzdálených metastáz (relativní riziko 0,6) a lokální progresy (relativní riziko 0,33). (7)

Zcela odlišným pojetím se vyznačuje *strategie přísného dohledu* (*active monitoring* či *active surveillance*, některými autory je rovněž užíván pojem *watchful waiting*⁵). Tato léčebná modalita nabývá na významu právě v souvislosti s rozšířením PSA vyšetření a následným bioptickým potvrzením diagnózy

⁵ V této práci bude nadále pojem *watchful waiting* (WW) užíván ve smyslu odložené paliativní léčby, kdežto pro strategii přísného dohledu bude užíváno pojmu *active surveillance* (AS).

neagresivního karcinomu ve stadiu T1c, kdy je evidentní, že takovýto karcinom po dlouhou dobu pacienta ohrožovat nebude. Předpokládá odložení léčby do okamžiku zřejmé progrese onemocnění. Rozdíl oproti *odložené léčbě* tedy spočívá v tom, že v tomto případě máme za cíl zachytit aktivitu onemocnění ve stádiu stále ještě lokalizovaném na prostatu, tedy bez ztráty možnosti potenciálně kurativní intervence. Motivem je opět snaha vyhnout se rizikům, která s sebou přináší radikální léčba. (24)

Strategie přísného dohledu představuje svým přístupem relativně nový pohled na problematiku terapie časných karcinomů. Jako taková musí být nezbytně prověřena validními randomizovanými studiemi, aby se dalo uvažovat o jejím širším uplatnění v praxi. V kapitole 3 je o tomto tématu pojednáno v širších souvislostech.

3 Screening

Cílem screeningu, jakožto nástroje časné detekce asymptomatických stádií onemocnění, je vytipovat v populaci vhodné kandidáty pro další diagnózu potvrzující, či naopak vyvracející postupy. Následná terapeutická intervence v takto odhalených preklinických fázích onemocnění v ideálním případě snižuje morbiditu a mortalitu na dané onemocnění, což nejjednodušeji můžeme kvantifikovat jako délku přežití, citlivěji jako délku přežití s ohledem na kvalitu života (*QOLY – Quality of Life-Year*).

Abychom mohli uvažovat o plošném zavedení screeningového programu pro jakékoli onemocnění, mělo by být splněno několik obecných předpokladů:

- 1. Onemocnění představuje v populačním měřítku závažný zdravotní problém**
- 2. Jsou k dispozici dostačující informace o přirozeném průběhu onemocnění včetně projevů klinicky němého stádia**
- 3. Existuje jednoduchý, bezpečný, spolehlivý a ověřený screeningový test**
- 4. Následující diagnostický postup je jasně daný a diagnózu spolehlivě potvrdí či vyvrátí**
- 5. Máme k dispozici efektivní terapii**
- 6. V souladu s principy medicíny založené na důkazech je jasně dáno, komu a jaká je určena léčba**
- 7. Existují důkazy o příznivém vlivu screeningu na morbiditu a mortalitu, získané v randomizovaných klinických studiích**
- 8. Celý proces od screeningu přes další diagnostické postupy až po terapeutickou intervenci je klinicky, ekonomicky a eticky přijatelný**
- 9. Celkový přínos screeningového programu převyšuje psychickou a fyzickou zátěž s procesem spjatou**

V následujícím přehledu jsou jednotlivé body diskutovány s ohledem na specifickou problematiku KP. (9)

1. Onemocnění představuje v populačním měřítku závažný zdravotní problém

O epidemiologii karcinomu prostaty bylo v dostatečné šíři pojednáno na jiném místě této práce. Dostupná čísla nedovolují pochybovat o tom, že pro většinu zemí nejen západního světa představuje toto onemocnění obrovský problém, který by měl právem znepokojovat authority utvářející zdravotnickou politiku té které země. Česká republika v tomto není výjimkou. Situace bude o to dramatičtější, o co se prodlužuje průměrná délka života. Již tak vysoké náklady na zdravotní péči budou díky tomuto trendu ještě více eskalovat, a KP se tak zařadí po bok onemocnění konzumujících z pomyslného koláče největší podíl prostředků.

Finanční stránka věci představuje však jen jeden z mnoha aspektů problematiky. Život a smrt s onkologickou diagnózou a péčí o takto nemocné lze považovat za výzvu pro celou společnost, za jakousi prověrku její morální a etické vyspělosti.

2. Jsou k dispozici dostačující informace o přirozeném průběhu onemocnění včetně projevů klinicky němého stádia

Informace o přirozeném průběhu screeningem zachyceného karcinomu nejsou v tuto chvíli dostačující. V současnosti disponujeme pouze údaji získanými v období před zavedením PSA testování do praxe. Jde o studie sledující průběh klinicky zachycených karcinomů, u kterých lze oproti karcinomům detekovaným screeningem předpokládat vyšší stupeň pokročilosti (T2 a více). Ukázalo se, že i mezi těmito nádory existuje značný podíl klinicky nesignifikantních karcinomů, tj. nepředstavujících pro pacienta reálnou hrozbu. Tyto poznatky z různých studií shrnuje Tabulka 3-1 a 3-2. Je zřejmé, že vliv na mortalitu na KP se odvíjí především od histologického grade (případně hodnotě GS). Nejvíce

diagnostikovaných případů spadá do kategorie středně diferencovaných nádorů (garde 2 či GS 6). Mortalita po 15 letech činí 18-30 % pro GS 6. (24) Většina nemocných tedy ani po 15 letech od diagnózy karcinomem ohrožena není a okamžitou terapii nevyžaduje. Podíl screeningem detekovaných karcinomů, které nikdy nedospějí do klinicky signifikantního stádia, je dokonce odhadován na 18 – 85 %. Pouze u 1 z 8 takto detekovaných karcinomů existuje pravděpodobnost, že se stane příčinou smrti, nebudou-li adekvátně léčeny. (9) Tato skutečnost nabývá na zřeteli především u starších pacientů, u kterých z důvodu pomalé progresy nemoci je mnohem pravděpodobnější úmrtí v důsledku jiné příčiny. Odhaduje se, že u 60-70 % starších mužů je přítomno mikroskopické ložisko karcinomu, kdežto diagnostikován je pouze v 15-20 % a příčinou smrti se karcinom stane jen asi ve 3 % případů. (30)

Termínem *lead time* je označována doba, o kterou diagnóza prostřednictvím screeningu předchází předpokládanou diagnózu klinickou. Ta je v závislosti na agresivitě nádoru a věku screenovaných odhadována v rozmezí 5-14 let. (9) Ve studii zohledňující věk byl průměrný lead time stanoven na 12,3 roku pro muže ve věku 55 – 67 let. (24)

Tabulka 3-1 15leté kumulativní riziko úmrtí na KP v závislosti na GS u mužů 55 – 74 let (30)

GS	Riziko úmrtí na KP* (%)	Mortalita na karcinom** (%)
2-4	4-7	8
5	6-11	14
6	18-30	44
7	42-70	76
8-10	60-87	93

* Hodnoty se liší pro různé věkové skupiny, reprezentují reálné počty úmrtí na KP ovlivněné kompetujícími příčinami smrti

** Modelová situace: riziko úmrtí na KP v případě, že by pacienti skutečně žili 15 let od stanovení diagnózy

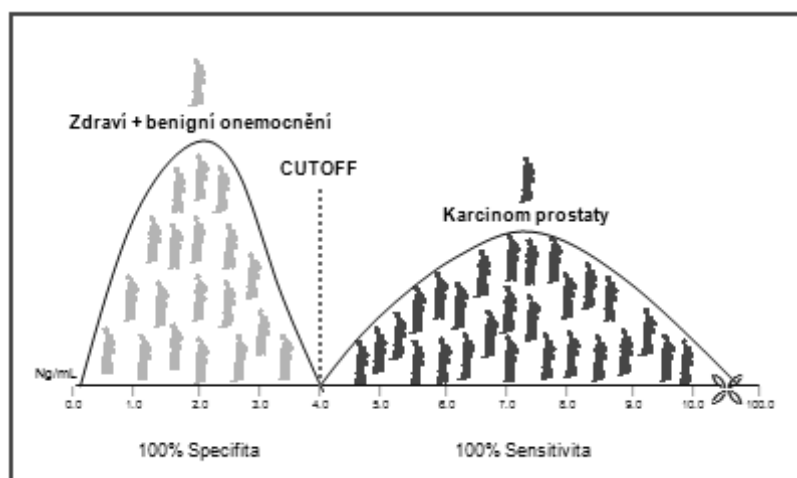
Tabulka 3-2 Výsledek po 10 letech strategie odložené léčby v závislosti na grade (30)

Přežití specifické pro karcinom	5leté přežití (%)	10leté přežití (%)
Grade 1	98 (96-99)	87 (81-91)
Grade 2	97 (93-98)	87 (80-92)
Grade 3	67 (51-79)	34 (19-50)
Přežití bez metastáz	5leté přežití (%)	10leté přežití (%)
Grade 1	93 (90-95)	81 (75-86)
Grade 2	84 (79-89)	58 (49-66)
Grade 3	51 (36-64)	26 (13-41)

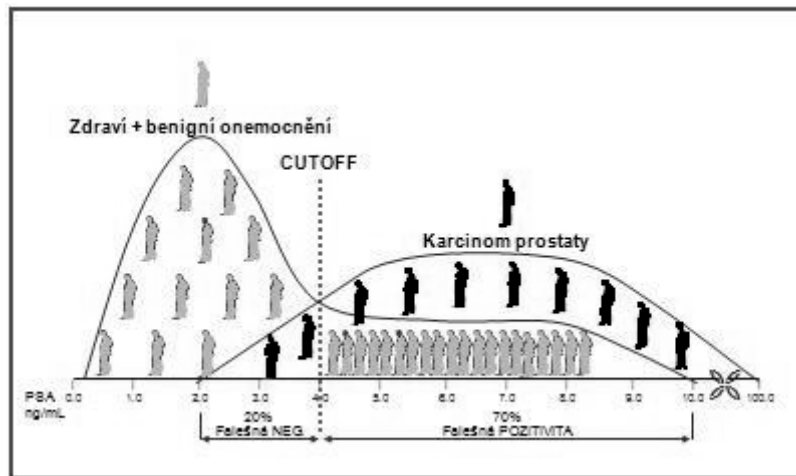
3. Existuje jednoduchý, bezpečný, spolehlivý a ověřený screeningový test

Každý screeningový test v praxi naráží na nemožnost vyhovět požadavkům na vysokou senzitivitu a vysokou specificitu. Vždy je nutné zvolit pokud možno optimální kompromis, kdy na jedné straně pozornosti unikne jen minimální část nemocných, na druhé straně bude jen minimum zdravých nuceno podstoupit další vyšetření. Obrázek 3-1 a 3-2 ilustrují vlastnosti ideálního screeningového testu a situaci reálnou.

Obrázek 3-1 Situace v případě ideálního screeningového testu (převzato z 33)



Obrázek 3-2 Situace v případě reálného screeningového testu (převzato z 33)



V případě PSA jakožto nejvhodnějšího kandidáta je situace obzvláště složitá. Přes skutečnost, že přinejmenším čtvrtina karcinomů roste bez elevace PSA, není ani tak problém v senzitivitě testu, která může být snadno zvýšena snížením hraniční hodnoty ze současných 4 ng/ml, ale především v nízké specificitě a s ní související nízkou pozitivní prediktivní hodnotou. Obecně lze tyto vlastnosti zlepšit kombinací testu s jinými nenáročnými vyšetřeními, avšak v případě KP nemá DRE dostatečnou senzitivitu (kolem 50-60 %) a specificitu – mimo zcela zřejmé případy – nijak nezvýší a o tzv. od PSA odvozených parametrech se nám nedostává validních údajů, které by vnesly jasno do doposud nejednoznačných závěrů.

Oproti všem ostatním screeningovým programům musíme navíc v tomto případě počítat ještě s jedním výrazným handicapem: ani pokud screening splní svůj úkol a úspěšně odhalí karcinom v preklinickém stádiu, který je v dalších krocích potvrzen a správně zaléčen, nemusí to znamenat automaticky přínos ve smyslu prodloužení pacientova života (viz Tabulka 3-1 a 3-2). Čísla z ERSPC uvádějí, že pouze jeden muž ze zhruba padesáti léčených by na karcinom skutečně zemřel (viz dále). (26) Tento fakt představuje hlavní argument proti zavedení plošného screenování a snaze detekovat co nejvíce asymptomatických karcinomů.

4. Následující diagnostický postup je jasně daný a diagnózu spolehlivě potvrdí či vyvrátí

Diagnostice karcinomu prostaty byla věnována samostatné kapitola. Současné diagnostické metody lze považovat vesměs za spolehlivé. Jejich dalším vývojem, či spíše získáním hlubších znalostí o významu jednotlivých, zejména speciálních postupů, bude možné lépe zhodnotit vlastnosti karcinomu a jeho prognózu. Toto je předpokladem pro zefektivnění screeningového programu s ohledem na redukci nákladných a leckdy mutilujících terapeutických intervencí.

5. Máme k dispozici efektivní terapii

Rovněž o jednotlivých terapeutických možnostech bylo již v krátkosti pojednáno. Za velmi úspěšnou lze označit zejména terapii klinicky lokalizovaných karcinomů. Možnosti ovlivnit pokročilá stádia jsou do značné míry omezené, nicméně v kontextu paliativní péče je onemocnění rovněž relativně dobře zvládnutelné.

Dosažený terapeutický standard tedy umožňuje zabývat se mnohem větší výzvou: redukce počtu zbytných zákroků, a to jak za účelem nezvyšování nákladů na péči, tak za účelem zachování kvality života nemocného.

6. V souladu s principy medicíny založené na důkazech je jasně dáno, komu a jaká je určena léčba

O indikačních kritériích jednotlivých typů léčby bylo rovněž ve stručnosti již pojednáno. Tato kapitola se bude zabývat velmi aktuální otázkou aplikování strategie přísného dohledu na pacienty s lokalizovaným onemocněním.

Z předchozího textu vyplývá, že příliš efektivní odhalování preklinických stádií onemocnění povede u velké části postižených ke zbytečné zátěži diagnostickými a terapeutickými intervencemi, aniž by to zlepšilo jejich prognózu. Odhaduje se, že z mužů léčených pro „low-risk“ karcinom, u kterých by jako metoda volby přicházela v úvahu AS, jich ve Spojených státech více než

polovina léčbu podstupuje zbytečně. Ovšem ani u karcinomů spadajících do kategorie „high-risk“ nemusí jediné správné řešení představovat iniciační radikální léčba. Jako příklad poslouží již zmíněná studie, ve které randomizace 695 pacientů s klinicky zjištěným karcinomem, včetně 35 případů s GS 8-10, do skupiny léčené RP a skupiny léčené sledováním bez dalších potenciálně kurativních postupů (klasické WW) prokázala v této skupině úmrtnost na KP 8,9 % (31 z 348) při průměrné délce sledování 6,2 roku. Na jeden vyléčený karcinom tedy připadlo ve skupině s RP 17 karcinomů léčených zbytečně. (24) Část pacientů s high-grade tumorem by tedy byla vhodnými subjekty pro přísný dohled. Navíc se podle recentních dat pozoruje tzv. *fenomén Willa Rogerse*, který v této souvislosti vyjadřuje tendenci k aplikování vyššího stupně GS, aniž by se odpovídajícím způsobem změnila prognóza. (9)

Klíčovou otázkou proto zůstává, jak odlišit pacienty s indolentní formou karcinomu, pro které by byla strategie přísného dohledu přínosem. V návaznosti je potom nezbytné stanovit jednoznačná kritéria pro zahájení aktivní léčby.

Strategie přísného dohledu – výběr pacientů

Jelikož strategie přísného dohledu předpokládá potenciálně kurativní intervenci v případě progresu karcinomu, jsou základní indikační kritéria shodná s těmi pro RP (viz kapitola 2.7.1). Není tedy primárně určena pro pacienty se zvýšeným anesteziologickým rizikem ($ASA \leq 2$). Dalším v praxi zohledňovaným ukazatelem je věk. Většina center přistupuje k RP u pacientů ne starších 75 let s očekávanou délkou života nejméně 10 let. Pacienti se závažnějšími komorbiditami či vyššího věku jsou tedy vhodní spíše pro WW.

Cílem je rovněž, například za využití Partinových tabulek, identifikovat a vyřadit ty pacienty, u nichž ani RP z důvodu extraprostatické invaze pravděpodobně nebude znamenat potenciálně kurativní zákrok.

Specifický problém představuje potřeba odhadnout riziko a rychlost potenciální progresu. V různých studiích jsou jako prediktory užívány různé proměnné, vycházející zejména z biochemických a histopatologických nálezů. Za ty s největší výpovědní hodnotou se považují především GS (příp. histologický

grade). Ještě přijatelnou se zdá být hodnota $GS < 7$. (24) GS stanovené z biopsie však není vždy ve shodě s nálezem po RP. V jedné studii se nález z biopsie $GS < 7$ shodoval s nálezem po RP pouze v 54,8 % případů; $GS 7$ bylo nalezeno v 40,9 % a $GS > 7$ v 4,7 % případů. (24) Přesnější informace přináší komplexní vyhodnocení bioptického vzorku, kdy sledujeme celou řadu parametrů: počet pozitivních vzorků, délka postižení jednotlivých vzorků nebo podíl invaze z celkové délky všech vzorků v procentech a přítomnost perineurálního šíření.

Mezi biochemické markery rizika patří především iniciální hladina PSA, dále iniciální hodnoty f/t PSA, PSAD, PSADT a PSAV. Různé studie přinášejí poněkud rozdílné závěry o váze jednotlivých parametrů. Nicméně zejména PSADT, méně PSAD a f/t PSA se ukázaly jako vhodné prediktory progresu. Naopak s iniciální PSAV byla prokázána nízká korelace. (24) Do budoucna se počítá i s možností molekulární typizace karcinomů. (9)

Více proměnných bere v úvahu postup navržený Schröderem (24). Vychází z analýzy množství studií zkoumajících právě vliv jednotlivých proměnných na míru úspěšnosti RP a rizika progresu. Podle této práce jsou kritérii pro zařazení pacienta do režimu přísného dohledu $GS < 7$ v kombinaci s $PSAD < 0,1$ ng/ml/mg a jeden pozitivní vzorek při biopsii a délka < 3 mm, 30 % postižení v tomto vzorku nebo invazí < 20 % z celkové délky všech vzorků. Přítomnost perineurální invaze je spojena s vysokým rizikem (až 93 %) extrakapsulárního šířením a biochemickou progresí po radikálním zákroku.

Strategie přísného dohledu – sledování

Klinickou progresi onemocnění lze diagnostikovat na základě zvýšení T, vzestupu GS při rebiopsii, vzestupu sérového kreatininu a na základě komplikací spojených s růstem karcinomu. Interval mezi kontrolami 3-6 měsíců lze považovat za bezpečný. Vyšší frekvence návštěv na počátku (každé 3 měsíce první 1-2 roky) sledování umožňuje nashromáždit množství dat o bazálních hladinách PSA u konkrétního pacienta a z nich odvodit doplňující parametry. Většina autorů se shoduje, že za citlivý ukazatel progresu lze považovat především PSADT. Nízkou korelací v některých studiích vykazovala PSAV a f/t PSA.

Vyšetření per rectum je standardní součástí sledovacího protokolu s cílem zjištění progresu původně stanoveného stádia T.

Případnou histologickou progresi mají zachytit opakované biopsie, podle různých autorů v intervalu 6, 12 či 18 měsíců. Mimo tyto intervaly představuje jasnou indikaci biopsie podezření na progresi.

Scintigrafie skeletu se provádí na základě klinické indikace nebo při vzestupu PSA na 15 ng/ml a více. Pozitivní nález lze při hodnotách PSA 20-50 ng/ml očekávat v 8 % případů, při PSA > 50 ng/ml v 16 %.

Strategie přísného dohledu – indikace k aktivní léčbě

Indikací k léčbě je suspektní progresie karcinomu. Způsob, jak tuto progresi včas identifikovat je předmětem intenzivního zkoumání. Jako vhodný ukazatel se dle většiny autorů jeví PSADT. Limitujícím faktorem pro toto tvrzení je ovšem nedostatek validních údajů, které by umožnily stanovit normální rychlost zdvojení, ať už pro zdravé muže, či pro muže v režimu WW bez progresie onemocnění. V současnosti je výpovědní hodnota PSADT prověřována zejména v souvislosti s rizikem biochemického selhání po RP, nicméně některé práce se již zaměřují i na režim WW, přičemž tyto výsledky lze zohlednit i při AS. Výsledkem je zjištění, že při PSADT > 15 měsíců nebylo ani po 16 letech dosaženo mediánu délky přežití specifického pro KP. (25) Nicméně údaje o PSADT jsou stále nesmírně různorodé, u zdravých 40letých mužů se uvádí např. 54 ± 30 let. (24) K těmto úskalím je navíc třeba přičíst fakt, že existuje podíl nádorů (až 25 %), jejichž progresie není spojena se vzestupem PSA. (29)

Velká váha v rozhodovacím algoritmu by měla být přikládána také přání pacienta. Vyčkávání a nejistota při pomalému nárůstu hladin PSA může být pro jednoho pacienta natolik stresující, že volí raději radikální přístup, pro jiného jsou naopak nepřijatelná rizika RP s ohledem na snížení kvalitu života (impotence, inkontinence). Spolurozhodování pacienta však má své místo nejen v režimu přísného dohledu, ale mělo by se uplatňovat v průběhu celého procesu PSA screeningu a jeho konsekvencí.

Přehledné zobrazení návrhu postupu při strategii přísného dohledu nabízí Tabulka 3-3.

Tabulka 3-3 Návrh postupu při strategii přísného dohledu (24)

Kritéria výběru pacientů
<ul style="list-style-type: none"> • věk < 75 let, očekávaná délka života > 10 let • dobré celkové zdraví (ASA ≤ 2, Charlsonovo skóre ≤ 1) • T1a, T1c nebo T2a • PSA < 5 -8 ng/ml (a/nebo PSAD < 0,1 a/nebo f/t PSA ≥ 19%) • žádost pacienta (s ohledem na kvalitu života), příslušné vyšší riziko po řádném poučení • max. jeden vzorek pozitivní pro karcinom s < 30 % podílem karcinomu ve vzorku
Doporučené sledování
<ul style="list-style-type: none"> • první 2 roky každé 3 měsíce, poté 3 - 6 měsíců • vyš. per rectum (vyloučení progresse T) • PSA a PSADT, kreatinin • TRUS každoročně nebo při podezření, příp. s biopsií • každých 12 - 18 měsíců (progrese grade?) • možnost: biopsie po 3 měsících
Podmínky pro zahájení léčby
<ul style="list-style-type: none"> • přání pacienta • lokální progresse T (zjištěná per rectum nebo pomocí TRUS) • PSADT < 2 roky • Progrese grade v biopsii (zvýšení GS o ≥ 2 nebo Gleasonův grade 4) • jakákoli kombinace bodů 2 – 4

7. Existují důkazy o příznivém vlivu screeningu na morbiditu a mortalitu, získané v randomizovaných klinických studiích

Pokles mortality v důsledku screeningu je klíčovou otázkou, jejíž zodpovězení, má-li být postupováno v souladu s principy medicíny založené na důkazech, musí nutně předcházet jakýmkoli úvahám o aplikování plošného testování.

V uplynulých více než deseti letech na obou stranách Atlantiku probíhaly a stále ještě probíhají dvě prospektivní randomizované studie, svým rozsahem zcela ojedinělé. Ve Spojených státech jde o *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian*

Cancer Screening Trial (PLCO), přesněji řečeno o její část zabývající se karcinomem prostaty, v Evropě potom o nadnárodní *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC). Jedním z mnoha cílů těchto studií je zhodnotit vliv organizovaného screeningu KP na mortalitu na toto onemocnění. Přes několik dílčích závěrů průběžně zveřejněných, lze teprve výsledky publikované v březnu 2009 považovat za data s dostatečnou výpovědní hodnotou. Mimo tyto dva projekty jsou do té doby známé pouze studie regionálního charakteru, ve svých závěrech si nezdíka odporující. Na tomto místě bude o těchto stručně pojednáno, následovat bude zevrubný popis metodiky a výsledků ERSPC a PLCO včetně diskuse, svým rozsahem odpovídající významu obou studií.

Z dřívějších pozorování stojí za zmínku především americká studie srovnávající specifickou mortalitu v populaci z okolí Seattlu, kde je ke screeningu přistupováno velmi aktivně, stejně jako k následné agresivní terapii, a u populace státu Connecticut, kde je naopak intenzita PSA testování až pětikrát nižší. Překvapivě však mezi těmito oblastmi není signifikantní rozdíl v mortalitě na KP.

Odlišné závěry přinesla randomizovaná studie z Quebecu, kde kohorta, u které byl prováděn screening, vykazovala oproti netestované kontrole 69% pokles mortality na KP. Tato studie však byla kritizována pro metodologické nedostatky, mimo jiné z důvodu nízké compliance mužů (23%), jimž byl screening nabídnut. Závěry byly posléze vyvozeny pro skupinu, která testování skutečně podstoupila (screening received), nikoli tedy v rozsahu celé skupiny zamýšlené pro testování (intention-to-screen).

V Rakousku byl pozorován 33% pokles mortality na KP v Tyrolsku, kde je oproti zbytku země populace extenzivně testována. Rakouský příklad tedy může sloužit jako model plošného screeningu. Oponenti však namítají, že pokles mortality se zde objevil příliš brzy, než aby jej bylo možné přisuzovat důsledkům screeningu. (9,13)

Dalším příspěvkem k diskuzi může být situace ve Spojených státech, kde se PSA jakožto nástroj časně detekce začal používat roku 1988 a od roku 1992 lze pozorovat každoroční pokles mortality na KP nejméně o 4 %.

ERSPC (26)

ERSPC se rozběhla počátkem 90. let s cílem přinést jednoznačné důkazy o příznivém vlivu plošného PSA testování na mortalitu specifickou pro karcinom.

Studie byla designována jako randomizovaná a kontrolovaná, probíhající odděleně v celkem 7 Evropských zemích (Holandsko, Belgie, Švýcarsko, Itálie, Španělsko, Švédsko, Finsko). Celkem 182 160 dobrovolníků ve věku 50 – 74 let, z toho 162 387 ve skupině 55 – 69 let⁶, která především byla předmětem studie, bylo rozřazeno do dvou skupin. Skupina, které byl screening nabízen, čítala 82 816 (72 890) mužů, kontrolní skupina, u které screening prováděn být neměl, 99 184 (89 353). Screening byl v 6 centrech prováděn v intervalu 4 let (celkem 87 % mužů), ve Švédsku v intervalu 2 let. Čtyřletý interval byl zvolen s ohledem na průměrný lead time 5-10 let. Muži byli testováni, dokud nedosáhli určitého věku (většinou 69 let).

Původní protokol obsahoval i rutinní vyšetřování per rectum, od kterého bylo později upuštěno pro evidentně zanedbatelný přínos. V některých centrech bylo nadále prováděno v případě hraničních hodnot PSA. Za cut-off hodnotu byla většinou přijata hladina PSA 3,0 ng/ml, znamenající indikaci k biopsii. V centrech, kde byla přijata vyšší cut-off hodnota (4,0 ng/ml), o biopsii v případě hodnot PSA v rozmezí 3,0 – 3,9 ng/ml rozhodovala pozitivita doplňujících testů – DRE, později f/t PSA $\leq 0,16$, případně TRUS.

Klasická sextantová biopsie řízená ultrazvukem byla od roku 1996 v souladu s přijímanými doporučeními modifikována ve smyslu lateralizované sextantové biopsie.

Způsob terapie byl volen v souladu s aktuálními doporučeními platnými v jednotlivých zemích, pro obě skupiny se s přihlédnutím k různým stádiím nemoci shodovala. Mortalita byla nezávislými odborníky hodnocena v následujících kategoriích: (I) úmrtí na KP, (II) úmrtí jako komplikace screeningu, (III) úmrtí s KP jakožto pravděpodobnou či možnou příčinou a (IV) úmrtí z jiných příčin. Zpracovávány byly údaje z prvních dvou kategorií a z kategorie s KP jakožto pravděpodobnou příčinou.

⁶ Průměrný věk mužů v době randomizace byl 60,8 let (59,6 – 63,0).

Celková compliance sledované skupiny byla 82 %, kontaminace, tedy PSA vyšetření u kontrolní skupiny mimo protokol studie, se odhaduje na 20 %. Bylo provedeno 126 462 PSA testů, tedy v průměru 2,1 na každého dobrovolníka. 82,2 % mužů ze sledované skupiny podstoupilo alespoň jedno vyšetření PSA. 16,2 % testů bylo pozitivních, s následnou biopsií souhlasilo 85,8 % mužů z těch, kterým byla doporučena. 75,9 % (13 308) bioptických nálezů bylo negativních, tj. tolik PSA testů získalo atribut falešně pozitivních. Pozitivní prediktivní hodnota PSA screeningu tedy činila 24,1 %.

Ve sledované skupině bylo detekováno 5590 karcinomů prostaty, ve skupině kontrolní 4307, což odpovídá kumulativnímu riziku 8,2 a 4,8 % (absolutní rozdíl v incidenci 34 případů/1000 mužů). Karcinomy zachycené ve sledované skupině byly v signifikantním počtu případů v nižším stádiu progresu. Jako GS \leq 6 zde bylo klasifikováno 72,2 % karcinomů oproti 54,8 % případů v kontrolní skupině. Pro GS \geq 7 činil podíl 27,8 %, respektive 45,2 %. Rozdíl v počtu případů s pozitivní scintigrafií skeletu představoval 41 % (0,23 vs. 0,39 na 1000 osoboroků).

Po cca 9 letech sledování (medián 8,8 a 9,0 let pro sledovanou, respektive kontrolní skupinu) bylo zaznamenáno 214 úmrtí na KP (podle kritérií popsaných výše) ve sledované skupině a 326 v kontrolní. Rozdíl v mortalitě se začal projevovat až mezi 7. a 8. rokem sledování.

Z intention-to-screen analýzy vyplývá, že absolutní rozdíl v úmrtnosti na KP mezi oběma skupinami činí 0,71 případů na 1000 mužů. Tedy aby se zabránilo jednomu úmrtí na KP, je třeba v rámci screeningu vyšetřit 1410 mužů (v průměru 1,7 krát v průběhu 9 let) a 48 mužů léčit ($1410 \times 34/1000$; kde zlomek udává absolutní rozdíl v incidenci mezi oběma skupinami). Výsledky z jednotlivých center se významně nelišily. V populaci 50 – 54 let nebyl pozorován pokles mortality (minimální počet událostí – 6 vs. 4 úmrtí). Nedošlo k žádnému úmrtí v důsledku komplikací screeningu či biopsie.

Závěr z ERSPC tedy zní, že PSA screening v intervalu 4 roky s cut-off hodnotou 3,0 ng/ml vede k absolutnímu poklesu mortality na KP o 7 úmrtí na 10

000 mužů, což, vyjádřeno relativně, odpovídá 20 % poklesu⁷, při průměrné době sledování 8,8 roku. Tento pokles mortality byl prokázán pouze ve skupině 55 – 69 let. Jinými slovy, k zabránění jednomu úmrtí na KP je třeba nabídnout screening 1410 mužům (při předpokládané 80% compliance jich 1068 vyšetření podstoupí) a 48 mužů léčit. Předpokládaný počet jedinců, které je třeba v rámci screeningu vyšetřit, se tedy významně neliší od obdobných odhadů týkajících se testu na okultní krvácení či preventivní mamografie. Tyto programy jsou však v mnohem menší míře zatíženy negativními dopady ve smyslu „předdiagnostikování“ a nadměrného léčení (overdiagnosis a overtreatment). Na základě ERSPC se odhaduje, že plných 50 % screeningem zjištěných karcinomů by bylo možné do kategorie overdiagnosis zařadit⁸, tj. že by se nestaly faktorem limitujícím délku přežití postiženého. Před zavedením plošného screeningu je tedy nezbytné zaměřit pozornost právě na ovlivnění kvality života. Nedílnou součástí rozhodování by měla být rovněž analýza nákladů a efektivity.

PLCO (4)

Projekt byl spuštěn roku 1993 v 10 centrech Spojených států. Deklarovaným záměrem bylo především přinést jasné důkazy o příznivém vlivu plošného screeningu na mortalitu na daná nádorová onemocnění. V případě karcinomu prostaty je cílem zhodnocení přínosu pravidelného PSA testování a DRE. Kromě toho jsou v popředí zájmu také incidence karcinomu s ohledem na stádia onemocnění, rizika a komplikace související s diagnostikou a léčbou, od nich odvozená otázka kvality života a v neposlední řadě ekonomické aspekty masového screeningu.

Ve Spojených státech se od roku 1988 PSA testování jakožto nástroj časně detekce karcinomu velmi rozšířilo. Uvádí se, že jej podstupuje většina mužů starších 50 let. (6) Soustavný roční pokles mortality na toto onemocnění o 4 %, pozorovaný od roku 1992, je připisován právě takto aktivnímu přístupu. Přesto se

⁷ Relativní pokles rizika však vzhledem k rozdílným přístupům při náboru dobrovolníků nelze interpretovat ani jako pokles populačního rizika, ani jako pokles rizika individuálního, jde spíše o jakousi průměrnou hodnotu obou.

⁸ Definováno jako podíl mužů s diagnostikovaným karcinomem prostaty, který zůstane do konce jejich života němý.

jednotlivé odborné společnosti v názoru na vhodnost rutinního provádění screeningu liší⁹.

Soubor dobrovolníků v části zabývajících se KP čítal 76 693 mužů ve věku 55 – 74 let. Ti byli randomizováni do dvou skupin – sledované bylo v ročním intervalu po dobu 6 let nabízeno vyšetření PSA a po dobu 4 let DRE, kontrolní byla sledována jen v rámci běžných preventivních prohlídek a standardní péče. Četnost screeningových vyšetření PSA v kontrolní skupině – kontaminace – tedy do jisté míry odrážela aktuální přístup odborné i laické veřejnosti k provádění tohoto testu jakožto nástroje prevence. Míra kontaminace dosáhla v 6. roce sledování 52 % pro PSA a 46 % pro DRE. Mimo to byla kontrolní skupina před zahájením sledování dotazována na osobní zkušenost s PSA screeningem. 89 % mužů uvedlo ne více než jeden PSA test v posledních třech letech, z toho 33 % právě jeden, 9,8 % subjektů se testu podrobilo opakovaně. Za cut-off hodnotu byly stanoveny 4 ng/ml.

Původní design studie předpokládal zveřejnění výsledků po 13 letech sledování, dosažených u každého z mužů, nicméně, dohlížející na průběh studie a vyhodnocující průběžná data, doporučily výsledky zveřejnit (2008). Důvodem byl nedostatek důkazů, že screening mortalitu snižuje, náznaky, že pravděpodobně spíše škodí, a v neposlední řadě snaha umožnit lékařům tyto poznatky promítnout do rozhodovacího procesu v běžné klinické praxi. Publikované výsledky tedy odpovídají nálezům po 7 letech sledování pro všechny dobrovolníky, pro část z nich (67 %) i po 10 letech. (Zároveň však bylo doporučeno ve studii pokračovat, dokud délka sledování skutečně nedosáhne 13 let u všech dobrovolníků.) Za 7 let bylo ve sledované skupině diagnostikováno 2820 karcinomů prostaty, v kontrolní 2322 (RR 1,22; 95% interval spolehlivosti; 1,16 – 1,29), za 10 let 3452 vs. 2974 (RR 1,17; 95% interval spolehlivosti; 1,11 – 1,22). Naprostá většina karcinomů odpovídala stádiu II. Stádia III či IV byla přítomna u 122 mužů ze sledované skupiny a u 135 z kontrolní. Mikroskopicky šlo nejčastěji o adenokarcinom, ve

⁹ Kupříkladu American Urological Association a American Cancer Society doporučují mužům od 50 let věku v ročním intervalu screening nabízet, National Comprehensive Cancer Network doporučuje vzít nejprve v úvahu riziko karcinomu pro konkrétního muže, jehož kalkulace se opírá o rodinnou anamnézu, rasu a věk, U.S. Preventive Services Task Force se vyjadřuje proti provádění screeningu u mužů starších 75 let a u mužů s očekávanou délkou života kratší než 10 let, pro mladší věkové kategorie připouští možný nepříznivý poměr zisk-riziko a jednoznačnému doporučení se vyhýbá.

více než 50 % s GS 5-6. Nepříznivé GS 8-10 se častěji nacházelo u kontrolní skupiny: 341 případů vs. 289.

Ve sledované skupině bylo po 7 letech sledování zaznamenáno 50 úmrtí na KP, v kontrolní 44 (RR 1,13; 95% interval spolehlivosti; 0,75 – 1,70). Po deseti letech počet vzrostl na 92, resp. 82 (RR 1,11; 95% interval spolehlivosti; 0,83 – 1,50). Medián doby sledování pacientů s karcinomem činila pro sledovanou skupinu 6,3 roku a 5,2 pro kontrolní.

Výsledky prostatické sekce PLCO tedy nejsou zcela v souladu se závěry ERSPC. Při zvýšeném záchytu karcinomu ve sledované skupině (22% nárůst počtu případů v 7. roce sledování) se nepodařilo prokázat signifikantní pokles mortality (RR 1,13; 95% interval spolehlivosti; 0,75 – 1,70). Nicméně vzhledem k relativně širokému intervalu spolehlivosti lze výsledky s určitou pravděpodobností interpretovat i jako 25 % pokles či 70 % vzestup mortality, v 10. roce sledování 17 % pokles či 50 % vzestup. Dolní mez intervalu je tedy ve shodě se závěry ERSPC. Je nutné rovněž zohledňovat absolutní počty úmrtí na karcinom (540 vs. 174), dané rozdíly ve velikosti obou souborů. (6) Opominout nelze ani faktický nárůst v úspěšnosti terapie, a to nejen časných stádií, ale i pokročilých, kde i prodloužení života s neléčitelným karcinomem může způsobit, že statistika počítá s jiným onemocněním jakožto příčinou smrti. Jednoznačně pozitivně lze v PLCO hodnotit nižší zastoupení karcinomů s GS 8-10 ve sledované skupině (341 vs. 289).

Jedním z důvodů odlišných závěrů obou studií může být stanovení různého prahu pro hladinu PSA. Cut-off hodnota PSA 4,0 ng/ml jakožto indikace k biopsii nemusí být efektivní. Bylo prokázáno, že karcinomy detekované při PSA < 4,0 ng/ml mají příznivou prognózu. Úměrně zvýšení senzitivity a snížení specifity však roste riziko nadměrného léčení.

Dalším důvodem může být menší rozdíl mezi oběma kohortami u PLCO daný vysokou mírou kontaminace kontrolní skupiny (20 %) spolu se skutečností, že zhruba 44 % mužů z každé skupiny podstoupilo do 3 let před zahájením studie jedno či více vyšetření PSA. To mohlo mít za následek eliminaci některých případů s detekovatelným karcinomem, zejména z řad mužů uvědomělých ve

smyslu péče o zdraví, což částečně ovlivnilo validitu randomizace (selection bias). Nehledě na příslušnost k jedné či druhé kohortě byla skutečně pozorována o 25 % nižší mortalita ve skupině mužů, kteří byli před zařazením do studie opakovaně testováni na PSA. Nepoměr v rozdílu intenzity screeningu mezi kontrolní a sledovanou skupinou, jakého bylo v obou studiích dosaženo, vede zároveň k nepoměru v počtu předdiagnostikovaných případů – 23 % v PLCO vs. 70 % v ERSPC. (6)

V tuto chvíli je možné pouze spekulovat, zda by delší sledování přineslo signifikantní rozdíl v mortalitě mezi oběma skupinami. Vzhledem k délce přirozeného průběhu karcinomu to předpokládat lze; průměrný lead time pozorovaný v rámci ERSCP činil 12,3 roku ve věku 55 let a 6 let ve věku 75 let, s odhadovanou mírou „předdiagnostikování“ 27 %, resp. 56 %.

8. Celý proces od screeningu přes další diagnostické postupy až po terapeutickou intervenci je klinicky, ekonomicky a eticky přijatelný

Prostředkem k posouzení klinické přijatelnosti procesu od počátku do jeho konce jsou nejspíše informace o charakteru a četnosti komplikací, s nimiž je každý dílčí krok spojen.

Stanovení hladiny PSA z periferní krve se z pohledu pacienta v ničem neliší od jakéhokoli jiného krevního testu. Snad jen nutnost opakovaného dostavování se k odběrům, ať už v ročních či delších intervalech, případně kratších v režimu AS, může být některými pacienty vnímána jako obtěžující. Obdobně lze hodnotit DRE, nicméně v tomto případě je ochota podrobovat se opakovaně tomuto vyšetření ještě nižší. Snad jen pro úplnost, následujícím způsobem rizika screeningu vyčíslila PLCO:

Rizika spojená PSA test a DRE byla shledána jako nízká. Šlo vesměs o epizody mírného krvácení a bolest v případě DRE s četností 0,3 na 10 000 vyšetření a o pocity slabosti či závratě až omdlení, podlitiny a hematom v případě odběru krve na PSA s četností 26,2 na 10 000 testů.

Závažnějšími a častějšími komplikacemi může být provázena biopsie (a to s četností 68 na 10 000 pozitivních screeningových testů podle PLCO). Jelikož použití lokálního anestetika, ať už ve smyslu intraprostatické, či periprostatické svodné analgezie, není jednoznačně zakotveno v oficiálních doporučeních, je většinou pacientů zákrok vnímám jako středně nepříjemný až bolestivý (až 90 % pacientů) a část pacientů by analgezii či anestezii dalo přednost (až 20 %). (12) Jako intenzivní bolest popisovalo 5 % mužů. Často zjišťovanou komplikací je také krvácení z rekta a hematurie, které nejčastěji přetrvávalo po 2 dny od zákroku (přibližně 60, resp. 70 % pacientů), ale u části pacientů i déle (kolem 10, resp. 30 %). Z těchto pacientů však pouze čtvrtina považovala krvácení za znatelně obtěžující. Méně často se popisuje hematospermie. Infekční komplikace mají většinou charakter krátkodobého zvýšení teploty, vzácněji vznikne potřeba antibiotické terapie.

Dlužno dodat, že bolestivost i frekvence komplikací jsou úměrné počtu odebíraných vzorků. Při jejich vyšším počtu (více než 10-12) by měla být standardně užita nějaká forma lokální anestezie.

Větší váhu než uvedený výčet možných komplikací má nicméně zjištění, že nejméně 80 % mužů by bylo ochotno podstoupit biopsii opakovaně. (18,22,23)

O negativních důsledcích různých terapeutických postupů pojednává kapitola 2.7.

Z podstaty screeningu vyplývá, že samotný test má být vyšetřením nenákladným. V případě stanovení hladiny PSA toto tvrzení platí, nicméně navazující procedury již mohou být značně finančně náročné. Namísto je opět připomenutí neopodstatněnosti těchto výdajů v určitých případech.

Obecně lze ekonomickou náročnost diagnostických a terapeutických procedur hodnotit několikerým způsobem. Nejjednodušší metodu představuje prostá analýza nákladů (*cost description*), která v populačním měřítku vyčíslí celkové náklady na diagnostiku a léčbu nemocných s KP. Větší výpovědní hodnotu má *cost-effectiveness analýza*, která vztahuje celkové náklady k různě zvoleným ukazatelům, jako například počet potenciálně vyléčitelných onemocnění či počet získaných let života. Jak ukazují data ze Spojených států, náklady na

screening, v jehož důsledku se získá jeden rok života, výrazným způsobem stoupají s rostoucím věkem. Ve věkové skupině 50 – 59 let činí tyto náklady přibližně 12 500 USD, v kategorii 60 – 69 zhruba 17 800 USD a v kategorii nad 70 let už 70 000 USD (studie z r. 1997). Toto zjištění hovoří proti screeningu v nejstarší věkové skupině. Nicméně i u mladších mužů lze plošným screeningem získat v průměru pouze několik týdnů života. (14)

Ještě citlivější zhodnocení přínosu screeningu umožňuje *cost-utility analýza*, vyčísľující získané roky s ohledem na kvalitu života (*QALY – Quality-Adjusted Life Years*). Závěry z dostupných studií se však zásadním způsobem liší. Na jedné straně jsou k dispozici optimistické odhady, kdy náklady na detekci KP prostřednictvím každoročního PSA testování a jeho léčbu zajišťující získání jednoho QALY činí 68,32 USD (rok 2007), při průměrném zisku 17,5 QALY, na straně druhé byly publikovány studie, které screeningový program hodnotí jako jednoznačně neefektivní až nevhodný. Podle těchto prací vede plošný screening ve skupině 50-70letých (v porovnání s populací mimo program časně detekce) k zisku v průměru pouze 1-2 dnů života, s celkovými náklady v rozmezí zhruba 113 000 – 730 000 USD za jeden získaný rok (po zohlednění dlouhodobých komplikací). Z pohledu QALY je zde dokonce uváděna průměrná ztráta 3–13 dnů, za což nese vinu právě vysoké procento komplikací, především impotence a inkontinence. Cena za jeden QALY u 50letých mužů je v této studii odhadována na 42 000 USD (rok 1994), a to při předpokladu vysoké úspěšnosti PR. Na základě těchto dat byl tedy dopad screeningu hodnocen negativně – minimální přínos z pohledu zdraví za velmi vysokou cenu. (14)

Snížení nákladů by se dalo docílit stratifikací mužské populace na základě rozdílné bazální hladiny plasmatického PSA. Takto by se vyčlenila skupina mužů, kteří by vyšetření podstupovali v intervalech delších než ročních. Analýzy ukázaly, že za nejefektivnější strategii lze považovat dvouletý interval u mužů s iniciačními hladinami PSA $\leq 3,0$ ng/ml.

Poslední možností evaluace efektivity screeningu je *cost-benefit analýza*, založená na principu *willingness to pay* (WTP) odhadů. Metodologicky jde o náročný přístup, ve svých závěrech navíc značně odlišný napříč různými, ekonomicky různě vyspělými populacemi, kdy se zjišťuje, na kolik si respondenti

– vyjádřeno nominální hodnotou - cení přínosu, který pro ně program a jeho výsledky mohou mít. Tato metoda hodnocení je stále ještě ve stádiu vývoje či ověřování, proto dosud nemáme dostatečně validní výsledky získané na dostatečně velkém souboru. Nicméně studie z Japonska ukazuje, že, viděno optikou WTP, je přínos pravidelného PSA testování srovnatelný s přínosem mammografického screeningu (18,90 USD ve skupině mužů 50 – 59 let, resp. 12,89 USD u žen ve věku 50 – 59 let). (14)

9. Celkový přínos screeningového programu převyšuje psychickou a fyzickou zátěž s procesem spjatou

Je to především pacient, komu přísluší na tuto otázku odpovídat. Tabulka 3-4 uvádí některé objektivně-medicínské závěry, ke kterým lze po přečtení předchozího textu dojít, avšak tím nejdůležitějším hodnotícím kritériem bude právě pacientova individuální vnímavost a tolerance.

Tabulka 3-4 Potenciální příznivé a nepříznivé důsledky plošného screeningu karcinomu prostaty (9)

Příznivé	Nepříznivé
<ul style="list-style-type: none"> • <i>prodloužení délky života</i> • <i>snížení mortality na KP</i> • <i>snížení počtu biopsií prováděných mimo screeningový program</i> • <i>prevence progresu nemoci do pokročilejších stádií</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>nutnost pravidelného docházení a opakovaného testování</i> • <i>neopodstatněné biopsie jako důsledek falešně pozitivních výsledků</i> • <i>navýšení počtu operačních a radioterapeutických výkonů</i> • <i>falešně negativní výsledky - falešné ujištění pacienta</i>

Závěr

V době rostoucího významu KP jsou snahy zavést plošný screening zcela přirozené a opodstatněné. Přesto existuje celá řada argumentů zpochybňujících jeho skutečný přínos a současná situace je taková, že byť doporučován drtivou většinou evropských a amerických urologických, případně onkologických, společností, neexistuje země, kde by bylo preventivní vyšetření PSA na celostátní úrovni systematicky prováděno, a stalo se tak součástí zdravotnické politiky, podobně jako mammografie či testy na okultní krvácení. Různé prameny se poněkud liší ve svých závěrech, a to i v tak zásadní otázce, jakou je vliv plošného screeningu na mortalitu na toto onemocnění. Tento rozpor dokládají i výsledky dvou rozsáhlých studií - ERSPC a PLCO, kdy prvně jmenovaná, evropská, pokles mortality potvrzuje, druhá, americká, jej spíše vyvrací. I tak lze po zvážení závěrů a rozdílů v designu těchto dvou recentních prací a z prací předchozích konstatovat spíše příznivý efekt screeningu na mortalitu (viz příslušná stať kapitoly 3). Tím je splněn první nezbytný předpoklad.

Jak vyplývá z textu práce, ideálnímu nástroji pro časnou detekci KP má nejbližší stanovení sérové koncentrace PSA. Společným rysem všech screeningových testů je neschopnost zcela vyhovět požadavkům na vysokou senzitivitu a současně vysokou specificitu. V případě PSA je nejčastějším zdrojem rozpaků ve vyšším věku prakticky vždy přítomná benigní hyperplazie prostaty, která je zdrojem více či méně významného zvýšení PSA. Hledá se proto způsob, jak rozlišovací schopnost PSA testů zvýšit pomocí tzv. od PSA odvozených parametrů. Z těchto parametrů našel největší uplatnění věkově specifický PSA a především stanovení poměru volného a celkového PSA (f/t PSA). (viz kapitola 2.5.1)

Avšak ani překonání těchto nesnází a správně učiněná diagnóza karcinomu, ideálně ve stadiu lokalizace na prostatu, tedy s předpokládanou dobrou odpovědí na terapii, není prosté stinné stránky. Studie i klinická zkušenost dokazuje, že přirozený průběh karcinomu prostaty je zcela unikátní v tom smyslu, že díky výskytu v převážně vyšším věku a pomalé progresi ne vždy představuje

pro svého nositele ohrožení quod vitam, leckdy dokonce ani quod sanitas. Naopak, diagnostický a léčebný postup, který pozitivní screeningový test odstartuje, pacient vnímá v lepším případě jako nepříjemný, ve vysokém procentu případů jej lze hodnotit jako objektivně mutilující (inkontinence, impotence jakožto časté komplikace radikální léčby). Takovýto přístup potom vede spíše k eskalaci nákladů, než k jejich snížení, což je vedle eliminace následků choroby jeden z hlavních úkolů časně diagnostiky jakéhokoli onemocnění.

Právě toto zůstává v celé problematice screeningu tou nejožehavější otázkou – totiž jak rozlišit ony indolentní karcinomy od těch agresivních. V současné době se klinická praxe jejím zodpovězením příliš nezabývá a k radikální terapii přistupuje vždy, jedná-li se o pacienta mladšího 75 let s očekávanou délkou života nejméně 10 let, v opačném případě volí vyčkávací strategii s případnou paliativní léčbou.

Přitom právě nalezení způsobu, jak stratifikovat karcinomy na základě jejich biologických vlastností, by eliminovalo podstatnou část negativních dopadů screeningu. Výzkumné snahy by se proto měly orientovat především tímto směrem, tj. jasně definovat, který pacient agresivní léčbu potřebuje a pro kterého by znamenala naopak intervenci spíše nevhodnou. Přestože se již někteří autoři touto konkrétní problematikou zabývali a zabývají, oficiální doporučení urologických společností ji, jak již bylo řečeno, zatím spíše ignorují. (8,31)

Přes veškeré nedostatky, jaké lze PSA testování jakožto nástroj časně detekce vytknout, představuje tato metoda účinnou zbraň, umožňující čelit narůstajícímu negativnímu vlivu karcinomu prostaty na zdraví stárnoucí populace a s tím souvisejících nákladů. Jako takový by měl být dán do rukou nejen urologům, ale i lékařům prvního kontaktu, s jasným doporučením, jak postupovat v případě pozitivního nálezu, přičemž toto by mělo zahrnovat i návod, jak stratifikovat jednotlivé karcinomy z hlediska rizika pro pacienta a jak k jednotlivým kategoriím přistupovat, aby bylo dané řešení přijatelné především z pohledu jednotlivého pacienta.

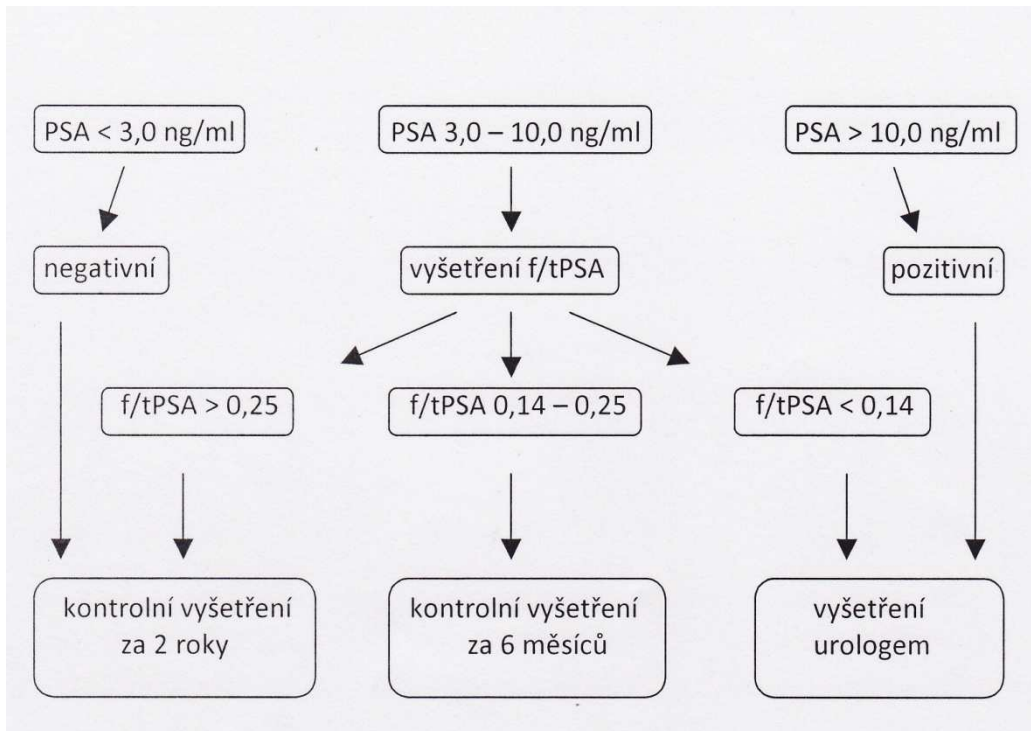
Možnou aplikaci strategie časně diagnostiky KP s využitím pravidelného screeningu a indikační kritéria pro biopsii ukazuje doporučení v Tabulce 4-1.

Obrázek 4-1 na následující straně představuje návrh postupu pro lékaře prvního kontaktu, přičemž v případě positivity je pacient odeslán k dovyšetření urologem. Oba postupy jsou velmi jednoduché, využívající pouze DRE, prostý PSA, doplněné o věkově specifický PSA, resp. poměr volného a celkového PSA (f/t PSA). Zároveň lze považovat za obraz postoje české odborné veřejnosti k problematice KP – tedy od 50 let věku každoročně prováděný PSA test s relativně přísně nastavenými indikačními kritérii pro biopsii ve smyslu zachytit co nejvíce karcinomů a ty v případě dostatečné (10-15 let) životní expektace radikálně léčit.

Tabulka 4-1 Návrh postupu pro časnou diagnostiku KP (31)

Digitální rektální vyšetření + test PSA
<ul style="list-style-type: none"> • <i>ve věku 40, 45let a potom od 50 tak dlouho, dokud nebude očekávaná délka zbývajících života 10 - 15 let</i> • <i>u černochů a mužů s pozitivní RA vyšetřovat každoročně od 40 let</i>
Indikace biopsie
<ul style="list-style-type: none"> • <i>pozitivita palpačního vyšetření (i při nízkém PSA)</i> • <i>v případě negativního palpačního vyšetření podle hodnot PSA:</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>PSA > 2,5 ng/ml ve věku 40 - 49 let</i> - <i>PSA > 3,5 ng/ml ve věku 50 - 59 let</i> - <i>PSA > 4,0 ng/ml ve věku 60 a více let</i> - <i>případně nižší hodnoty PSA, které se však za poslední 2 roky zvýšily o > 1,5 ng/ml</i>

Obrázek 4-1 Schéma doporučeného postupu pro lékaře prvního kontaktu (32)



Souhrn

Za posledních několik dekád se karcinom prostaty (KP) vyvinul v jeden z nejaktuálnějších problémů, jakému musí zdravotnické systémy vyspělého světa čelit. Jen na evropském kontinentu se každoročně diagnostikuje 2,6 milionů nových případů, což představuje 11 % všech nádorových onemocnění mužů. Do budoucna lze s prodlužující se délkou života populace očekávat další nárůst počtu případů a souvisejících nákladů. Rovněž Česká republika se v posledních letech zařadila k zemím, kde se karcinom prostaty stal nejčastější mužskou malignitou, a předstihl tak do té doby převažující kolorektální a bronchogenní karcinom.

Je proto přirozené, že se hledají možnosti, jak co nejefektivněji redukovat důsledky této diagnózy jak z pohledu jednotlivého pacienta, tak z pohledu zdravotnického managementu. Plošný screening, jehož zavedení se osvědčilo v řadě jiných, stejně významných onkologických diagnóz (karcinom prsu, kolorektální karcinom, případně karcinom děložního hrdla), však v tomto případě zůstal daleko za očekáváním. Byť existují dostatečně citlivé metody a jejich kombinace schopné odhalit asymptomatický karcinom prostaty, řada těchto karcinomů jsou diagnózou nikoli klinickou, ale histopatologickou, kterou zůstanou až do pacientovy smrti.

Vzhledem k pomalému přirozenému průběhu onemocnění, kdy v řadě případů ani po 15 letech od diagnózy není karcinom natolik pokročilý, aby pacienta ohrozil, je případná terapeutická intervence nepřijatelnou zátěží se závažnými trvalými následky, zejména v podobě inkontinence a impotence. Z tohoto důvodu nepanuje mezi odbornou veřejností jednoznačná shoda, zda by zavedení plošného screeningu bylo přínosem či naopak pro pacienty a zdravotnické systémy nepřijatelnou zátěží.

Summary

Over the past few decades, prostate cancer has developed into one of the major concerns that health-policy authorities have to deal with. In the western world it is recognised to be the second-leading cause of cancer-death in male population. In Europe itself, an estimated 2.6 million new cases are diagnosed each year, accounting for 9 % of all cancer-deaths among men. The Czech Republic is not an exception in these findings. Since the increase in incidence is likely to be due to longer life expectations, it is understandable that the costs related to this diagnosis will escalate.

The urge to develop an effective screening test that would provide a drop in morbidity and mortality rates is more than obvious. The problem is not in finding a method of required efficiency, but a method that could distinguish between the non-life threatening and the life threatening carcinoma.

In considerable number of cases, the cancer progresses so slowly that it remains a pathological diagnosis until the patient dies of other cause. In these cases, the radical intervention, frequently leading to severe complication as urine incontinence and impotence, is more likely to be burdening than life saving. And this is just one of the reasons why there is no widely accepted policy on mass screening for prostate cancer.

Seznam použité literatury

1. ČIHÁK, R. Prostata – žláza předstojná. In *Anatomie II*. 2. vyd. Praha : Grada Publishing, 2002, s. 321-325. ISBN 80-247-0143-X.
2. EPSTEIN, J. I. Prostate. In *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed., Philadelphia : Elsevier, 2005, p. 1047-1056. ISBN 0-8089-2302-1.
3. HERÁČEK, J. Hormonální profil u mužů s lokalizovaným a lokálně pokročilým karcinomem prostaty - *Disertační práce. 3. LF UK*, Praha 2008.
4. ANDRIOLE, G. L., CRAWFORD, E. D., GRUBB, R. L. III. et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *The New England Journal of Medicine*, 2009; 360: 1310-9.
5. AUS, G., ABOU, C. C., BOLLA, M. et al. Guidelines EAU pro KP. *Urol list*, 2006; 4(4): 89-150.
6. BARRY, M. J. Screening for Prostate Cancer — The Controversy That Refuses to Die. *The New England Journal of Medicine*, 2009; 360: 1351-4.
7. BILL-AXELSON, A., HOLMBERG, L., RUUTU, M. et al. Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2005; 352: 1977-84.
8. BROŽÁK, M., LOUDA, M., ODRÁŽKA, K. et al. Vyšetřovací algoritmus u karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi*, 2006; 6: 298-300.
9. BRYANT, R. J., HAMDY, F. C. Screening for Prostate Cancer: An Update. *European Urology*, 2008; 53: 37-44.
10. BUJDÁK, P., CUNINKOVÁ, M. Karcinóm prostaty – trendy výskytu a rizikové faktory. *Urologie pro praxi*, 2004; 4: 169-171.
11. ČERMÁK, A., PACÍK, D. Diagnostika karcinomu prostaty – současné možnosti a limitace transrektální ultrazvukem vedené biopsie prostaty. *Urologie pro praxi*, 2002; 4: 142-149.
12. ČERMÁK, A., PACÍK, D. Transrektální ultrazvukem vedené biopsie prostaty. *Urol List*, 2007; 5(4): 22-29.
13. ILIC, D., O'CONNOR, D., GREEN, S. et al. Screening for prostate cancer: A Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control*, 2007; 18: 279–285.

14. IMAMURA, T., YASUNAGA, H. Economic evaluation of prostate cancer screening with prostate-specific antigen. *International Journal of Urology*, 2008; 15: 285–288.
15. JEMAL, A., SIEGEL, R., WARD, E. et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*, 2008; 58: 71-96.
16. KLEIN, E. A. Genetická náchylnost a oxidační stres u karcinomu prostaty: integrovaný model s doporučeními pro prevenci. *Urol List*, 2006; 4(4): 19-24.
17. KRÁL, M., ŠTUDENT, V., HRABEC, M. Predikční nomogramy u karcinomu prostaty. *Urolog. pro Praxi*, 2008; 9(1): 33–36.
18. MÄKINEN, T., AUVINEN, A., HAKAMA, M. et al. Acceptability and complications of prostate biopsy in population-based PSA screening versus routine clinical practice: a prospective, controlled study. *Urology*, 2002, 60: 846–850.
19. PACÍK, D. Současné informace o karcinomu prostaty. *Urol List*, 2004; 4; 5-12.
20. PACÍK, D. Aktuální informace o karcinomu prostaty. *Urol List*, 2006; 4(4); 61-67.
21. PEŠL, M., ZÁMEČNÍK, L., SOUKUP, V. et al. Prostatický specifický antigen a odvozené parametry. *Urologie pro praxi*, 2004; 2: 59-63.
22. RAAIJMAKERS, R., KIRKELS, W. J., ROOBOL, M. J., et al. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology*, 2002, 60: 826–830.
23. RITBERGEN, J. B. W., KRUGER, A. E. B., KRANSE, R. et al. Complications of transrectal ultrasound -guided systematic sextant biopsies of the prostate: evaluation of Complication rates and risk factors within a population-based Screening program. *Urology*, 1997, 49: 875-880.
24. SCHRÖDER, F. H., DE VRIES, S. H., BANGMA, C. H. Pečlivé sledování karcinomu prostaty: přehled a návrh postupu. *BJU International*, 2003; 92(8): 851-859.
25. SCHRÖDER, F. H., ROACH, M. III, SCARDINO, P. et al. Management of Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2008; 359: 2605-9.

26. SCHRÖDER, F. H., HUGOSSON, J., ROOBOL, M. J., et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *The New England Journal of Medicine*, 2009; 360: 1320-8.
27. ŠTUDENT, V., GREPL, M., KRÁL, M. et al. PSA a včasná detekce karcinomu prostaty. *Urol List*, 2006; 4(4): 35-37.
28. ŠTUDENT, V., GREPL, M., KRÁL, M. et al. Má vyšetření PSA stále význam při vyhledávání karcinomu prostaty? *Urolog. pro Praxi*, 2006; 5: 214–218.
29. WALSH, P. C., DEWEESE, T. L., EISENBERGER, M. A. Localized Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2007; 357: 2696-705.
30. HEIDENREICH, A., BOLLA, M., JONIAU, S. et al. Guidelines on Prostate Cancer [online]. *European Association of Urology* [2009], [cit. 2009-05-27]. Dostupné z:
http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf. ISSN 978-90-79754-09-0.
31. PACÍK, D. KP – informace pro praktické lékaře. *Preventio – Časný záchyt karcinomu u informovaného muže* [online]. JS Partner s.r.o., [cit. 2009-06-06]. Dostupné z:
http://www.preventio.cz/pdf/preventio_KP_pro%20lekare_celek_final.indd.pdf.
32. TOPOLČAN, O., ŠAFARČÍK, K. PSA jeho historie, vývoj a současnost. In *Sborník abstrakt ze symposií 2006. Preventio – Časný záchyt karcinomu u informovaného muže* [online]. JS Partner, [cit. 2009-07-22]. Dostupné z:
<http://www.preventio.cz/pdf/abstrakta.pdf>.
33. ŠAFARČÍK, K. PSA a jeho izoformy pro časnou diagnostiku karcinomu prostaty. *Preventio – Časný záchyt karcinomu u informovaného muže* [online]. JS Partner, [cit. 2009-06-06]. Dostupné z:
http://www.preventio.cz/index.php?goto=odborna_verejnost&goto_next=ke_stazeni.
34. DUŠEK, L. et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. *Masarykova univerzita*, [2005], [cit. 2009-02-23]. Dostupný z:
<http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.

35. Predikce počtu léčených pacientů s nádory prostaty v ČR [online]. *Česká onkologická společnost, Česká urologická společnost, Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity*. [cit. 2009-06-10]. Dostupné z: <http://www.uroweb.cz/index.php?pg=dg--nadory-prostaty--predikce-lecby>.
36. THOMPSON, I. M., PAULER, D. K., GOODMAN, P. J., et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. *The New England Journal of Medicine*, 2004; 350: 2239-46.

Seznam příloh

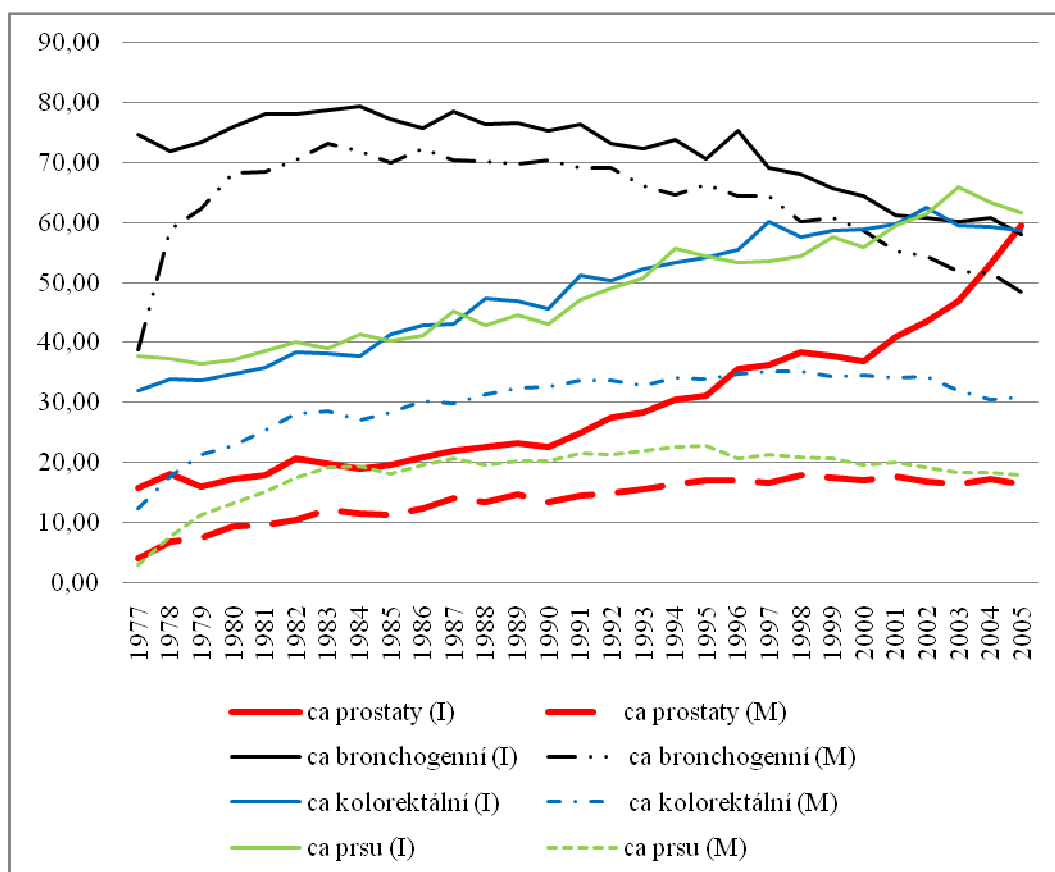
Příloha 1 – Epidemiologické grafy

Příloha 2 – Partinovy tabulky

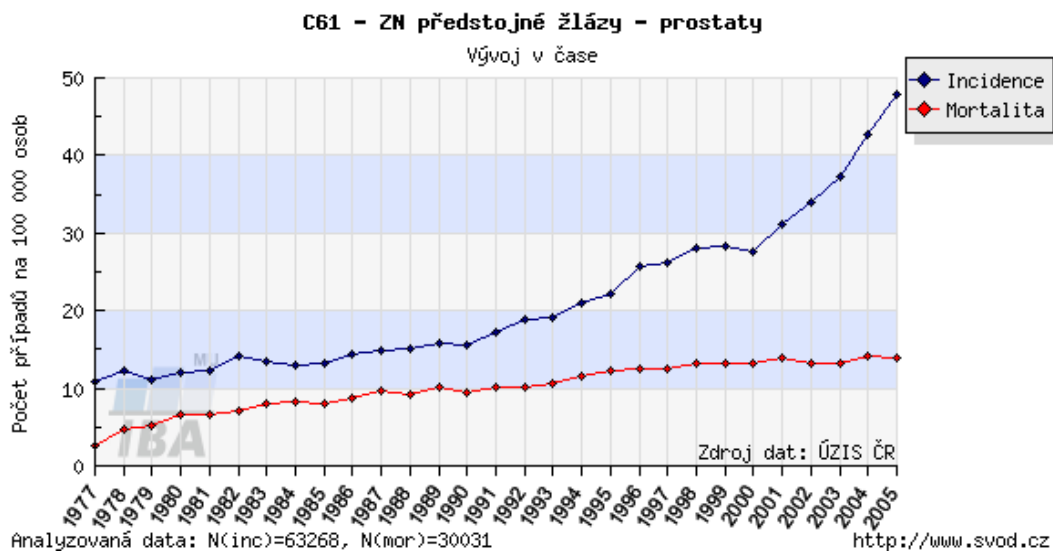
Příloha 3 – TNM klasifikace karcinomu prostaty

Příloha 1 – Epidemiologické grafy

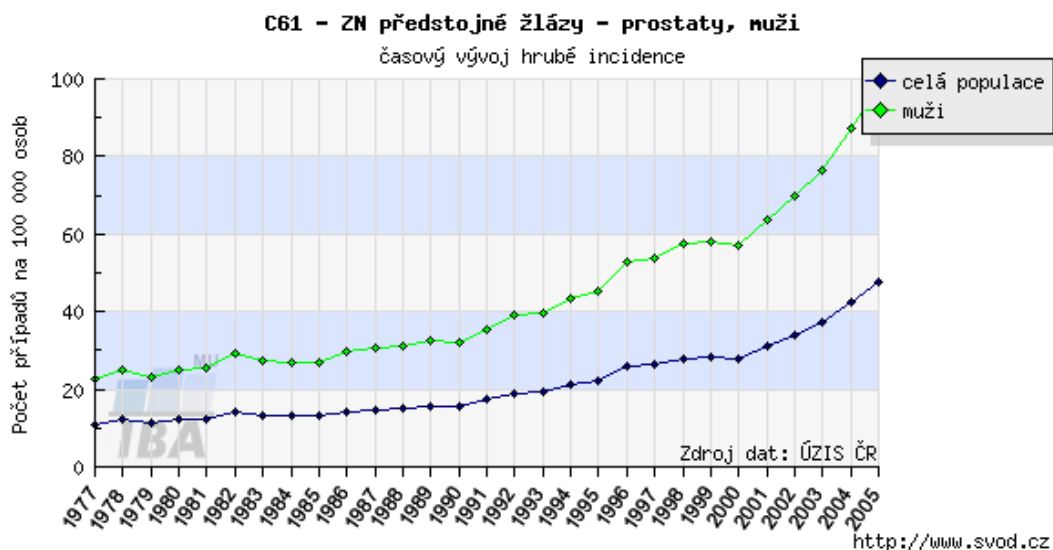
**Graf 0-1 Vývoj incidence a mortality na nejčastější malignity
v Československu a v ČR
(na 100 000 mužů, resp. žen)**



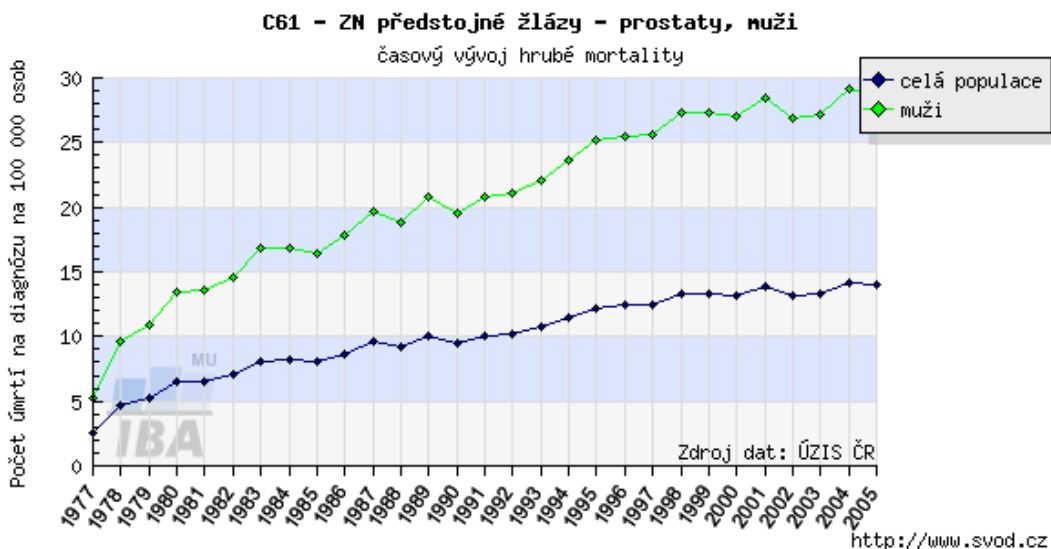
Graf 0-2 Časový vývoj incidence a mortality na KP v ČR (34)



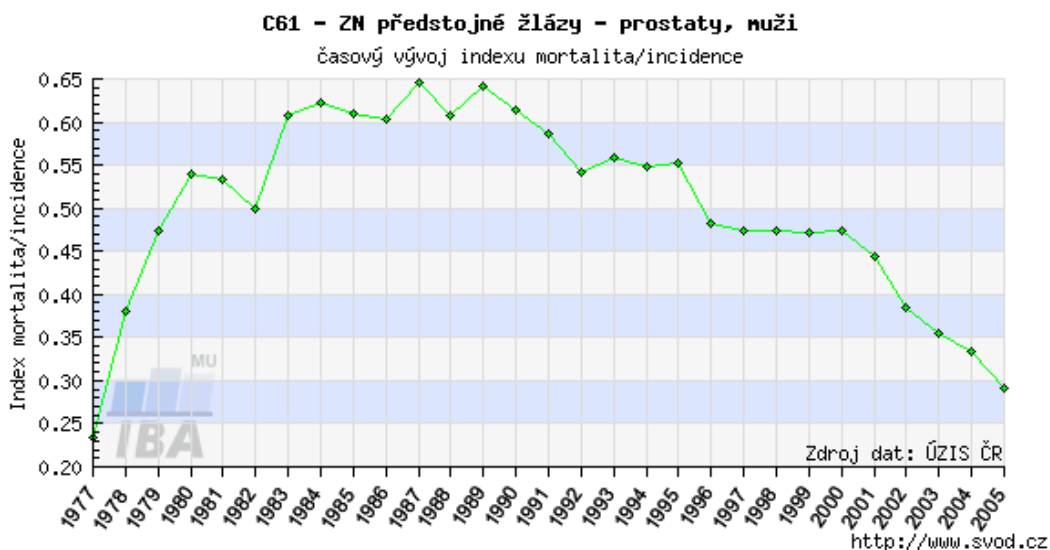
Graf 0-3 Časový vývoj incidence KP v ČR – muži (34)



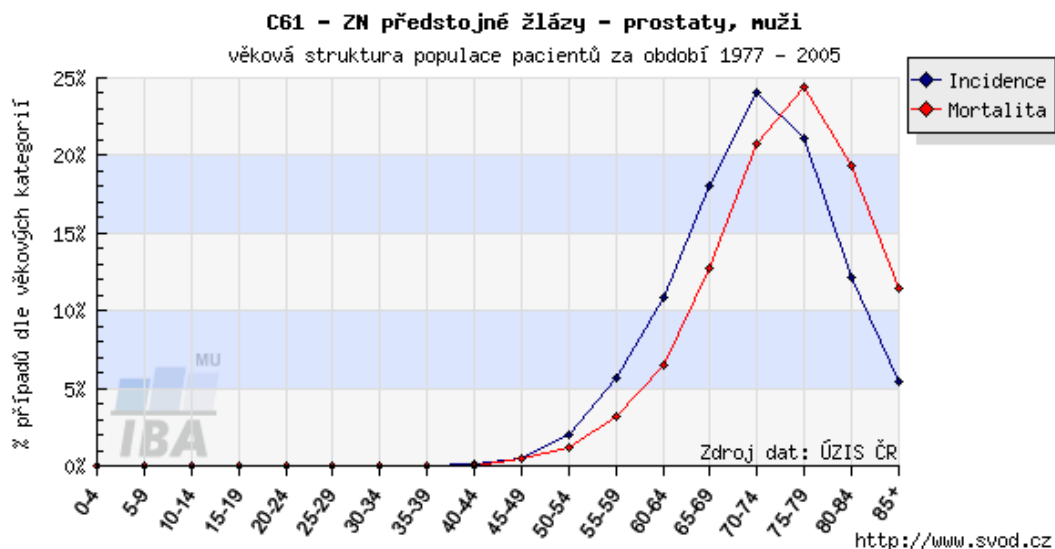
Graf 0-4 Časový vývoj mortality na KP v ČR – muži (34)



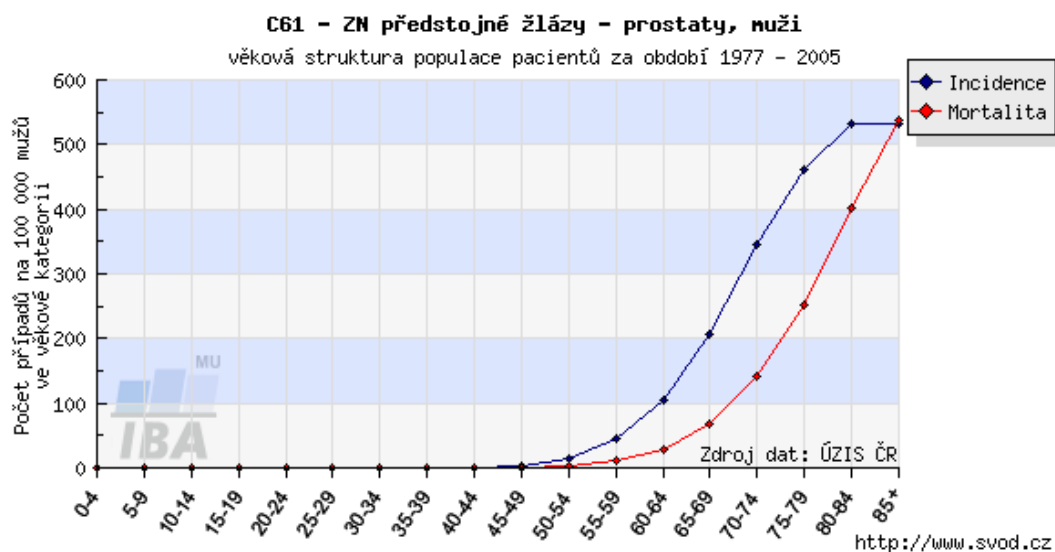
Graf 0-5 Časový vývoj indexu mortality/incidence KP v ČR (34)



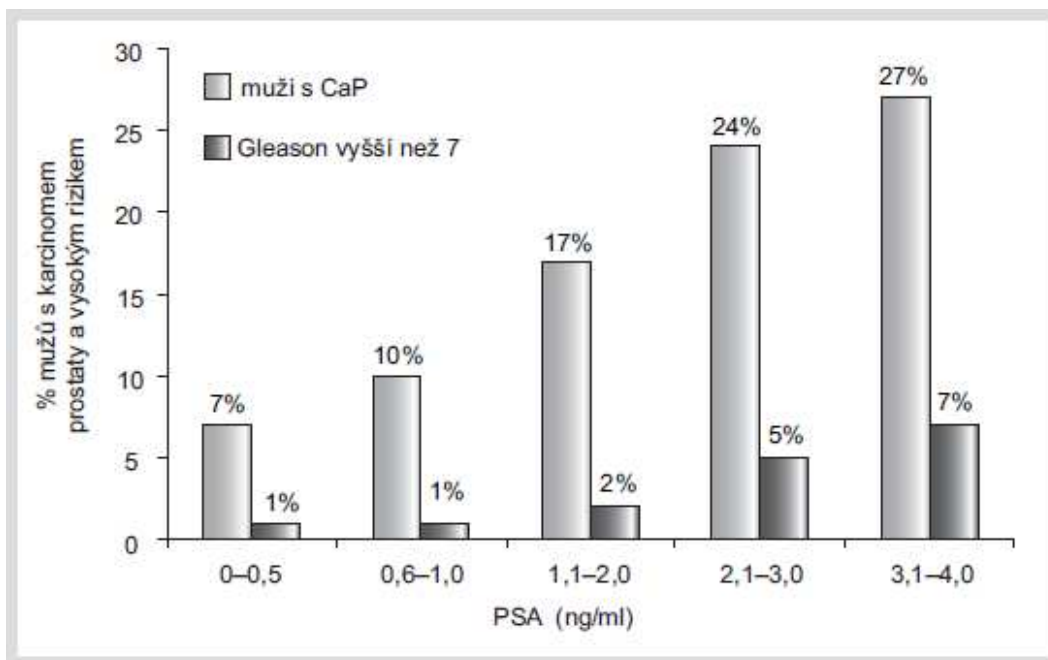
Graf 0-6 Věková struktura pacientů s KP v ČR (34)



Graf 0-7 Věkově specifická incidence a mortalita na KP v ČR (34)



Graf 0-8 Prevalence KP a KP s GS ≥ 7 u mužů s nízkými hladinami PSA (převzato z 28)



Poznámka: % mužů s KP a příslušnou hladinou PSA, z toho podíl případů s GS ≥ 7 . Celkem soubor čítal 9459 mužů, z toho 2950 mělo PSA ≤ 4 a u 449 (15,2 %) z nich byl diagnostikován KP, z toho v 67 (14,9 %) případech o GS ≥ 7 . (36)

Příloha 2 – Partinovy tabulky

Tabulka 0-1 Partinovy tabulky pro KP stadia T1c (17)

Klinické stádium T1c (nepalpovatelné, elevace PSA) N=4419					
PSA (ng/ml)	Patologické stádium	GS z biopsie			
		5-6	3 + 4=7	4 + 3=7	8-10
0-2,5	<i>Ohraničené na prostatu (N=226)</i>	93 (91-95)	82 (76-87)	73 (64-80)	77 (65-85)
	<i>Extraprostatické šíření (N=19)</i>	6 (5-8)	14 (10-18)	20 (14-28)	16 (11-24)
	<i>Postižené semenné váčky (N=1)</i>	0 (0-1)	2 (0-5)	2 (0-5)	3 (0-8)
	<i>Postižené lymfatické uzliny (N=3)</i>	0 (0-1)	2 (0-6)	4 (1-12)	3 (1-12)
2,6-4,0	<i>Ohraničené na prostatu (N=619)</i>	88 (86-90)	72 (67-76)	61 (54-68)	66 (57-74)
	<i>Extraprostatické šíření (N=92)</i>	11 (10-13)	23 (19-27)	33 (27-39)	26 (19-34)
	<i>Postižené semenné váčky (N=8)</i>	1 (0-1)	4 (2-7)	5 (2-8)	7 (3-13)
	<i>Postižené lymfatické uzliny (N=1)</i>	0 (0-0)	1 (0-1)	1 (0-3)	1 (0-3)
4,1-6,0	<i>Ohraničené na prostatu (N=1266)</i>	83 (81-85)	63 (59-67)	51 (45-56)	55 (46-64)
	<i>Extraprostatické šíření (N=297)</i>	16 (14-17)	30 (26-33)	40 (34-45)	32 (25-40)
	<i>Postižené semenné váčky (N=37)</i>	1 (1-1)	6 (4-8)	7 (4-10)	10 (6-15)
	<i>Postižené lymfatické uzliny (N=12)</i>	0 (0-0)	2 (1-3)	3 (1-6)	3 (1-6)
6,1-10,0	<i>Ohraničené na prostatu (N=989)</i>	81 (79-83)	59 (54-64)	47 (41-53)	51 (41-59)
	<i>Extraprostatické šíření (N=281)</i>	18 (16-19)	32 (27-36)	42 (36-47)	34 (26-42)
	<i>Postižené semenné váčky (N=36)</i>	1 (1-2)	8 (6-11)	8 (5-12)	12 (8-19)
	<i>Postižené lymfatické uzliny (N=5)</i>	0 (0-0)	1 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-5)
>10,0	<i>Ohraničené na prostatu (N=324)</i>	70 (66-74)	42 (37-48)	30 (25-36)	34 (26-42)
	<i>Extraprostatické šíření (N=165)</i>	27 (23-30)	40 (35-45)	48 (40-55)	39 (31-48)
	<i>Postižené semenné váčky (N=25)</i>	2 (2-3)	12 (8-16)	11 (7-17)	17 (10-25)
	<i>Postižené lymfatické uzliny (N=13)</i>	1 (0-1)	6 (3-9)	10 (5-17)	9 (4-17)

Příloha 3 – TNM klasifikace karcinomu prostaty

Tabulka 0-2 TNM klasifikace KP (30)

T Primární tumor	
TX	<i>Primární tumor nelze hodnotit</i>
T0	<i>Žádný důkaz primárního tumoru</i>
T1	<i>Klinicky němý, nehmátný nebo pomocí vyšetření nezobrazitelný tumor</i>
T1a	<i>Histologický nález tumoru v méně než 5 % resekované tkáně</i>
T1b	<i>Histologický nález tumoru ve více než 5 % resekované tkáně</i>
T1c	<i>Tumor identifikovaný biopsií jehlou (např. při elevaci hodnoty PSA)</i>
T2	<i>Tumor ohraničený na prostatu¹</i>
T2a	<i>Tumor postihující polovinu jednoho laloku nebo méně</i>
T2b	<i>Tumor postihující více než polovinu jednoho laloku, ovšem nikoli oba laloky</i>
T2c	<i>Tumor postihující oba laloky</i>
T3	<i>Tumor přesahující prostatickou kapsulu²</i>
T3a	<i>Extrakapsulární rozšíření (unilaterální nebo bilaterální)</i>
T3b	<i>Invaze tumoru do jednoho, popř. obou semenných váčků</i>
T4	<i>Tumor invaduje nebo je zjištěn v okolních strukturách kromě semenných váčků: hrdlo močového měchýře, zevní sfinkter, rektum, levator nebo pánevní stěna</i>
N Regionální lymfatické uzliny³	
NX	<i>Regionální uzliny nelze hodnotit</i>
N0	<i>Metastázy nejsou přítomny v reg. lymfatických uzlinách</i>
N1	<i>Metastázy jsou přítomny v reg. lymfatických uzlinách</i>
M Vzdálená metastáza⁴	
MX	<i>Vzdálené metastázy nelze hodnotit</i>
M0	<i>Vzdálené metastázy nejsou přítomny</i>
M1	<i>Vzdálené metastázy jsou přítomny</i>
M1a	<i>Mimoregionální lymfatická uzlina nebo uzliny</i>
M1b	<i>Kost (i)</i>
M1c	<i>Ostatní místo/a</i>

¹ Tumor zjištěný v jednom nebo obou lalocích při biopsii jehlou, který není hmatný nebo zobrazitelný při vyšetření, je klasifikovaný jako T1c.

² Invaze do apexu prostaty nebo kapsuly (ale ne přes kapsulu) není klasifikována jako T3, ale jako T2.

³ Metastázy, které nejsou větší než 0,2 cm, lze označit jako pN1mi.

⁴ Je-li postiženo více než jedno místo, měla by se brát v úvahu nejvyšší kategorie.