



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**  
Ústav epidemiologie

**Hana Foučková**

**Vliv vstupní hladiny PSA na prognózu pacientů  
s karcinomem prostaty**  
*The Effect of Initial PSA on Prognosis in Patients Who Suffers  
from Prostate Cancer*

*Diplomová práce*  
Praha, 2009

Autor práce: Hana Foučková

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Eva Kindlová**

Pracoviště vedoucího práce: **Onkologická klinika FNKV**

Datum a rok obhajoby: 18. 6. 2009

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala kolektivu Onkologické kliniky FNKV a Onkologického oddělení nemocnice Kolín za laskavý přístup při sběru dat potřebných k vytvoření této diplomové práce, dále RNDr. Bohumírovi Procházkovi, CSc. za pomoc při statistickém zpracování dat a zejména as. MUDr. Evě Kindlové za trpělivé vedení této práce.

**Prohlášení**

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

V Železném Brodě dne: 6.6. 2009

Hana Foučková

# OBSAH

Obsah .....	5
Cíl .....	6
Úvod .....	7
Prostata .....	9
Anatomie .....	9
Funkční anatomie .....	10
Cévní a lymfatické zásobení .....	11
Inervace .....	11
Histologie .....	11
Funkce .....	12
Karcinom prostaty .....	13
Epidemiologie .....	13
Incidence .....	13
Mortalita .....	13
Rizikové faktory .....	14
Prevence .....	16
PSA .....	18
Patologie .....	23
Makroskopická .....	23
Mikroskopická .....	24
Šíření .....	25
Grading .....	25
Klasifikace a stadia .....	26
Klinická stadia .....	28
Klinické projevy .....	32
Terapie .....	33
Klinická predikce .....	37
Materiál a metody .....	39
Výsledky .....	40
Závěr .....	52
Souhrn .....	54
Summary .....	55
Seznam použité literatury .....	56

## **Cíl**

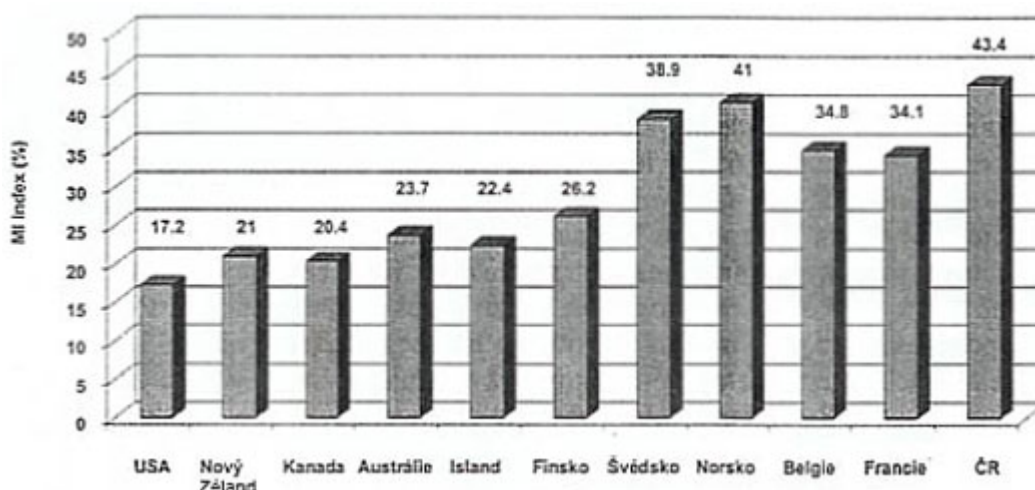
Cílem práce je ověřit, zda vstupní hladina PSA může mít určitý vliv na prognózu pacientů s karcinomem prostaty. Zaměřila jsem se proto na vliv iPSA na pětileté přežití těchto nemocných, což bývá jedno z poměrně častých kritérií v mezinárodně uznávaných studiích.. Dále mě zajímalo jestli se iPSA může odrážet i na ostatních prognostických markerech karcinomu prostaty – bude-li se s vyšším histopatologickým gradingem, či vyšším klinickým stadiem hladina iPSA nějakým způsobem měnit.

## Úvod

Téma svojí diplomové práce jsem volila proto, že nádorová onemocnění obecně (nejenom karcinom prostaty) jsou závažným epidemiologickým problémem současnosti a to nejenom díky svojí obtížné léčitelnosti, prognostické závažnosti, vysoké ekonomické náročnosti – vzhledem k poměrně velkým nákladům na léčbu a nezhřídku i pro vyřazení nemocného v produktivním věku z pracovního procesu - ale i pro vzrůstající incidenci a mortalitu způsobenou tímto zákeřným onemocněním. V roce 1994 bylo statisticky prokázáno, že ročně zhoubnými nádorovými chorobami nově onemocní v ČR 450 mužů a 410 žen na 100 000 obyvatel a 267 osob na 100 000 zhoubnému tumoru podlehnou. Tento trend má bohužel vzrůstající tendenci a každoročně se zvyšuje cca o 1,5%. [5] Z jiného úhlu pohledu to znamená že každý 5. během svého života onemocní zhoubným nádorovým onemocněním, a víc než 1/5 obyvatel ČR na tuto nelítostnou chorobu zemře. Podle odhadů se tato čísla do budoucna naneštěstí budou zvyšovat. Což znamená, že tato problematika se vskutku týká každého z nás. Jak z důvodů rizika onemocnění, tak ze socioekonomického hlediska.

Karcinom prostaty je v současné době 2. nejčastějším zhoubným nádorem mužů v ČR se vzrůstající incidencí od roku 1990 a bohužel i se zvyšující se mortalitou. V porovnání s ostatními vyspělými zeměmi patříme mortalitou na toto onemocnění v porovnání indexu mortality/incidence ke špičce. Viz. graf. mortalita/incidence. [11]

### Graf – mortalita/incidence



Graf- Karcinom prostaty: index mortalita/incidence (%), WHO 2000 (podle- Cancer incidence, Mortality and Prevalence World-wide, WHO-IARC: Globocan 2000)- potvrzuje vzhledem k četnosti výskytu jednu z relativně nejvyšších hodnot úmrtí na karcinom prostaty právě v České republice

Příčinou je s největší pravděpodobností fakt, že pacienti v naší republice často přicházejí k léčbě v pokročilejším stadiu, díky nedokonalým screenigovým opatřením v ČR.

Velmi důležitá otázka v této problematice je, jak pacienta co nejrelevantnějším způsobem léčit? Jak z pohledu šetrnosti k nemocnému, aby nebyl zatěžován příliš agresivní léčbou v případě, že to není nutné vzhledem k velmi nízké pokročilosti nádoru, nebo naopak aby se časně nepodcenila pokročilejší stadia tumorů a pacient, tak nebyl zbytečně poškozen nedostatečně razantní terapií, tak z pohledu socioekonomického, neboť terapie nádorů nepatří k nejlevnějším. Je nutné proto před léčbou stanovit pokud možno co nejpřesněji maligní potenciál nádoru a jeho skutečný fyzický rozsah. K tomu slouží různé prediktivní metody vyvinuté na základě statistických studií. Jsou založené na hodnocení kombinací faktorů jako je iniciální koncentrace PSA, histopatologický grading, Gleasonův grading, klinické stadium, hodnocení objemu nádoru změřeného ultrazvukem, ... atd.

V této mojí diplomové práci jsem se proto ze zvědavosti zaměřila na vliv počáteční hladiny jednoho ze současných nejefektivnějších markerů nádorových onemocnění - PSA - na prognózu pacientů s karcinomem prostaty. Rozhodně si nemyslím, že bych se svojí prací jakkoli ovlivnila současné prognostické trendy, neboť svět vědy je stále o krok napřed, problematika je mnohem složitější a nelze ji obsáhnout během jednoho roku a budoucnost je zde s největší pravděpodobností na úrovni molekulární a buněčné biologie, ale byla jsem zvědavá, na konečné výsledky tohoto „bádání“.



# ***Prostata – Žláza předstojná***

## **Anatomie prostaty**

Prostata je přídatná pohlavní žláza muže obkružující močovou trubici na jejím začátku, uložená těsně pod močovým měchýřem. Skládá se z přibližně 30-50 tuboalveolárních žlaz, zanořených do stromatu tvořeného spleť hladké svaloviny a vaziva.

Má tvar komolého, předozadně mírně oploštělého kužele, obráceného bazí vzhůru k měchýři a skládá se z následujících částí:

### 1. Basis prostatae - baze prostaty

Těsně přiléhá k močovému měchýři, vtlačuje se do ní krček měchýře

### 2. Apex prostatae - hrot prostaty

Míří dopředu a dolů, dosahuje k diafragma urogenitale

### 3. Pars prostatica urethrae

Úsek močové trubice probíhající od baze k apexu, blíže přední stěně prostaty.

Průběh močové trubice dělí prostatu na:

- A. PREURETHRÁLNÍ ČÁST - přední menší část
- B. RETROURETHRÁLNÍ ČÁST - zadní větší část

### 4. Facies anterior – přední plocha

Obrácená k symfýze a spojená s ní pomocí ligamentum puboprostaticum a m. puboprostaticus

### 5. Facies posterior – zadní plocha

Obrácená k rektu, per rektum hmatná (těsně pod úrovní Kohlrauschovy řasy) uprostřed je lehce prohnutá. Mezi rektum a prostatu je vloženo septum rectovesicale vazivová ploténka silná asi 2 mm do níž jsou také zavzaty vesiculae seminales

### 6. Facies inferolaterales – boční plochy

Jsou oblé, šikmé, obrácené k m. levator ani k jehož fascii jsou připojeny vazivem

### 7. Capsula propria – vazivový obal

Tvoří povrch prostaty, je pevně srostlý s vazivem a hladkou svalovinou orgánu. Zevně na něho naléhá plexus venosus prostaticus, který je spolu i se žlázou obalen viscerálním listem pánevní fascie, která ji zároveň poutá k okolí.

Podle vývoje žláz, jejich rozložení v prostatě a jejich polohy vůči procházející uretře se popisovaly laloky prostaty:

- 1) Lobus dexter et sinister
- 2) Lobus anterior – malý nepárový, uzavřený v hloubce před urethrou
- 3) Lobus posteriori – nepárový, točící zadní povrch žlázy
- 4) Lobus medius – nepárový, zanořený za urethru do hloubky mezi průběhem obou ductus ejaculatorii

Tyto laloky lze odlišit pouze za vývoje postnatálně se jejich rozdělení rychle stírá a zcela zmizí, proto se z názvů částí prostaty udržují toliko:

- 1) Lobus dexter et sinister – postranní úseky prostaty
- 2) Isthmus prostatae – střední část vpředu před urethrou, mezi lobus dx. et sin., bez žláz složená jen z vaziva a svaloviny
- 3) Lobus medius – název pro úsek za urethrou, v kraniální části mezi oběma ductus ejaculatorii, tento úsek nebývá zřetelně ohraničen [7]

## Funkční anatomie prostaty

V urologické praxi se používá rozdělení prostaty podle McNeala na tři zóny:

1. **Periferní zóna** = vnější zóna: zahrnuje tu část prostaty, která obklopuje distální část močové trubice, epitel žlázek pochází z urogenitálního sinu. Periferní zóna je největší, tvoří asi 65% předstojné žlázy. V periferní zóně také vzniká největší procento karcinomů prostaty, až 70%.
2. **Centrální (vnitřní) zóna (CZ)** je část prostaty, která se nachází kolem ejakulačních vývodů. Epitel jejích žlázek pochází z urogenitálního sinu i z Wolffova vývodu. Tvoří 25% objemu prostaty a vzniká v ní asi čtvrtina všech karcinomů prostaty.
3. **Tranzitorní (přechodná) zóna (TZ)** je nejmenší část, která tvoří jen 5% předstojné žlázy. Obklopuje proximální část močové trubice. Ve vyšším věku může být místem vzniku benigní hyperplazie prostaty.[7,14]

## Cévní a lymfatické zásobení

Tepny – Přicházejí k prostatě zezadu a ze strany z a. rectalis media a z a. vesicalis inferior.

- Zpředu zezdola přicházejí větve z a. pudenda interna, mohou se přidávat drobné větve z a.obturatoria. Tepenné větve vytvářejí síť ve vazivovém pouzdru, a z ní postupují drobnější větve dovnitř žlázy. Větve pravé a levé strany neanastomozují, takže uprostřed vzniká téměř avaskulární zóna.

Žíly - Vytvářejí pletěň (plexus venosus prostaticus) na povrchu žlázy, mezi capsula propria a vazivem viscerálního listu pánevní fascie. Pletěň má spojení s plexus venosus vesicalis, a z ní odtéká krev cestou venae vesicales do v. iliaca interna.

Mízní cévy – Odtékají podle krevních cév a podle ductus deferens do nodi iliaci interni a externi a také přes mízní cévy rekta do nodi lymphatici sacrales. [7]

## Inervace

Nervy do prostaty přicházejí cestou plexus hypogastricus inferior a pocházejí ze segmentů S3 a S4. Jedná se hlavně o autonomní nervová vlákna. V pouzdru prostaty se nacházejí gangliové buňky autonomních pletení. V prostatě se kolem žlázek vyskytují četná nervová zakončení, mezi nimi též sensitivní nervová zakončení typu Vater-Paciniho tělísek.[7]

## Histologie

### Pouzdro

Tvořené hustým kolagenním vazivem s četnými hladkými svalovými buňkami

### Stroma

Je složené z kolagenního vaziva, ve kterém se vyskytují sítě elastických vláken a četné snopečky hladkých svalových buněk.

### Žlázky

V počtu cca 30-50 jsou rozvětvené tuboalveolární. Jejich vývody ústí do pars prostatica urethrae v blízkosti colliculus seminalis a jsou uspořádány do 3 koncentrických vrstev.

Dělí se na:

1. Hlavní žlázy – jsou vystlány jednovrstvným cylindrickým epitelem

2. Mukózní žlázy

} s místy vytvořenou nesouvislou vrstvou bazálních bb.



3. Submukózní žlázy

epitel se stává dvouřadý

Buňky epitelu mají charakter buněk secernujících proteiny. V jejich cytoplazmě nacházíme vyvinuté granulární endoplazmatické retikulum i dosti velký Golgiho komplex. Vzhled epitelu závisí na hladině testosteronu v organismu.

V luminu žlázek mužů starších 20 let se často vyskytují sférická tělíska, která měří v průměru 0,2-2mm a mají koncentrickou strukturu. Jsou složena z glykoproteinů a mohou kalcifikovat. Nazývají se corpora amylacea. Přibývají s věkem. Jejich význam dosud nebyl objasněn. [3]

## Funkce prostaty

Prostatické žlázy vylučují sekret, který se při ejakulaci mísí se spermiemi a tvoří 15-30% ejakulátu. Samotný výměšek prostaty je bezbarvá nebo slabě opaleskující tekutina, se slabě kyselou reakcí (pH 6,4). Má typický zápach. Obsahuje bílkoviny (u člověka méně než 1% objemu), hlavně imunoglobuliny, kyselou fosfatázu, proteázy a prostatický specifický antigen, dále nacházíme polyaminy spermin a spermidin, prostaglandiny, kyselinu citrónovou a zinek.

Každá z těchto složek nějakým způsobem umožňuje nebo zvyšuje šanci na oplodnění.

Proteázy a prostatický specifický antigen udržují sperma dostatečně řídké, spermin a spermidin zvyšují pohyblivost spermií, prostaglandiny stimulují svalovinu dělohy a tím přispívají k transportu spermií, kyselina citrónová ve formě citrátů slouží jako pufr.

Zinek ovlivňuje metabolismus testosteronu v předstojné žláze. Jako všechny přídatné pohlavní žlázy, i prostata potřebuje ke svému růstu a správné funkci vliv androgenů, tedy mužských pohlavních hormonů, z nich hlavně testosteronu. Bez nich produkce sekretu ustává a žláza časem involvuje. Mimo to se zinek v komplexu přikládá na buněčnou membránu spermií.[14]

# *Karcinom prostaty*

## **Epidemiologie**

V současnosti je karcinom prostaty nejčastěji se vyskytující zhoubný nádor u mužů a je druhou nejčastější příčinou úmrtí mužů v USA i v Evropě. Ačkoli se prevalence tohoto onemocnění nemění, incidence se dramaticky v posledních 20 letech zvyšovala. Způsobilo to zavedení screeningu PSA i zvýšené zdravotní povědomí populace. Incidence i mortalita postupně dosáhly vrcholu a dle současných statistických hodnocení začaly postupně klesat. Za preinvazivní stadium karcinomu prostaty je považována prostatická intraepiteliální neoplazie =PIN. Prevalence PIN stoupá s věkem pacienta a objevuje se nejméně o 5 let dřív než karcinom prostaty. Průměrný věk muže s izolovaným PIN je 65 let a je signifikantně nižší než průměrný věk mužů s karcinomem prostaty, který je 70 let.

Prevalence incidentálního karcinomu (viz. níže) v pitevním materiálu vyvolávala otázku, zda rutinním zavedením PSA screeningu nebudou detekovány i takové formy karcinomu, které by se vzhledem ke své nízké agresivitě nestaly nikdy symptomatickými, aby muži s časně detekovanými karcinomy zbytečně nepodstupovali agresivní léčbu. Naštěstí se ukázalo, že detekce dobře diferencovaných karcinomů po počátečním vzestupu začala postupně klesat, zatímco počet středně diferencovaných tumorů postupně stoupá. Další studie ukázaly, že u mužů s časně detekovaným karcinomem prostaty vykazuje histopatologické vyšetření preparátu po radikální prostatektomii (dále RAPE) dobře diferencovaný tumor v méně než 10%. Při pitvě však bývá takovýchto tumorů nalezeno až 90%. [1]

### **Incidence karcinomu prostaty**

Je 6. nejčastějším nádorovým onemocněním na světě a 3. nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů. [9]

### **Mortalita**

Ve světovém měřítku je úmrtnost na Ca prostaty druhou nejvyšší za karcinomem plic. Má-li muž s diagnózou karcinomu prostaty životní vyhlídku 10-15 let, má 60-80% pravděpodobnost, že na toto zhoubné onemocnění zemře. Protože dosud není efektivní léčba pro pokročilá stadia onemocnění, lze mortalitu snížit pouze časnou detekcí. [1]

### **Situace v ČR[12]**

Rok	1 996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Incidence	35.7	36.23	38.37	37.76	36.99	40.9	43.46	46.83	53.08	59.45
Mortalita	17.09	16.69	17.88	17.53	17.05	17.68	16.74	16.39	17.15	16.41

# Rizikové faktory

## Endogenní faktory

### 1. Rodinná anamnéza

Existují důkazy, že riziko výskytu rakoviny prostaty je vyšší u mužů, kde se v rodině toto onemocnění vyskytlo. Pozitivní rodinná anamnéza zvyšuje riziko 2-3x bez ohledu na rasu.

### 2. Genetické faktory

### 3. Rasové vlivy

Nejvyšší četnost karcinomu prostaty na světě mají Afroameričané. Četnost oproti bílým Američanům je téměř 2x vyšší. Nádory této etnické skupiny jsou též výrazně agresivnější – časněji metastazují a tím výrazně zkracují dobu přežívání oproti jiným skupinám obyvatel. Afroameričané mají rovněž vyšší hladiny PSA. Pravděpodobně bude nutné najít rasově specifické hodnoty PSA a teprve podle nich optimalizovat vyhledávání rizikových skupin. U Afroameričanů je častěji detekován karcinom prostaty s PSA nad 4ng/ml (30%-60%) než u ostatních etnik (25-30%). Jde o pozitivní prediktivní hodnoty. Rasové rozdíly je možné částečně vysvětlit stravou, prostředím, životním stylem, dostupností a využíváním zdravotnických služeb.

### 4. Věk

Jeden z nejvýznamnějších endogenních rizikových faktorů. Příčinou bude patrně poškození DNA volnými radikály a nízké hladiny redukčních enzymů. (Jako u řady dalších onemocnění DM, ateroskleróza... atd.) Věk též ovlivňuje hormonální hladiny.

S věkem přibývá karcinomů prostaty významně rychleji než jiných nádorů. Po padesáti letech života incidence karcinomu prostaty a jeho mortalita stoupá exponenciálně. Stárnutím populace bude neustále přibývat počet onemocnění.

### 5. Hormony

Jejich vliv je pouze pravděpodobný. Uvažovalo se o roli androgenů při promoci a progresi. Epidemiologické studie však hovoří proti této teorii. Afroameričané, kteří mají nejvyšší incidenci mají o 19% vyšší hladinu celkového testosteronu a o 21% vyšší hladinu volného testosteronu než stejně staří jiní Američané. Avšak oproti předpokladům, Japonci s nejnižší incidencí Ca prostaty na světě mají tyto hladiny stejné, jako jiní Američané. Rovněž rozdíly v hladině testosteronu u mužů s Ca a bez něj prakticky neexistují. Pokud byly u mužů u nichž se vyvinul, nebo nevyvinul Ca, dlouhodobě sledovány hladiny testosteronu, volného testosteronu a pohlavní hormony vážícího proteinu, nebyly shledány žádné rozdíly. S věkem klesá hladina cirkulujících androgenů i 5 $\alpha$  reduktázy, naopak stoupá hladina volného estradiolu. Při sledování rasových rozdílů byly skutečně prokázány vyšší hladiny u Afroameričanů a nižší u Japonců ve srovnání s bílými Američany. Z epidemiologických studií vyplývá, že Ca prostaty se rozvíjí v prostředí s klesajícím vlivem androgenů a zvýšenou estrogení stimulací. Bohužel však nelze žádný z hormonů využít k predikci vzniku budoucího karcinomu.

## 1. Geografické vlivy

Jsou komplexní povahy a patří mezi prokázané faktory vzniku Ca prostaty. Nejnižší incidence je v Číně a Japonsku, nejvyšší oproti tomu je ve Skandinávii. Migrace ze zemí s nízkou incidencí do USA zvyšuje riziko oproti původnímu státu, ale je nižší než v USA. U prvních potomků je však již stejná, jako u jiných obyvatel USA.

## 2. Výživa

- a) Tuky – přesný mechanismus není znám, zvýšené riziko představují: nasycené mastné kyseliny,  $\omega$ -6-mastné kyseliny,  $\alpha$ -linoleová kyselina, palmitoolejová a palmitová kys. projektivně naopak působí  $\omega$ -3-mastné kyseliny

**Úprava stravy se snahou o snížení kalorického příjmu z tuků vede k redukcí sérového PSA bez narušení hladin testosteronu**

- b) Vitaminy – zejména D,E a snad i A včetně karotenů patří k projektivním faktorům

## 3. Životní styl

- a) Alkohol+cigarety – Alkohol snižuje hladinu testosteronu, tím by mohl hrát určitou roli v karcinogenezi avšak tento předpoklad se nepotvrdil. Význam kouření zůstává nejasný. Je však jisté, že kuřáci s vysokou konzumací alkoholu mají příliš krátký život na to, aby se mohl Ca prostaty projevit.
- b) Vazoligatura – Pokud je od zákroku déle než 20 let je riziko Ca nižší, tento jev se prozatím nepodařilo vysvětlit a některé studie jej popírají
- c) Vzdělání, zaměstnání, socioekonomické podmínky – obecně nemají vliv s výjimkou profesionální expozice viz d)
- d) Cd, As, Se – Cd+As –zvyšuje riziko Ca prostaty a jeho agresivnějších forem  
Se – má v přiměřeném množství protektivní význam
- e) Pohybová aktivita a obezita – Obezita zvyšuje riziko Ca prostaty 2-4x, u pokročilejších onemocnění je však spíše projektivním faktorem. Vysoká fyzická aktivita umocňuje rozvoj pokročilých stadií.

## 4. Jiná onemocnění

- 1) PIN – Vysoce nediferencovaný je prekurzorem Ca prostaty. Progrese PIN v Ca byla prokázána v pokusu na zvířatech.

- 2) Benigní hyperplazie prostaty – Ca prostaty se nachází až v 80% v periferní zóně BHP se nachází výlučně v tranzitorní zóně. I když se předpokládalo, že pacienti s BHP mají 3-5x větší pravděpodobnost rozvoje Ca nepodařilo se tento předpoklad potvrdit.
  
- 3) Prostatitis – Informace týkající se vztahu prostatitid ke vzniku Ca prostaty zatím chybějí
  
- 4) Infekční onemocnění – Schistosomiáza je považována za etiologické agens při vzniku nejenom Ca prostaty. Význam HPV je nejasný.

## Prevence

Jedním ze způsobů ovlivnění mortality karcinomu prostaty je jeho prevence. Tu je možné rozdělit na oblast změny životního stylu, chemoprevenci a screening.

### 1. Změna životního stylu

Zahrnuje tato doporučení:

- A. Zabezpečení normální tělesné hmotnosti přiměřeným příjmem energie a pravidelným tělesným cvičením
- B. Dietní opatření s redukcí tuků, nasycených MK a cholesterolu
- C. Vyšší příjem čerstvé zeleniny a ovoce (5x/den)
- D. Zvýšený příjem komplexních sacharidů a vlákniny z celozrnných cereálií a chleba
- E. Střídmý příjem masa z různých zdrojů včetně ryb
- F. Střídmé solení a slazení
- G. Střídmé požívání alkoholických nápojů
- H. Vyhnout se zbytečnému podávání a překračování denních dávek vitamínů aj. prvků
- I. Vyhnout se neprokázaným a potenciálně nebezpečným alternativním terapiím a nevšedním dietním schémátům



## 2. Chemoprevence

Nahromadění znalostí z molekulární a buněčné biologie obnovilo zájem o prevenci karcinomu prostaty aplikací přírodních, nebo syntetických látek za účelem narušení karcinogeneze, tedy k narušení promoce a progresu.

U karcinomů prostaty, kde je velmi častou formou latentní mikroskopický karcinom se nejlepším cílem chemoprevence stává inhibice nádorové progresu. Je známo asi 600 potenciálních chemopreventivních látek z nichž se asi 30 klinicky zkoumá.

Požadavky: Je třeba látek, které signifikantně redukuje vývoj malignity, nejsou toxické ani po dlouhém podávání, jsou ve formě pro p.o. podávání a vzhledem k nutnosti dlouhodobého podávání nejsou drahé.

Potenciální chemopreventivní látky:

1. Retinoidy – Inhibují proces karcinogeneze, proliferaci nádorových bb. a mají minimální toxicitu. U Ca prostaty zatím nebyly aplikovány.
2. Vitaminy E – Má minimální vedlejší účinky a působí jako antioxidant. Zachytává volné kyslíkové radikály a brzdí peroxidaci v prostatické tkáni.
3. Difluorometylnithin – Ireverzibilně blokuje enzym konvertující ornitin na polyaminy, které jsou důležité pro buň. proliferaci. Dosud tudován pouze na zvířecích tumorech, u lidí může vyvolávat reverzibilní poruchu sluchu, trombocytopenii a leukocytopenii.

Chemoprevence by měla být určena pro zdravé osoby, které mají vysoké riziko vzniku nádoru (familiární výskyt, životní styl, rizikové faktory), nebo pro muže s nemaligní lézí, která vede k maligní transformaci. Je vhodná pro muže s prokázaným karcinomem, který je pouze sledován a pro muže s dříve detekovaným Ca, abnormální DNA, histologií, nebo cytologií avšak v současnosti s nedetekovatelným onemocněním. Je vhodná pro muže 40-70 let u starších mužů je nevhodná.

## 3. Screening

Screening=systematický program určený k vyhledávání onemocnění v populaci asymptomatických osob, který vede k redukcí mortality.

Screening Ca prostaty je dlouhodobě diskutované téma. Otázkou je nejen ekonomická stránka, ale i volba cílové skupiny, výtěžnost screeningu a jeho vliv na psychiku pacienta, na úspěšnost léčby i na kvalitu života nemocných. Ca prostaty probíhá poměrně dlouho bez příznaků, až 10 let nemocný nemusí mít žádné potíže. Proto je snaha určit věkovou hranici, pro kterou má nemocný užitek z průkazu a léčby i klinicky němého nádoru prostaty a kdy již ne, protože zemře na jiné onemocnění s bezpříznakovým nádorem, který neovlivňoval kvalitu života. Vyspělé země mají stanovenou určitou strategii, kdy se screeningová vyšetření začínají provádět v určitých přesně definovaných termínech podle rizika jednotlivých populačních skupin. U karcinomu prostaty se za rizikové skupiny považují muži ve věku nad 50 let a muži s rodinnou zátěží spolu s Afroameričany nad 40 let. Screening je tak nedílnou součástí zdravotní péče. V ČR je se skutečný screening Ca prostaty dosud neprovádí. Ve většině případů se jedná víceméně o časnou detekci Ca prostaty, kdy indikací je vyšetření nemocného s urologickými symptomy. Zvýšené PSA bývá také vedlejším nálezem u jiného lékaře než urologa při komplexním vyšetření nemocného pro jiné onemocnění.

Aktivita při vyhledávání Ca prostaty dosud závisí na možnostech, informovanosti i osobním názoru jednotlivých pracovníků urologických oddělení i ambulantních specialistů a praktických lékařů. Vzhledem k tomu, že význam screeningu Ca prostaty byl již prokázán, bude jej třeba co nejdříve zavést do standardní zdravotní péče i v ČR.

## Screeningové metody užívané k detekci Ca prostaty

### 1) Digitální rektální vyšetření (DRV)

Nejstarší, nejlevnější, nejčastěji používaná screeningová metoda. Specifita tohoto vyšetření je lepší než u PSA a transrektální sonografie, dosahuje 83%. Senzitivita pro časnou diagnózu Ca prostaty je velmi nízká a pohybuje se kolem 0,1-7,6%. Pozitivní prediktivní hodnota má rovněž velké rozpětí 6-39%. Tato metoda je poznamenána velkou interpersonální variabilitou a malou reprodukovatelností vyšetření. Rozdíly v nálezu a v určitém časovém odstupu a mezi různými lékaři jsou spíše následkem rozdílného popisu vyšetřujícími lékaři, než vlastní progresí onemocnění. Senzitivita DRV klesá s hladinou PSA, zejména pak v oblasti hodnot PSA 4-10 ng/ml, kde má vyšetření DRV celkovou pozitivní prediktivní hodnotu 13 %, v oblasti PSA 2,6-4,0 ng/ml je to 30%, a pro PSA 1,1-2,5 ng/ml je to 14%. Při PSA pod 1,0 ng/ml má DRV tak malou prediktivní hodnotu (5%), že jej s ohledem na Ca prostaty není nutno provádět rutinně. Takto odhalené tumory jsou až v 82% ohraničené prostatu. Při srovnání nádorů odhalených pomocí DRV a PSA lze konstatovat, že tumory odhalené DRV jsou daleko pokročilejší, než nádory odhalené pomocí vyšetření PSA. Přesto již samotný screening pomocí DRV má za následek vzestup záchytu časnějších stadií a snížení počtu nemocných s metastázami. Na rozdíl od vyšetření PSA DRV vyžaduje pro screeningový program místnost a zkušeného vyšetřujícího lékaře. Přestože není DRV zdaleka ideální, zůstává i nadále důležitým screeninovým prvkem. Biopsie je indikována u každého suspektního nálezu DRV bez ohledu na hladinu PSA.

### 2) Transrektální ultrasonografie (TRUS)

Podobně jako u DRV je výsledek TRUS výrazně závislý na zkušenosti vyšetřujícího lékaře. Senzitivita vyšetření se při jeho využití v rámci screeningu pohybuje podobně jako u DRV kolem 2,6%, specificita je nižší než u DRV. Je-li podezření na nádor i při DRV, je pozitivní prediktivní hodnota 41% v opačném případě pouze 24%. TRUS vyžaduje speciální vybavení – ultrasonograf, transrektální ultrazvukovou sondu, místnost a erudovaného vyšetřujícího. Protože není TRUS při hodnocení senzitivity a specificity lepší než DRV, není TRUS vhodná pro screeningové vyšetření. Současný význam TRUS spočívá hlavně v její nenahraditelnosti při cílené biopsii prostaty.

### 3) Prostatický specifický antigen (PSA)

PSA je protein patří do skupiny serinových proteáz produkovaný prostatickým epitelem a periurethrálními žlázkami. Naprostá většina PSA je secernovaná do semenné tekutiny, kde má význam pro zkapalnění ejakulátu. Jen část PSA se dostává do séra, kde je pomocí biochemických metod detekovatelná. K průniku dochází při narušení architektiky normální prostatické tkáně. PSA se dostává do stromatu a odtud do cirkulace. Různá onemocnění

prostaty (BHP, Ca prostaty, prostatitid) ovlivňují hladinu PSA. Zvýšení hladiny PSA může tedy znamenat i jiné onemocnění prostaty, kromě Ca. Normální koncentrace PSA ovšem též nevyklučuje jakékoli onemocnění prostaty. PSA v séru může být ve formě volné, nebo vázané na antiproteázy – sérový  $\alpha$ -1-antichymotrypsin (ACT), nebo  $\alpha$ -2-makroglobulin (MG). Většina PSA cirkuluje ve vázané formě. PSA s proteolytickou aktivitou se váže ihned po uvolnění do krve na ACT, nebo MG. ACT inaktivuje proteázovou aktivitu, MG ji částečně zachovává. Volný PSA, který nemá proteolytickou aktivitu se se neváže do komplexů. Vyšetřením lze stanovit celkové PSA v séru (PSA-ACT a volné PSA dohromady), jeho volnou frakci (volné PSA bez proteolytické aktivity) a nověji i vázanou část izolovaně (PSA-ACT). Komplex PSA s MG tvoří nedetekovatelnou složku.

Nejčastěji je PSA využíván pro screening adenokarcinomu a při monitorování úspěchu léčby. Největším problémem hodnocení hladiny PSA je skutečnost, že PSA je specifickým produktem pro orgán, nikoli však specifickým produktem pro karcinom. Mezi další problémy patří fakt, že v populaci mužů se zvýšeným rizikem Ca prostaty je vysoká incidence BHP, která rovněž zvyšuje koncentraci PSA. Je prokázáno, že 28% mužů s BHP má hladinu PSA vyšší než 4,0 ng/ml a dokonce 12% těchto mužů má hladinu PSA nad 10 ng/ml. Naopak 43% mužů s Ca prostaty má normální hladinu PSA.

Senzitivita a specifita této metody je ovlivněna jak typem laboratorní metody, tak i hodnotou, kterou považujeme za normální. Snižováním hladiny normy PSA dochází ke zvýšení senzitivity, ale zároveň i ke snížení specifity. Snížení normy PSA tedy vede ke zvýšené detekci osob s Ca prostaty, ale současně se zvýší i počet falešně pozitivních. Z tohoto důvodu byly od PSA odvozeny další parametry, které mají větší specifitu, než celkové PSA a umožňují redukovat počty biopsií u nesprávně pozitivních osob. Senzitivita a specifita pro hranici běžně užívané normy 4 ng/ml je 75% a 80%, pro hladinu 2,5 ng/ml je senzitivita 100% , ale specifita pouze 47%. Zatímco hodnocení DRV a TRUS jsou závislá na vyšetřujícím, PSA je objektivně měřitelný parametr. Nejužitečnějším vyšetřením pro časnou detekci karcinomu je PSA. Pro vyloučení falešně pozitivních výsledků s cílem snížit počet indikací biopsie u pacientů, kteří nemají Ca prostaty a přitom neztratit signifikantní počet klinicky významných karcinomů, byly od PSA odvozeny další parametry:

#### A. PSA velocita PSAV

První popsaný odvozený parametr od PSA.

Je definována jako vzestup PSA mezi dvěma odběry, Nejčastěji po uplynutí 1 roku. Předpokládalo se, že Ca prostaty zvyšuje produkci PSA rychleji než BHP. Pokud je hranicí normy velocita PSA 0,75 ng/ml/rok, tak 72% mužů s Ca prostaty má skutečně rychlejší růst PSA. Pouze 10% mužů s BHP má stejně rychlý růst jako pacienti s nádorem. Dalším ověřováním této metody byla stanovena senzitivita 79% a specifita 66% u hladin vstupního PSA do 4 ng/ml. Za těchto podmínek se zabránilo 42% biopsií, ale dojde ke ztrátě 40% pacientů s Ca prostaty. Při změně hraniční velocity na 0,4 ng/ml/rok je senzitivita pouze 63% a specifita 62% u mužů se vstupní hodnotou PSA nad 4 ng/ml. Další překážkou uplatnění PSAV je variabilita koncentrace, která může kolísat v rozsahu 15-30% u mužů s BHP. Z tohoto důvodu se doporučuje měřit PSA za účelem posouzení velocity za 12 a 18 měsíců od iničiálního odběru. V současné době má použití PSAV omezený klinický význam. Pravděpodobně je vhodné ji použít pouze tehdy, je-li hodnota PSA do 4ng/ml, od první biopsie uplynulo 12-18 měsíců a zvažuje se indikace rebiopsie.

## B. PSA denzita a denzita tranzitorní zóny

PSA denzita je definována jako poměr hladiny celkového PSA a celkového objemu prostaty měřeného ultrazvukem. PSA denzita tranzitorní zóny je poměr hladiny PSA k objemu tranzitorní zóny. U obou je nezbytností provedení TRUS prostaty a změření objemu celé prostaty i samotné tranzitorní zóny. Nevýhodou je variabilita výsledků měření objemu prostatické žlázy, které se mohou lišit až o 30%, což ovlivňuje reprodukovatelnost denzity. PSAD – Prostá BHP, tedy bez přítomnosti Ca, svým růstem zvyšuje hladinu PSA. Pro rozlišení BHP a karcinomu prostaty bylo doporučeno rozhraní PSAD 0,15, které zvyšuje specifickost PSA až o 50%. Později se však ukázalo, že použití této hranice vede sice ke snížení indikace biopsií o více jak 50%, ale současně tím není biopticky prokázáno 27-48% přítomných nádorů. Tato neúnosná ztráta pacientů s Ca vedla k posunu hranice PSAD na 0,1. V tomto případě se stále redukuje počet biopsií o 24-42%, ale ztrácí se pouze 20% pacientů s karcinomem. Dalším posunem PSAD dolů na 0,08 se zabránilo pouze 12% nesprávně indikovaných biopsií, ale ztratí se pouze 12% pacientů s Ca. Odtud doporučení – pokud první biopsie u pacienta v rozmezí 4,0-10 ng/ml byla negativní, doporučuje se biopsii zopakovat v případě, že PSAD je 0,1.

PSADT – Protože BHP vzniká z tranzitorní zóny, objevila se nová myšlenka – dělit hladinu PSA pouze objemem tranzitorní zóny, tedy objemem adenomu prostaty. Byla doporučena hraniční hodnota 0,3 jejíž použití by zabránilo 51% biopsií a nezachytilo pouze 12% pacientů s Ca. Výsledky jiných autorů při stejné hodnotě však byly výrazně odlišné, zabránilo by se pouze 24% biopsií při ztrátě 1% pacientů s Ca. Výsledky prací s PSADT nebyly zatím dále rozpracovány. Proto nelze PSADT zatím doporučit do běžné klinické praxe.

## C. Věkově specifický PSA

Koncepce věkově specifického PSA vycházela z předpokladu, že hladina PSA s věkem roste bez ohledu na to zda je přítomen karcinom či nikoliv. Cílem věkově specifického PSA bylo zlepšit senzitivitu v nižších věkových kategoriích a zlepšit specifickost ve vyšších věkových kategoriích. Ukázalo se, že pro jakoukoli hodnotu PSA v intervalu mezi 4,0-10,0 ng/ml má starší muž vyšší pravděpodobnost karcinomu než mladší. I když se použitím věkově specifických hodnot zabránilo až 44% zbytečných biopsií u mužů nad 70 let, ztratilo se až 47% pacientů s Ca prostaty: Z tohoto důvodu se omezuje horní hranice PSA pro muže od 60 let výše na 4,0 ng/ml. Věkově specifický PSA není v současné době vhodný pro praxi.

## D. Volný PSA=free PSA

Z dosud neznámých důvodů je volný PSA nižší u mužů s Ca prostaty než u mužů s BHP. Stejně tak je volné PSA vyšší starších mužů nebo u mužů s velkou prostatou. Volný PSA klesá u mužů s Ca prostaty několik let před průkazem tumoru biopticky. Vysvětlením pro vyšší hladinu volného PSA u nodulární formy BHP může být přítomnost specifické molekulární formy f PSA zvané BPSA. Tato forma PSA je ve zvýšené míře přítomna v tranzitorní zóně prostaty. Zvýšení f PSA je úměrné velikosti prostaty a ta úzce souvisí s růstem BHP. Volný PSA zlepšuje specifickost celkového rozmezí od 2,5–10 ng/ml. Doporučované limity pro procentuální část volného PSA jsou v rozmezí 14-26%. Zabránilo se tak 20-40% biopsií při ztrátě pouze 5-10% pacientů s karcinomem. Vzhledem k věkové oscilaci PSA se objevily i tabulky o věkově specifickém volném PSA. Přesto se doporučuje všeobecně hodnota volného PSA 25%. Ta u starších mužů zabránila zbytečným biopsiím současně se minimalizuje únik mladých pacientů s Ca prostaty. Zdá se, že měření volného

PSA nezachytí klinicky nevýznamné nádory, ale naopak je zde významná korelace mezi agresivitou nádoru a volným PSA.

Procentuální hodnota volného PSA je vynikajícím vyšetřením před eventuálním opakováním biopsie u mužů s negativním nálezem po první biopsii a zvýšeným celkovým PSA. V těchto případech procentuální hladina volného PSA 30% zabráni 12% zbytečných punkcí, přičemž se ztratí pouze 5% pacientů s karcinomem. Pro praxi je doporučována horní hladina volného PSA 25%, avšak tuto hodnotu lze upravit dle pacientových požadavků tj. do jaké míry si přeje přesnost, s jakou má být u něho potvrzen, nebo vyloučen Ca prostaty. Při indikaci druhé biopsie se doporučuje hladina 30%.

#### E. Vázaný=komplexní PSA

Zkušenosti s jeho vyžitím v rozmezí PSA 4,0-10,0 ng/ml jsou zatím dle dostupných prací rozporuplné. Proto dosud nebylo zařazeno do klinické praxe.

#### F. Atypické formy PSA

PSA má celkem 5 známých navzájem odlišných epitopů s výraznou polymorfií ovlivňující jejich imunoreaktivitu. Tato polymorfie může vést k analytické chybě závislé na použitých protilátkách a k nesprávně nižším hodnotám PSA, kdy hladina PSA může být dokonce nižší než hladina f PSA. Pro stanovení správné koncentrace PSA u těchto nemocných jsou nutné modifikované laboratorní metody detekující i atypické varianty PSA.

### OVLIVNĚNÍ HLADINY PSA V SÉRU

1. DRV- Existují rozporuplné informace, jisté je, že do 24 hodin od vyšetření se koncentrace PSA stabilizují na hodnoty před vyšetřením. Vzestupy PSA po DRV se pohybují okolo 0,2 ng/ml.
2. Ejakulace – Má minimální vliv na hladinu PSA v séru. Po 6 hod od ejakulace je nepravděpodobné, že by došlo ke klinicky signifikantnímu ovlivnění celkového, nebo volného PSA.
3. Flexibilní cystoskopie – hladiny PSA ovlivňuje podobně, jako DRV
4. Finasterid – po 6 měsících užívání snižuje celkovou hladinu PSA až o 50%, zatímco hladinu volného PSA neovlivňuje. Proto se k aktualizaci PSA u muže léčeného Finasteridem doporučuje celkové PSA vynásobit dvěma. Hladina volného PSA odpovídá reálné hodnotě.

#### 4) Kombinace DRV, PSA a TRUS při screeningu

Kombinací jednotlivých metod lze dosáhnout aditivního efektu. Platí to pro kombinaci DRV a PSA. Pozitivní prediktivní hodnota pro abnormální DRV a normální hladinu PSA je 17%, pokud je PSA vyšší – v rozmezí 4,1 – 10,0 ng/ml, je prediktivní hodnota 45%

- Při suspektním DRV s hodnotu PSA nad 10,0 ng/ml se pozitivní prediktivní hodnota posouvá k hranici 77%

- Je-li hodnota PSA nad 10 ng/ml, DRV je normální, prediktivní hodnota prudce klesá na 31%

V případě, že by ke screeningu stejné populace nad 4,0 ng/ml bylo použito pouze DRV, uniklo by 32% pacientů s Ca prostaty. Pokud by screening využíval pouze TRUS, počet nedetekovaných Ca prostaty by se zvýšil u stejné populace až na 43%. Ideální kombinací pro screening tedy je kombinace DRV+PSA, TRUS slouží pouze jako součást biopsie.

### HRANICE NORMY PRO PSA

Pro běžnou praxi se užívá hranice 4 ng/ml, ale 20% mužů s diagnostikovaným Ca prostaty má hodnotu PSA nižší!!!

Pokud se norma pro hladinu sníží na 2,5 ng/ml, bude u mužů v rozmezí PSA 2,6 – 4,0 ng/ml v 21% diagnostikován Ca prostaty a půjde o klinicky lokalizovaný Ca.

Pokud se norma sníží alespoň na 3 ng/mllepší se detekce Ca o 30%.

U bělochů se průměrné hodnoty PSA v době diagnózy pohybují kolem 8 ng/ml, oproti Afroameričanům s průměrnou hodnotou kolem 14 ng/ml.

Pozitivní prediktivní hodnota pro bělochy (pravděpodobnost výskytu Ca při biopsii) PSA nad 4,0 ng/ml je 22-34%, pro Afroameričany je to 38-48%.

Pro mladé muže, u kterých časná detekce Ca prostaty a časná léčba může ovlivnit mortalitu je vhodné snížit hladinu normy PSA na 2,5 ng/ml, podobně jako pro Afroameričany.

### **Indikace screeningového vyšetření**

U mužů s pozitivní rodinnou anamnézou začít screening již ve 40 letech (2-3x vyšší riziko+cca u 43% mužů s familiárním výskytem je toto onem. diagnostikováno před 55.rokem života.

U Afroameričanů začít screening také ve 40 letech.

Ostatní muži – provádí se nejčastěji mezi 50-70 rokem života.

### **Intervaly screeningového vyšetření**

První hodnota PSA má vysokou pozitivní prediktivní hodnotu pro riziko diagnózy Ca prostaty v dalším životě.

U mužů s hodnotou PSA pod 2,5 ng/ml při prvním vyšetření je pouze 1% šance diagnózy Ca prostaty v následujících 4 letech.

Při PSA 2,6 – 4,0 ng/ml se tato šance zvyšuje na 13%

Při hladině PSA mezi 4,1 – 10 ng/ml je toto riziko až 38%



Na základě těchto výsledků se doporučuje sledování mužů s koncentrací iPSA pod 2,0 ng/ml v intervalu 1x/2roky a mužů s koncentrací iPSA nad 2,0 ng/ml 1x ročně

Ukončení screeningu a časné detekce:

1. U pacientů s životní vyhlídkou kratší než 10 let (pacient již není kandidát pro agresiv. Léčbu
2. U mužů nad 65 let, pokud hodnota jejich PSA je 1 ng/ml a méně

Kdy screening a časnou detekci ne zahajovat:

1. U mužů, kteří s ohledem na aktuální zdravotní stav, biol. Věk a rodinnou anamnézu nemají životní vyhlídku delší než 10 let
2. U mužů kolem 70 roku věku (průměrný věk mužů v ČR asi 84 let)
3. U mužů, kteří screeningové vyš. Odmítnou

Nejčastější chyby při indikaci odběru PSA

- ◆ Pacient nebyl informován o tom, co znamená PSA a jaké důsledky pro něho přinese nález zvýšené hladiny.
- ◆ PSA se neodebírá před vyšetřením per rektum, ale po něm
- ◆ Při mírném zvýšení PSA se neindikuje biopsie, ale opakované náběry PSA (během týdnů až měsíců)
- ◆ U mužů s familiárním výskytem Ca prostaty se PSA neodebírá v mladších věkových skupinách
- ◆ Detekce se často naopak provádí u mužů, kteří nemají vyhlídku přežití 10 let
- ◆ Volný PSA se vyšetřuje současně s celkovým PSA, aniž by se jeho indikace omezila pouze na rozmezí PSA 4,0-10,0 ng/ml celkového PSA [1]

## Patologie karcinomu prostaty

### Makroskopická

Karcinom prostaty v naprosté většině případů vzniká v periferní oblasti žlázy, zejména v zadní části odpovídající zadnímu laloku (75%). Signifikantní množství vzniká i v dvou ostatních zónách. Tumory transitorní zóny jsou menší a lépe diferencované. Až 85% adenokarcinomů je multifokálních, avšak v době diagnózy, již většinou mnohotná ložiska splývají v nepřesně ohraničený uzel. Na řezu prostatou bývá nádorová tkáň oproti okolí nažloutlá, většinou ji však nelze makroskopicky spolehlivě odlišit. Pohmatově bývá nádorová tkáň tužší, čehož se využívá v klinické diagnostice ( vyšetření per rektum).

Před zavedením vyšetření PSA do rutinní praxe býval často identifikován náhodně při odstranění prostaty pro nodulární hyperplazii – 6-20% případů. Tyto nádory byly označovány jako „incidentální karcinomy“. [6]

# Mikroskopická

Mikroskopicky se jedná převážnou většinou o adenokarcinomy - podle různých zdrojů 94-97%.

Histologická klasifikace epitheliálních nádorů prostaty dle WHO:

## 1) ADENOKARCINOM

### A. Adenocarcinom (acinární) 8140/31:

1. Atrofický
2. Pseudohyperplastický
3. Pěnitý
4. Koloidní 8480/3
5. S prstencovitými buňkami 8490/3
6. Onkocytární 8290/3
7. Podobný lymfoepitheliomu 8082/3
8. Karcinom vřetenobuněčný 8572/3  
(karcinosarkom, sarkomatoidní karcinom)

### B. Adenocarcinom duktální 8500/3:

1. Kribriformní 8201/3
2. Papilární 8260/3
3. Solidní 8230/3

## 2) KARCINOM Z UROTHELU

- 3) KARCINOM DLAŽDICOBUNĚČNÝ
- 4) KARCINOM ENDOMETROIDNÍ
- 5) KARCINOM INTRADUKTÁLNÍ PAPILÁRNÍ / INTRACYSTICKÝ
- 6) KARCINOM NEDIFERENCOVANÝ
- 7) JINÉ



Dobře diferencované karcinomy mají dosti pravidelné okrouhlé žlázky drobné, nebo střední velikosti. Jsou lemované jednou vrstvou uniformních kubických, nebo nízce cylindrických buněk. Některé žlázky mohou být větší a proliferací epitelu do lumen vznikají kribriformní, nebo papilární struktury. Cytoplasma nádorových buněk je bledá a často granulární, někdy pěníta pro přítomnost lipidů (makroskopicky nažloutlá barva). Jádra jsou kulatá a vezikulární se zřetelnými nukleoly. Mitózy jsou vzácné. Diferencované karcinomy se někdy obtížně odlišují od hyperplastických změn. Nádorové žlázky jsou zpravidla menší, hustě seskupené, stroma mezi nimi je chudé. Důležitým znakem je jednovrstevnost epitelu. Některé karcinomy naproti tomu jsou nízce diferencované, často solidní, nebo solidně trabekulární – nediferencovaný karcinom. Mitoticky jsou aktivnější než diferencované formy. Množství stromatu silně kolísá. Nejspolehlivějšími diagnostickými známkami při karcinomu je při nejasnostech v hodnocení cytologických a strukturálních znaků průkaz invaze do pouzdra prostaty, do lymfatických uzlin a invaze do perineurálních štěrbin. [2,6,9]

## Šíření

- 1) Per continuitatem – Lokální šíření postihuje další části prostaty, pouzdro, semenné váčky a spodinu močového měchýře. S progresí dochází k prorůstání do rekta a pánevního dna.
- 2) Krevní cestou – Nádor později metastazuje především do kostí, ale i do jiných orgánů: plic, jater, ledvin nadledvin. Kostní metastázy mají především osteoplastický charakter a nacházejí se zejména v: osových částech skeletu ( zvláště v bederních a hrudních obratlech ), proximálním femuru, pánevních kostech a žebrech.
- 3) Lymfaticky – Lymfatické šíření postihuje nejprve obturátorové uzliny, později uzliny perivezikální, hypogastrické, ilické, nesakrální a paraaortální. Mohou být postiženy i uzliny nad bránicí.

Na způsob šíření má vliv i objem nádoru. Malé tumory do 0,5 ml metastazují vyjíměčně, naproti tomu tumory větší než 12 ml metastazují často. Objem nádoru koreluje se stupněm gradingu, kapsulární penetrací, invazí do semenných váčků a s metastázami. Většina tumorů do 3,5 ml je lokalizována intraprostaticky. Agresivita tumoru roste s objemem a u tumoru nad 5 ml je vyléčení radikální prostatektomií nepravděpodobné. [1,6]

## Stanovení stupně diferenciace – grading

Poskytuje u karcinomů prostaty mimořádně hodnotnou informaci o dalším vývoji nemoci. Pouze u několika dalších malignit bylo věnováno tolik pozornosti histologickému gradingu jako u adenokarcinomu prostaty. Bylo popsáno přes 40 různých klasifikací a neustále vznikají nové.

Od roku 1979 je považován za zlatý standard upravený Gleasonův systém, který je založen na posouzení stupně žlázné diferenciace a strukturálního růstu nádoru. Stupeň diferenciace karcinomu prostaty velmi dobře koreluje s prognózou onemocnění. Až do současnosti je tento způsob hodnocení adenokarcinomu prostaty nejrozšířenější. Nejvíce splňuje požadavky jak patologů, tak urologů i onkologů.

### Gleasonův systém

Je založen na architektuře maligních epiteliálních buněk a na zachovalosti žlázné struktury tumoru při malém zvětšení (40x). Cytologické charakteristiky se neberou v potaz. Původně Gleason popsal devět reprodukovatelných stupňů malignity, potom byly jednotlivé skupiny statisticky srovnány s údaji o přežívání (studie VACURG) a celý systém byl zjednodušen na pět skupin vyjadřujících maligní potenciál. Protože adenokarcinom je heterogenní nádor vyznačující se přítomností několika gradingových skupin, popisovaly se zprvu tumory i několika stupni – což bylo nepřehledné. Podobně jako u jiných malignit se zjistilo, že prognózu určuje nejagresivnější složka. Později sledováním přežívání nemocných s různými stupni malignity dle Gleasonova systému, bylo shledáno, že u jedinců se dvěma různými typy malignity délku života určil přibližně průměr mezi délkami života u těch, kde byl nález uniformního tumoru o vyšším a nižším stupni Gleasonovy stupnice. Z tohoto důvodu Gleason navrhl součet dvou predominantních typů architektury maligních epiteliálních buněk (např. 3+2) a dosahuje hodnot od 1+1 – dobře diferencovaný tumor do 5+5 – totálně nediferencovaný tumor. Gleasonovo skóre je vždy třeba udávat jako součet, aby nedošlo k záměně s fadingem. Při odečítání Gleasonova skóre existuje dobrá shoda při reprodukci výsledku u jednotlivce i u skupiny patologů.

Nádory s Gleasonovým skóre 2-4 mají stejnou prognózu

Horší je u nádorů s Gleasonovým skóre 5-6

Špatná je u Gleasonova skóre 7

Nejhorší je u Gleasonova skóre 8-10

### Gleasonův grade

GG	Nález
1	Velké, správně formované aciny, ohraničené uniformní žlázky
2	Středně velké, ohraničené uniformní žlázky
3	Variabilní velikosti tvar žlázek, jsou však menší než u GS 1-2
4	Velké, nepravidelné, kribriformní žlázky, které splývají
5	Žádná glandulární diferenciace, anaplastický komedokarcinom

### Histopatologický grade

Dalším často užívaným systémem používaným hlavně v Evropě je třístupňový grade, doporučený WHO a založený na hodnocení nukleární anaplazie a stupně žlázné diferenciace.

### Histopatologický grade

Gx	Grade nelze posoudit
G1	Dobře diferencovaný (lehká anaplazie)
G2	Středně dobrá diferenciace (střední anaplazie)
G3	Špatně diferencovaný nebo nediferencovaný (význačná anaplazie)

## Klasifikace a stadia

Stanovení stadia onemocnění Ca prostaty má své důvody. Každému stadiu onemocnění odpovídá určitý možný způsob léčby, který je v dané situaci nejefektivnější a s nejmenší definovanou morbiditou. Každé stadium se liší i svou prognostickou informací. Navíc je možné srovnávat různé léčebné modalitty u stejného stadia onemocnění, provádět epidemiologické studie, klinické studie s definovat jednotlivé skupiny pacientů. Není to dávno, co se stadium Ca určovalo pouze DRV v kombinaci se stanovením koncentrace kyselých fosfatáz a scintigrafií skeletu. Objev PSA, zavedení nových zobrazovacích metod a možnosti predikce stadia přinesly významné změny do různých klasifikačních schémat. Mezinárodně uznávanou klasifikací v současnosti je TNM klasifikace 5. Revize z roku 1997

## TNM klasifikace 1997

TNM	Nález
T <sub>x</sub>	Primární tumor nelze hodnotit
T <sub>0</sub>	Nejsou známky přítomnosti tumoru
T <sub>1</sub>	Klinicky nezjistitelný tumor, který nelze palpovat ani zobrazit
T <sub>1a</sub>	Incidentální histologický nález v resekátu, tumor přítomen v méně než 5% resekátu po TURP
T <sub>1b</sub>	Incidentální histologický nález v resekátu, tumor přítomen ve více než 5% resekátu po TURP
T <sub>1c</sub>	Tumor prokázán biopsií indikovanou pro zvýšené PSA (nepalpovatelný, nezobrazitelný)
T <sub>2a</sub>	Tumor postihuje jeden lalok
T <sub>2b</sub>	Tumor postihuje oba laloky
T <sub>3a</sub>	Tumor se šíří extrakapsulárně (uni/bilaterálně)
T <sub>3b</sub>	Tumor se šíří do semenných váčků
T <sub>4a</sub>	Tumor infiltruje hrdlo, rektum, sfinkter, levátory, nebo pánevní stěnu
N <sub>x</sub>	Nelze hodnotit regionální stav uzlin
N <sub>0</sub>	Regionální uzliny bez metastáz
N <sub>1</sub>	Metastáza v jedné, nebo několika uzlinách
M <sub>x</sub>	Přítomnost metastáz nelze hodnotit
M <sub>0</sub>	Metastázy neprokázány
M <sub>1</sub>	Vzdálené metastázy
M <sub>1a</sub>	Non regionální uzlinové metastázy
M <sub>1b</sub>	Kostní metastázy
M <sub>1c</sub>	Jiné vzdálené metastázy

## Klinická stadia

Stadium I	T1a	N0	M0	G1
Stadium II	T1a	N0	M0	G2, 3-4
	T1b	N0	M0	Jakékoli G
	T1c	N0	M0	Jakékoli G
	T1	N0	M0	Jakékoli G
	T2	N0	M0	Jakékoli G
Stadium III	T3	N0	M0	Jakékoli G
Stadium IV	T4	N0	M0	Jakékoli G
	Jakékoli T	N1	M0	Jakékoli G
	Jakékoli T	Jakékoli N	M1	Jakékoli G

## Stanovení stadia onemocnění

Onemocnění adenokarcinomem prostaty lze klasifikovat do stadií, která umožňují specifický terapeutický přístup. Určujeme stadia klinická, nebo patologická. Ne vždy se stanovují stadia kompletní, za jistých okolností se určují pouze některé kategorie TNM klasifikace důležité pro další postup. Schopnost klinické (laboratorní, zobrazovací) metody určit správné stadium se určuje srovnáním s patologickým stadiem a patologické stadium se odečítá z celého odejmutého orgánu (prostata, nebo lymfatické uzliny). Patologické metastatické stadium se určuje vyjímečně.

### 1. Stanovení klinického stadia (c)

Určuje se klinickým vyšetřením, zobrazovacími metodami a laboratorními vyšetřeními. Pro určení různých stadií existují různé diagnostické metody, které mají různou přesnost.

#### a) Stanovení lokálního rozsahu

##### aa) Transuretrální resekce prostaty (TURP)

TURP zachycuje Ca z transitorní zóny a nádory prostupující obě zóny. Většina tumorů prostaty však vychází z periferní zóny, proto je senzitivita TURP při detekci Ca T1 pouze 28%. Avšak zpracováním materiálu po TURP lze dosáhnout 100% zachytu tumoru, pokud je v resekátu přítomen. Otázkou je, zda v případě pozitivní histologie z resekátu po TURP je zachycen tumor kategorie T1a či T1b. Klinické podhodnocení tumoru při TURP je známý problém.

##### ab) DRV

Stanovení rozsahu postižení u palpovatelného tumoru, ohraničeného na orgán v současnosti závisí na výsledku DRV. Tímto vyš. se stanovuje kategorie T2-T4. Rozlišuje se, zda je postižen jeden lalok, nebo oba a zda se jedná o malý, nebo větší tumor, zda je přítomna penetrace kapsuly, nebo infiltrace semenných váčků, rekta, nebo stěny pánevní.

U nádorů T1a-T1c je nález negativní. DRV je velmi nepřesné viz. výše. Podhodnocení se může vyskytnout až v 59% případů, naopak nadhodnocení pouze v 5% případů. (Ve srovnání pacientů s nádorem T2c po RAPE.)

##### ac) TRUS

TRUS dokáže identifikovat 46% případů extraprostatického šíření a 22% šíření do semenných váčků, u kterých nebylo toto šíření rozpoznáno DRV. U více než 40% pacientů byl rozsah stanoven nesprávně, takže celková přesnost TRUS jako metody vhodné k rozpoznání lokálního, nebo pokročilého stadia odpovídá 58%. Vyšetření má vysoký stupeň nesprávně pozitivních nálezů, proto pozitivní prediktivní hodnota činí pouze 62%. Tím, že vyšetření postrádá prediktivní hodnotu, pravděpodobnost, že skutečnost bude odpovídat výsledku TRUS, je pouze okolo 50%. I když o něco vyšší přesnost má v kombinaci s DRV pozitivní prediktivní hodnota zůstává stále problémem, proto se TRUS používá pouze ke změření prostaty a k provedení cílené biopsie. Nepoužívá se ke stanovení T kategorie.

#### ad) Biopsie prostaty

Výsledky biopsie prostaty lze za určitých okolností využít ke určení, nebo predikci lokálního rozsahu onemocnění.

#### ae) Počítačová tomografie CT

CT vyš. neumožňuje stanovit jemný rozdíl mezi lokálně ohraničeným a lokálně pokročilým tumorem. Ke stanovení T není vhodné.

#### af) Nukleární magnetická rezonance NMR

Pokud je k posouzení lokálního nálezu na prostatě použito klasické celotělové vyš., neliší se výsledky od TRUS. Novější metodou je NMR s endorektální cívkou. Pokud se použijí stejná kritéria pro definici extraprostatického šíření nádoru, jako u celotělové NMR, nejsou výsledky vyšetření s endorektální cívkou lepší, než u celotělové. Při jiné definici lokální progresse může detekce dosáhnout až 75,6%. NMR není vhodná ke standardnímu použití.

#### b) Stanovení uzlinových metastáz

Pánevní uzlinové metastázy jsou často asymptomatické-alespoň v časných stádiích onemocnění a na rozdíl od skeletových metastáz jsou zřídka vizualizovány zobrazovacími metodami. Souvisí to s faktem, že u časných stadií jsou metastázy mikroskopické a uzliny nezvětšené. Pokud je Gleasonovo skóre 6 a méně a současně PSA 10 ng/ml nebo méně, lymfadenektomie není potřebná, protože incidence nesprávně negativních nálezů jsou pouze 3%.

#### ba) Bipedální lymfografie

Již opuštěná metoda-důvodem je špatná senzitivita v zobrazení oblastí obturátorových uzlin a vnitřních ilických. Další nevýhodou je invazivnost a riziko plicní embolie.

#### bb) Počítačová tomografie

Pánevní CT se často prováděla u pacientů s adenokarcinomem prostaty většinou z důvodů vyšetření pánev. uzlin. horní hranicí pro velikost uzlin je 10 mm. Pokud Byli pomocí CT vyšetřeni pacienti s časně detekovaným Ca prostaty, pouze v 1,5% byly prokázány lokální uzlinové metastázy a to pouze u pacientů s PSA nad 20 ng/ml. U stejně nemocných byly lymfadenektomií zjištěny metastázy (patol. stadium) rovněž u 1,5% nemocných, avšak i u nemocných s PSA pod 20 ng/ml. U pacientů s lokálně pokročilým onemocněním a vysokými markery v séru kolísá senzitivita CT vyš. Mezi 33-50%. Tato senzitivita však nebyla ověřena histologicky (výsledky by byly horší).

#### bc) NMR

Výtěžnost celotělové NMR je slabá podobně jako u CT. Pozitivita je dána též pouze velikostí uzliny.

#### bd) PET pozitronová emisní tomografie

U Ca prostaty ne tolik výtěžná, jako u jiných karcinomů, ale v určitých případech může rozhodnout o dalším léčebném postupu.

### c) Stanovení vzdálených metastáz

ca) Scintigrafie skeletu – Nejčastější výskyt vzdálených meta jsou kosti, v časném stadiu jsou asymptomatické. Nesprávně negativní výsledky méně než 1% senzitivita dosahuje téměř 100%. → Ideální a přesné vyšetření k jejich detekci.

cb) Snímek kostí s pozitivním scintigrafickým nálezem – V případě nejasného scinti nálezu, ověření zda se nejedná o benigní proces. V případě dalších nejasností možno opakovat scinti s odstupem 30-60 dnů, nebo zkusit CT či přímo biopsii.

cc) Alkalická fosfatáza kostní izoenzym – Vhodný ke stanovení stadia onem., ke sledování jeho aktivity a odpovědi na léčbu. V případě aktivity onemocnění je vhodnější ke sledování než PSA, protože lépe vyjadřuje změny kostního metabolismu. Při iniciálním stanovení postižení skeletu význam kostní alkalické fosfatázy spočívá v tom, že u nemocných s hodnotou fosfatázy do 20 ng/ml a současně s PSA do 20 ng/ml není nutné provádět scintigrafii skeletu, a to s negativní prediktivní hodnotou 100%.

cd) Nativní snímek plic – rutinně se neprovádí, meta proces obvykle zasahuje nejprve skelet  
ce) Uz vyšetření jater – běžně se nepoužívá, meta jater známka pouze velmi pokročilého onem.

cf) Jiná vyš. – nepříliš rozšířené metody:

průtoková cytometrie k detekci cirkulujících PSA pozitivních buněk,

RT-PCR zachycující mRNA v kolujících prostatických nádorových bb. ...atd.

## 2. Stanovení patologického stadia (p)

V posledních letech byl standardizován postup při zpracování materiálu po RAPE, kdy se používá technika parciálního, nebo kompletního zpracování preparátu. Výsledek tohoto vyšetření rozhoduje o osudu nemocného. Je nesmírně důležité určit lokální rozsah onemocnění – zda jde o tumor lokalizovaný (pT2), nebo lokálně pokročilý (pT3) s extraprostatickým šířením a posoudit přítomnost pozitivních chirurgických okrajů. Je nutné stanovit i postižení lymfatických uzlin meta procesem.

### 1. Stanovení lokálního rozsahu onemocnění (pT)

Lokálně pokročilý tumor je takový, který se již šíří extraprostaticky, nebo je přítomen na okraji řezu prostatou jako pozitivní chirurgický okraj. V opačném případě se jedná o lokálně ohraničený tumor.

#### A. Extraprostatické šíření

=propagace tumoru za hranice prostaty, nebo kapsuly

- Existují 3 způsoby extraprostatického šíření podle místa a složení extraprostatické tkáně:

#### I. Tumor v tukové tkáni

Nádor se dobře diagnostikuje, když jsou maligní aciny v kontaktu s tukovou tkání, protože v prostatě se žádná tuková tkáň nenachází, je toto kritérium zcela nezvratitelné. Tuková tkáň je většinou přítomna při laterálním, dorzolaterálním, a dorzálním okraji prostaty. Tohoto znaku je využíváno při hodnocení bioptických vzorků a na špatně označených řezech z preparátu prostaty.

#### II. Tumor v perineurálních prostorech nervově-cévních svazků

Nervově-cévní svazky představují cestu nejmenšího odporu pro šířící se tumor z prostaty. Tyto svazky jsou uloženy u dorzolaterálních okrajů prostaty (přibližně na číslech 5 a 7

v příčném řezu) a nejlépe jsou patrné při zpracování preparátu metodou příčných řezů celou prostatou u výkonu, kde nebyly nervy šetřeny. Přítomnost tumoru v perineurálních prostorech nervově cévních svazků představuje další typ extraprostatického šíření, i když maligní žlázky nejsou v kontaktu s tukovou tkání.

Ne vždy perineurální šíření představuje současně i extraprostatické šíření. Často se daří zachytit i větší nervy uvnitř prostaty, které mohou být mylně považovány za nervově-cévní svazky. Extraprostatickým šířením v oblasti nervově-cévních svazků lze nazvat pouze přítomnost maligních nádorových acinů až za konturou prostaty.

### III. Tumor v přední svalovině

Jde o velmi vzácné extraprostatické šíření karcinomu, které je patrné pouze u velkých tumorů tranzitorní zóny. Přední fibromuskulární stroma vyběhává z prostaty a spojuje se se zevní hladkou svalovinou a skeletovými svaly, které se upínají do stydkých kostí. V této oblasti je velmi málo tukové tkáně a za extraprostatické šíření bývá považována přítomnost tumoru v kosterní svalovině či za hranicí mezi přechodem fibromuskulárního stromatu a kosterního svalstva.

Frekvence extraprostatického šíření

V preparátech po RAPE je frekvence extraprostatického šíření v rozmezí 23-52%. Je zde popisována souvislost s objemem tumoru a invazí do vezikul. V pitevním materiálu u tumoru do 0,46 ml je extraprostatické šíření přítomno ve 2% u větších objemů dosahuje až 52%.

#### B. Chirurgické pozitivní okraje

=jako pozitivní okraj je označován stav, kdy jsou tumorózní buňky přítomné v tuší nabarveném okraji prostaty

Zde je třeba opatrnosti při hodnocení míst na preparátu, která mohou být peroperačně narušena koagulací, eventuálně nůžkami v oblasti zdravé tkáně prostaty. V těchto případech je tuš na okraji přítomna, ale nejde o pozitivní okraj. Je nutné si uvědomit, že pozitivní chirurgické okraje nejsou zahrnuty v TNM klasifikaci. Mnoho studií rovněž směřuje pozitivní okraje a extraprostatické šíření, zvláště v případech, kdy operatér incidoval prostatu v místě intraprostatického tumoru. Z toho jednoznačně vyplývá, že stav okrajů a extraapikulární šíření je třeba popsat zvlášť.

Nepřesnosti mohou vznikat v podmínkách, kde lokálně není žádná extraprostatická tkáň.

V těchto případech chirurgický resekcí okraj koresponduje přesně se zevním okrajem prostaty, nebo zasahuje do kapsuly či přímo do prostaty. Je-li v těchto okrajích přítomen nádor, je těžké definovat, zda jde o extraprostatické šíření. Některá pracoviště označují tento stav jako T2+, aby se odlišila skutečnost, že tumor označený pT2 může zasahovat i mimo prostatu, což v daném případě nelze spolehlivě prokázat.

Frekvence pozitivních okrajů

Frekvence pozitivních okrajů neustále během posledních let klesá, pravděpodobně v souvislosti se zlepšující se technikou operací a včasnou detekcí tumoru, ještě ve stadiu malého objemu. Zpočátku se frekvence pohybovala od 46% do 57%, později výrazně poklesla na pouhých 8%. Výskyt pozitivních okrajů se neliší u nervy šetřících operací. Většina pozitivních okrajů u prostat s tumorem do 4 ml je způsobena peroperační incizí. Nejčastěji jsou pozitivní okraje v oblasti apexu, dorzálních a laterálních stran prostaty. Na hrdle je jich méně nejméně jich je v oblasti horních pediklů.

## 2. Stanovení uzlinového postižení (pN)

Klin. vyšetření jako taková mají při stanovení postižení spádových uzlin minimální význam a zlatým standardem zůstává lymfadenektomie. Provádí se v podobě léčebného výkonu (RAPE,

nebo před léčebným výkonem (radioterapie, perineální prostatektomie) v několika modifikacích:

#### I. Standardní pánevní lymfadenektomie

Nejstarší metoda zahrnující uzliny obturátorové, vnitřní ilické, zevní ilické a distální společné. Tato metoda má největší morbiditu – lymfedém DK, lymfokéla – byla proto opuštěna

#### II. Modifikovaná pánevní lymfadenektomie

Zahrnuje pouze obturátorové uzliny. Morbidita s touto metodou výrazně poklesla a je standardem od r. 1981. Plně nahradila původní rozsáhlou metodu.

#### III. Laparoskopická lymfadenektomie

Umožňuje odebrat uzliny ve stejném rozsahu jako modifikovaná forma, ale laparoskopicky. Může předcházet definitivní radioterapii, perineální radikální prostatektomii, nebo být součástí laparoskopické RAPE.

#### IV. Minilaparotomie

Od modifikované lymfadenektomie se liší pouze malou incizí vyžadující speciální rozvěrač. [1,6,10]

## Klinické projevy onemocnění

Klinická prezentace se během posledních dvou desetiletí významně změnila a to zejména díky časně detekci související se zavedením PSA. Do té doby obvykle přicházela velká část mužů k lékaři až s klinicky významným Ca, který se projevoval následujícími symptomy: únavou (z urémie či anémie), ztrátou hmotnosti, bolestmi kostí a mikčními obtížemi. Příčinou těchto symptomů bylo lokálně pokročilé, nebo celkově pokročilé metastazující onemocnění karcinomem. V současné době se s těmito případy ještě lze setkat, ale poměrně velké množství nových onemocnění karcinomem prostaty je již detekováno v časném stadiu.

### Symptomy

#### 1. Mikční

Subvezikální obstrukce – Častěji zapříčiněná BHP, u Ca pouze až při takovém objemu tumoru, kdy již zcela jistě překročil hranice orgánu (primárně periferní růst u Ca).

Projevy: vyprazdňovací obtíže-jako zpomalený proud moče, pocit neúplného vymočení, přerušovaný proud; uskladňovací (jímací obtíže) – frekventní močení, urgence, urgentní inkontinence, nykturie=důsledek sekundární detrusorové nestability při subvezikální obstrukci, recidivující infekce s rizikem urosepsy, tvorba močových kamenů a snimi související komplikace, hematurie, jímací obtíže jako následek invaze tumoru do trigona, či pelvických nervů, vzácně hemosperma.

#### 2. Příznaky od lokálně pokročilého tumoru

Tumorózní infiltrace prostaty a lokální invaze do přilehlých struktur vede k hematurii a možnosti tamponády měchýře. Hematurie může být doprovázena dysuriemi z infiltrace uroepithelia v prostatické uretře.

Invaze sfinkterového mechanismu může vést k inkontinenci: v těchto případech je nutné diferenciatně diagnosticky odlišit stavy paradoxní ischurie.

Extrakapsulární progresse dorzálním směrem vede k destrukci nervově cévních svazků a tím k erektilní dysfunkci. Na tuto možnost je třeba pomyslet při pátrání po příčině erektilní dysfunkce u starších mužů. Extrakapsulární propagace rovněž vede k invazi do pánevních



nervů, které způsobují charakteristickou bolest na perineu a suprapubické oblasti. Šíření tumoru směrem k rektu může vyvolat střevní obtíže a v méně častých případech to dokonce mohou být příznaky první. Denonvilliersova fascie je odolná proti infiltraci tumorem, ale není neobvyklé, že lokálně pokročilý tumor utlačuje distální části rekta, což vede k obtipacím vedle již zmíněných bolestí. Tito nemocní bývají obvykle odesíláni na chirurgickou ambulanci, protože nález nápadně připomíná tumor rekta.

### 3. Příznaky od celkově pokročilého metastatického onemocnění

Vedle zcela asymptomatických průběhů se zde daleko nejčastěji setkáváme s různými příznaky. Nejčastější je bolest, a to v pánevních kostech a lumbální páteři. Diferenciálně diagnosticky je nutno pomyslet na karcinom, zejména pokud jde o náhlé progresivní bolesti v dolní části lumbální páteře. Kostní metastázy se mohou vyskytovat v kterékoli kosti lidského těla. Nejčastěji viz. patologie. Meta proces v oblasti obratlových těl může vést k různým neurologickým projevům, nejčastěji na DK. Rozsáhlé meta postižení v kostní dřeni může vést k normochromní normocytární anémii.

Lymfatické metastázy jsou symptomaticky chudé. Jde o nebolestivé zvětšení uzlin v třísle, event. v axilární, supraklavikulární, nebo cervikální oblasti. Mezi další postižené oblasti patří obturatorní a později vnitřní ilické uzliny, které mohou mít za následek extraluminální útlak močovodů. Později se tumor dostává do společných ilických, inguinálních a paraaortálních uzlin. Tento stav může vyvolat lymfedém DK, nebo jejich bolesti. Komprese močovodů může vést k urémii, nebo septickým komplikacím z pyonefrózy. [1]

## Terapie

Léčba je limitována stadiem onemocnění. Jiná bude při lokálním postižení prostaty, kdy může být radikální, a to chirurgická nebo radiologická, jiná bude v případě zasažení i jiných orgánů a vytvoření již dceřinných nádorových ložisek, hlavně v kostech. V těchto případech přichází v úvahu léčba hormonální nebo chemoterapie kombinovaná s chirurgickým zákrokem, kdy chirurg zajišťuje pouze průchodnost trubice močové v případě, že nemocný nemůže močit.[13]

### 1. Léčba nádoru omezeného na prostatu

#### Radikální prostatektomie (RAPE)

Prostatektomie je poměrně složitý výkon a je nutné, aby ho prováděl zkušený urolog. Zákrok se provádí v celkové anestezii. Tato operace je jedinou skutečně kurativní metodou léčby. Indikuje se u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty v dobrém zdravotním stavu s předpokladem přežití alespoň 10 let. Při operaci se nejprve odeberou lymfatické uzliny, které se ihned vyšetří na přítomnost metastáz. Radikální prostatektomií se odstraňuje prostata spolu se semennými váčky, pouzdrem a okolním tukem. Mezi její nejzávažnější pozdní komplikace patří močová inkontinence, erektilní dysfunkce a stenóza anastomózy jejichž výskyt se díky stále dokonalejší operační technice dále snižuje.

Radikální prostatektomie je v současné době nejrozšířenější metodou léčby lokalizovaného karcinomu prostaty, tzn. do stádia T2b N0 M0 včetně. Deset roků po operaci přežívá 94% pacientů a více než 80% přežívá 15 let.

V posledních několika letech je možno použít i nejnovější metodu - da Vinci – roboticky asistovanou RAPE. V ČR Nemocnice Na Homolce a ÚVN.

**Aktinoterapie (radioterapie).**

Nádorové buňky jsou na ozáření citlivější než zdravé buňky. Toho se využívá při léčbě zářením. Ozařuje se tvrdým zářením z více vstupních polí, tak aby největší ozařovací dávka byla soustředěna na prostatu. Ozařování může přinést trvalý léčebný úspěch nebo výrazné zlepšení zdravotního stavu. Upřednostňuje se především u nemocných, u nichž je z jiných zdravotních příčin operace riziková.

Léčba zářením je bezbolestná. Trvá 6 – 8 týdnů. I v tomto případě se mohou objevit komplikace, především podrážděním sliznice konečníku (průjmy příp. s krvácením), ale i impotence. Změny mohou být dočasné. Nežádoucí účinky se objevují méně často než při operativní léčbě.

Úspěšnost lokální kontroly klesá se stoupajícím stadiem. Možností, jak zlepšit výsledky radioterapie je kombinace s hormonální léčbou.

**Brachyterapie**

Brachyterapije je vnitřní ozáření, při kterém je zdroj záření umístěn přímo do nádoru nebo jeho blízkosti.

1.LDR (low dose rate, nízký dávkový příkon) - Radioaktivní zrna jsou umístěna trvale do prostaty a časem se stanou neaktivními

2.HDR (high dose rate, vysoký dávkový příkon) - je radioaktivní zdroj aplikován pouze po dobu ozařování, a pak je odstraněn. HDR brachyterapie umožňuje přesnou aplikaci vysoké dávky záření přímo do nádoru, šetření zdravých tkání a okolních orgánů.

## 2. Léčba pokročilého karcinomu prostaty

**Transuretrální resekce prostaty (TURP)**

Jde o paliativní výkon, který slouží k uvolnění uretry v případě výrazných obstrukčních nebo iritačních mikčních příznaků. TURP se provádí v celkové anestezii. Jedná se o endoskopický výkon, s jehož pomocí se odstraňuje tkáň prostaty, která uzavírá močovou trubici a brání odtoku moči. Resekovaná tkáň se odesílá na histologické vyšetření. Jen vyjimečně lze TURP považovat za radikální výkon, vždy by měla následovat radioterapie.

**Radioterapie radikální nejčastěji v kombinaci s hormonální terapií**

**Hormonální terapie**

Prostata je žláza, jejíž růst závisí především na hladině mužských hormonů (androgenů), vytvářených hlavně v kůře nadledvin. V léčbě metastatického karcinomu prostaty je hormonální léčba metodou volby. Skutečnost, že 80% karcinomů prostaty je hormonálně (androgeně) závislých, je přímo předurčuje k léčbě pomocí hormonálních manipulací. Testosteron podporuje růst nádorových buněk v prostatě. Hormonální manipulace používaná

v léčbě spočívá v potlačení produkce androgenů. Účinnost hormonální terapie závisí na objemu nádorové tkáně, kterou má pacient v těle a na hladině PSA před začátkem léčby. V ideálním případě by měla hodnota PSA klesnout k nule, čím rychleji, tím lépe. Většinou se hladina PSA kontroluje 2 měsíce po zahájení léčby a následně v intervalu 3-4 měsíců, nebo při klinických obtížích.

Jsou používány následující léčebné postupy:

1. Orchiektomie
2. Podávání antiandrogenů
3. LH-RH analoga
4. Totální androgenní blokáda
5. Podávání estrogenových preparátů

#### 1. Orchiektomie

Orchiektomie se považuje za standardní formu hormonální léčby, kdy se chirurgicky odstraní obě varlata (bilaterální orchiektomie). Dochází k 95% snížení testosteronu v krvi. Pokles hladiny testosteronu po výkonu je bezprostřední a rychle se také zmírní příznaky onemocnění, zejména bolesti způsobené kostními metastázami. Výhodou orchiektomie je kromě účinku i nízká ekonomická náročnost léčby. U pacientů se mohou objevit vedlejší účinky jako např., návaly tepla, ztráta libida nebo impotence.

#### 2. Antiandrogeny

##### A. Steroidní

Steroidním antiandrogenem je cyproteronacenát (Androcur). Blokuje 5-alfa reduktázu a inhibuje produkci LH (luteinizační hormon) v hypofýze, čímž snižuje hladinu testosteronu v séru.

##### B. Nesteroidní

Mezi nesteroidní antiandrogeny patří flutamid (Flucinom) a nilutamid (Anadron). Vytlačují androgeny z vazby na receptory v buňce prostaty. Částečně blokují i steroidní receptory v hypotalamu a hypofýze a brání tak negativnímu účinku androgenů. V důsledku toho se zvyšuje produkce LH (luteinizační hormon) a testosteronu.

Antiandrogeny je možno použít v monoterapii, ale ne u každého pacienta zajistí požadovaný účinek. Protože neúplné potlačení účinků může rychle vést k vývoji hormonálně rezistentních nádorových buněk, mají e upřednostnit androgeny v kombinaci s jinou formou hormonální léčby. Nejnovějším čistým antiandrogenem je bicalutamid (Casodex), chemicky příbuzný flutamidu.

#### 3. LH-RH analoga

Používané preparáty jsou syntetické sloučeniny, jejichž chemická struktura se podobá přirozenému LH-RH, který je vylučován v hypotalamu. LH-RH stimuluje hypofýzu k tvorbě luteinizačního hormonu (LH). Pokud LH-RH agonisté nepřetržitě stimulují přední hypofýzu k produkci LH, zcela se zastaví jeho sekrece a následně i produkce testosteronu ve varlatach. Hladina plazmatického testosteronu klesne na kastroční hodnotu. Vrchol snížení hladiny testosteronu se dosáhne v prvním týdnu a na kastroční hodnoty klesne přibližně po dvou týdnech. Zpravidla se jedná o dlouhodobou léčbu. V léčbě se pokračuje tak dlouho, dokud lze prokázat hormonální závislost choroby.

Klinické výsledky léčby LH-RH analogy se shodují s orchiektomií. Obdobné jsou i vedlejší účinky. Výhodou léčby je její reverzibilita a skutečnost, že nezanechává nepříznivý psychický dopad jako orchiektomie. významnou výhodou je možnost přerušit léčbu, tzv. intermitentní blokáda.

#### 4. Totální androgenní blokáda

Zásadou této léčby je zabránit působení androgenů na prostatické buňky ihned po stanovení diagnózy. V rámci totální androgenní blokády se používají dvě základní metody kombinované hormonální léčby:

- a) orchiektomie + antiandrogeny
- b) LH-RH analoga + antiandrogeny

Určité postavení má totální androgenní blokáda v neadjuvantním aplikaci před radikální prostatektomií nebo kurativní radioterapií. Hormonální antiandrogenní léčba je léčba paliativní, příznivě na ni odpovídá 80% pacientů.

#### 5. Estrogenové preparáty

- diethylstilbestrol (Agostilben)
- polyestradiolfosfát (Estradurin)

Výše uvedené preparáty představovaly klasickou formu hormonální léčby. Účinek estrogenů byl založen na zpětné vazbě uvolňování hormonů. Estrogeny zastaví sekreci hormonu uvolňující luteinizační hormon (LH-RH) a gonadotropinů s následným zastavením produkce testosteronu. Díky četným vedlejším účinkům se tato forma hormonální terapie už nepoužívá. S hormonální léčbou se má započít ihned po stanovení diagnózy diseminovaného karcinomu prostaty, a to i tehdy, pokud nejsou přítomny symptomy onemocnění. Tato léčba prodlužuje bezpříznakové období do progresu onemocnění a pravděpodobně prodlužuje život pacienta. Bez ohledu na metodu hormonální léčby po předcházející remisi dochází k progresi onemocnění. Období trvá přibližně 12 až 18 měsíců a období přežívání přibližně 24 až 30 měsíců. [10]

#### Chemoterapie

V terapii karcinomu prostaty má omezené užití ačkoli v poslední době se výsledky chemoterapie oproti minulosti zlepšily. Svůj význam má zejména v indikaci symptomatické paliativní léčby. Používá se u karcinomů s časově omezenou odpovědí. Výsledky jsou celkově neuspokojivé, jedná se o paliativní léčbu pokročilého onemocnění prodlužující život maximálně o několik málo měsíců. Nejlepších výsledků se dosáhlo kombinací Taxoterre (docetaxel), který inhibuje mitózu působením na buněčné mikrotubuly, s prednisonem. Poměrně vysoké procento léčebných odpovědí na Taxotere je však bohužel doprovázeno značnou myelotoxicitou, která limituje výši dávek. Ať již v monoterapii nebo v kombinaci s jinými cytostatiky.

Ve vyjimečných případech u lokálně pokročilých nádorů lze využít RAPE v kombinaci s radikální radioterapií a to zejména u pacientů mladých s PSA nižším než 20 ng/ml a Gleasonovým skóre pod 7.

## Klinická predikce u Ca prostaty

Klinické a zobrazovací metody jsou při stanovení stadia onemocnění nepřesné. Patologické stadium se liší od klinického ve 20-50% klinicky lokalizovaných karcinomů, proto byly hledány jiné způsoby, jak co nejlépe předoperačně odhadnout patologické stadium. Zkoumaly se ukazatele jako PSA, PSAD, věk, Gleasonovo skóre, lateralita tumoru, počet pozitivních biopsií, délka tumoru v bioptickém vzorku ve tvaru válce v milimetrech, nebo procentech. Různé faktory mají různý význam.

Například hladina PSA v séru koreluje s klinickým i patologickým stadiem, ale hodnoty pro jednotlivá stadia se překrývají. Pro individuálního nemocného neposkytuje izolovaná hodnota žádnou informaci o stadiu, proto hodnota PSA nemůže být použita jako kontraindikace k výkonu. Přesto u hodnot vyšších než 20 ng/ml ve spojení s lokálním nálezem na prostatě a Gleasonovým skóre je riziko extraprostatického šíření vyšší než u nižších hodnot. Celkem 70-80% nemocných s PSA do 4,0 ng/ml má lokalizovaný Ca 50% nemocných s PSA nad 10 ng/ml má již přítomnu penetraci kapsuly a 75% nemocných s PSA nad 50 ng/ml má pozitivní lymfatické uzliny. Přibližně 60% mužů s lokalizovaným Ca má PSA 4-50 ng/ml. I karcinom s PSA 150-456 ng/ml může být lokalizovaný.

Výhodnější je použít kombinaci několika parametrů. Některé kombinace jsou vhodnější pro předpověď lokalizovaného nádoru, nebo pozitivních okrajů, další pro penetraci kapsuly, postižení semenných váčků, postižení uzlin, jiné kombinace kombinace pro stanovení pravděpodobnosti recidivy, nebo biochemického selhání. Nevýhody predikce z biopsie vyplývají z techniky biopsie: není standardizován počet biopsií vzhledem k velikosti prostaty, tumor bývá multifokální, není standardizována hloubka odběru. Rovněž Gleasonovo skóre z biopsie nemusí odpovídat nálezů v definitivním preparátu.

### Predikční nomogramy

Předpověď patologického stadia

Nejlepší výsledky po RAPE mají nemocní s Ca prostaty lokalizovaným na prostatu. Z této zkušenosti a z dalších dat vycházejí autoři predikčních nomogramů, které umožňují předpovědět patologické stadium ještě před operací. Tuto informaci lze využít při domluvě s nemocným a výběru léčby. Umožňuje pacientovi a lékaři informovanější rozhodnutí založené na predikci patologického stadia. Nomogram rovněž umožňuje racionální výběr nemocných, kteří podstoupí radikální léčbu pro lokalizovaný Ca. Umožní nalézt ty, u kterých je možné vyléčení adenokarcinomu prostaty pomocí RAPE, jako monoterapie.

K předpovědi jsou nutné 3 parametry: Gleasonovo skóre z biopsie prostaty, PSA, a lokální nález na prostatě stanovený na základě DRV. Tyto údaje se vynášejí v nomogramu a odpovídající číslo v tabulce značí pravděpodobnost toho či onoho postižení. Údaje v závorce jsou hranice 95% intervalu spolehlivosti. Prázdná místa v tabulce jsou místa, kde nebyl dostatečný počet nemocných k určení statistické předpovědi.

Předpověď recidivy adeno Ca po RAPE

Další možností predikce je možnost stanovení selhání terapii ještě před jejím zahájením. Na základě statistické analýzy výsledků léčby RAPE, byl sestaven nomogram, podle kterého lze nemocnému indikovanému k RAPE předpovědět pravděpodobnost selhání léčby do 5 let. Výhodou tohoto způsobu je, že nevyžaduje nutnost histopatologického vyšetření preparátu prostaty, stačí Gleasonovo skóre z biopsie, PSA a lokální nález stanovený DRV. Každý parametr v nomogramu je obodován a takto získané body se sečtou. K součtu se určí na ose pravděpodobnosti vlastní definitivní údaj o předpovědi relapsu.

Nevýhodou je, že jej lze aplikovat pouze na kandidáty pro léčbu RAPE. Rovněž není vhodné brát tento údaj jako první faktor při rozhodování o způsobu léčby. Lépe je aplikovat jej v případě, kdy nemocný se rozhodl pro RAPE a nepoužívat jej jako přesvědčující argument, pro operativní léčbu, pokud ji pacient odmítá. Nevýhodou této metody je, že pochází pouze od jednoho operátora, což by mohlo znamenat, že předpověď je možná pouze u stejné operační techniky, data jsou většinou od bělošských nemocných, těžko tedy posoudit zda jsou aplikovatelná i pro jiné rasy a konečně Gleasonovo skóre odečítal pouze jeden patolog bez revize, což taktéž snižuje kvalitu výsledků. Navíc předpověď je omezena pouze na dobu 5 let. Předpověď postižení semenných váčků

Postižení semenných váčků karcinomem prostaty výrazně zhoršuje vyhlídky nemocného. Proto existují snahy určitým způsobem tyto nemocné odhalit. Přestože je možné pravděpodobnost pouze odhadnout z nomogramů, výhodnější je při takovémto podezření provést rovnou biopsii. Tato biopsie se nesmí provádět v blízkosti tkáně prostaty, aby nedošlo k odběru prostatické tkáně místo vezikulární. Takovýto nesprávný odběr může zavinit nesprávně pozitivní nález a může tak vést k nesprávnému vedení terapie.

Předpověď postižení lymfatických uzlin

Názory urologů na strategii léčby se při pozitivním nálezu uzlin různí. Část lékařů při pozitivním nálezu uzlin RAPE dokončí, jiní i při minimálním postižení uzlin operaci ukončují. Jindy je lymfadenektomie indikována před perineální prostatektomií či radioterapií. Stále se hledá způsob, jak omezit počet lymfadenektomií a s tím související morbiditu a přidruženou mortalitu. Zobrazovací metody jsou naneštěstí v tomto případě nedostatečné. Údaje týkající se použití PSA, stupně diferenciacie, nebo DNA analýzy se navzájem liší. Stoupající PSA, lokální nález na prostatě, a vyšší Gleasonovo skóre jsou důvodem pro vyšší podezření na postižení uzlin. Hranicí pro lymfadenektomii je nádor T1 nebo T2, WHO stupeň diferenciacie G1-G2, Gleasonovo skóre menší než 7 a PSA nižší než 10 ng/ml. Pokud nemocný splňuje současně všechna uvedená kritéria, není lymfadenektomie indikována, v opačném případě se provádí vždy. Tímto postupem je asi 25% nemocných ušetřeno a nepodstoupí zbytečně tento zákrok. Asi 3-5% pacientů s pozitivními uzlinami při tomto postupu unikne diagnóze. Kdykoli je to možné lymfadenektomie se neprovádí (zkracuje se operační čas, klesají náklady, morbidita). [1]

## **Materiál a metody**

Čerpala jsem z knižních a internetových zdrojů, které jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Pro praktickou část práce jsem čerpala údaje o pacientech s karcinomem prostaty z kartotéky a archivu onkologické kliniky FNKV a z kartotéky Onkolologického oddělení nemocnice Kolín. Ze získaných dat jsem nastřádala soubor o celkovém množství 143 pacientů. Z těchto údajů jsem vytvořila tabulku pomocí Microsoft Office Excel 2003 a 2007, jejíž data byla analyzována pomocí Kaplan - Meierova testu, Cobova testu regresního modelu pro spojité funkce, analýzy rozptylu pro logaritmy a Duncanova testu pro mnohonásobné srovnávání.

# Výsledky

## Kaplan-Meierův test pro střední dobu přežití

### Case Processing Summary

Total N	N of Events	Censored	
		N	Percent
143	29	114	79,7%

Celkový počet pacientů – 143

Počet pacientů, kteří přežili 5 let od doby diagnózy - 114

Počet úmrtí do 5 let – 29 pacientů

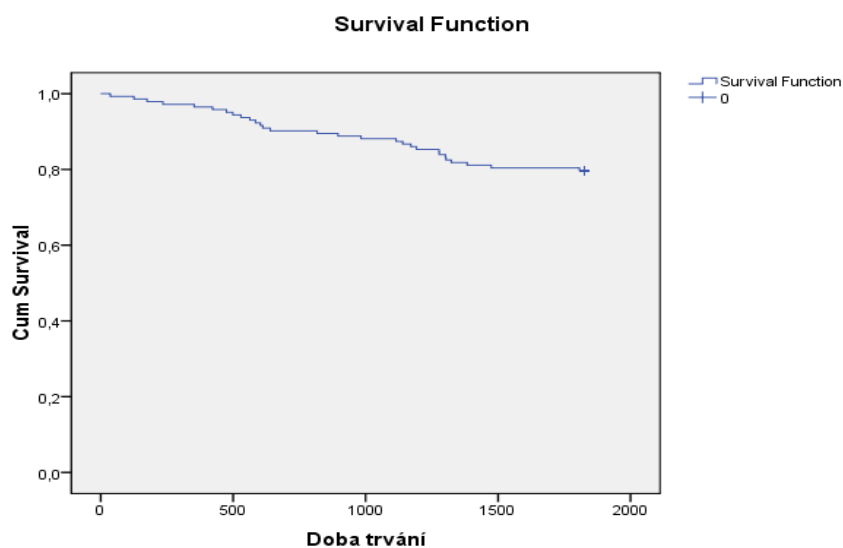
Střední doba přežití

### Means and Medians for Survival Time

Mean <sup>a</sup>				Median	
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error
		Lower Bound	Upper Bound		
1625,699	37,441	1552,315	1699,083	.	.

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Střední doba přežití pacientů v tomto souboru je průměrně 1625,699 dne tj. přibližně 4,5 roku. V 95% intervalu spolehlivosti je rozmezí 1552-1669 dne.





**Coxův regresní model pro spojité funkce – analýza vlivu vstupní hladiny PSA na 5 leté přežití pacientů**

**Case Processing Summary**

		N	Percent
Cases available in analysis	Event <sup>a</sup>	29	20,3%
	Censored	114	79,7%
	Total	143	100,0%
Cases dropped	Cases with missing values	0	,0%
	Cases with negative time	0	,0%
	Censored cases before the earliest event in a stratum	0	,0%
	Total	0	,0%
Total		143	100,0%

a. Dependent Variable: Doba trvání

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

-2 Log Likelihood
281,747

**Omnibus Tests of Model Coefficients<sup>a,b</sup>**

-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
271,671	27,881	1	,000	10,076	1	,002

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 281,747

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

**Omnibus Tests of Model Coefficients<sup>a,b</sup>**

Change From Previous Block		
Chi-square	df	Sig.
10,076	1	,002

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 281,747

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

**Variables in the Equation**

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Vstupní PSA	,004	,001	18,160	1	,000	1,004

**Variables in the Equation**

	95,0% CI for Exp(B)	
	Lower	Upper
VstupníPS A	1,002	1,006

**Covariate Means**

	Mean
VstupníPS A	37,138

Z analýzy vstupního PSA pomocí Coxova regresního modelu spojitých funkcí vyplývá, že hazard rate - tedy kolikrát je vyšší riziko, když se PSA zvýší o 1 ng/ml - je 4% v intervalu spolehlivosti 2-6%. To znamená, že vliv vstupní hladiny PSA, má signifikantní vliv ( $p < 0,05$ ) na prognózu pacientů s karcinomem prostaty. Se zvyšující koncentrací se zvyšuje pravděpodobnost úmrtí na tuto diagnózu o 4% na každý 1 ng/ml.

Dále mě zajímalo, jaký vliv na 5 leté přežití pacientů má klinické stadium onemocnění, pro porovnání korelace se vstupními koncentracemi PSA. Data byla analyzována opět pomocí Kaplan – Meierova testu.

### Kaplan-Meierův test pro analýzu vlivu klinického stadia na 5 leté přežití

#### Case Processing Summary

Klinické stadium	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
2	77	12	65	84,4%
3	45	6	39	86,7%
4	21	11	10	47,6%
Overall	143	29	114	79,7%

#### Means and Medians for Survival Time

Klinické stadium	Mean <sup>a</sup>				Median	
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error
			Lower Bound	Upper Bound		
2	1711,857	34,738	1643,771	1779,943	.	.
3	1705,400	48,874	1609,606	1801,194	.	.
4	1139,000	156,796	831,680	1446,320	1303,000	.
Overall	1625,699	37,441	1552,315	1699,083	.	.

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

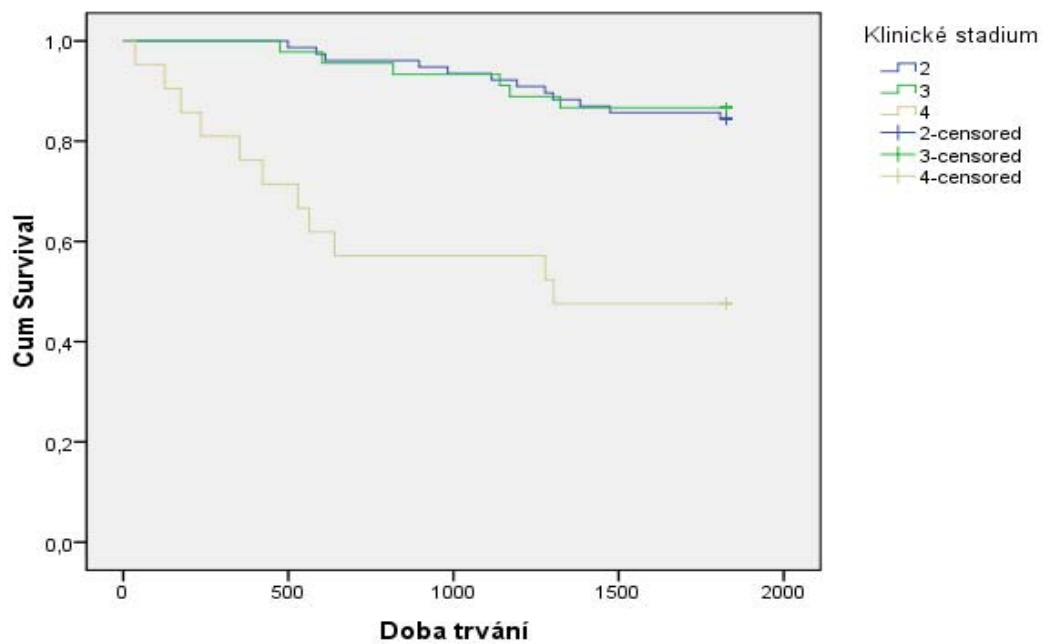
### Pairwise Comparisons

	Klinické stadium	2		3	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2			,086	,769
	3	,086	,769		
	4	17,967	,000	14,290	,000

### Pairwise Comparisons

	Klinické stadium	4	
		Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2	17,967	,000
	3	14,290	,000
	4		

### Survival Functions



Počet pacientů stadium I+II.....77

Počet pacientů stadium III.....45

Počet pacientů stadium IV.....21

Pro nedostatek pacientů ve skupině klinického stadia I (pouze 7 pacientů ze kterých 1 zemřel). Jsme se rozhodli ke spojení pacientů I a II klinického stadia do jedné skupiny, aby nedošlo ke zbytečnému zkreslení dat. Z naší analýzy vyplynulo, že není v naší skupině pacientů signifikantní rozdíl mezi spojenou skupinou I+II – s průměrnou dobou přežití 1 711,9 dne a III klinického stadia – s průměrnou dobou přežití 1705,4 dne,  $p=0,086$ , ale situace se dramaticky mění při porovnání skupiny IV klinického stadia - s průměrnou dobou přežití 1 139 dnů, se dvěma předchozími, kde je poměrně výrazný signifikantní rozdíl ( $p<0,05$ ) v přežití.

Ze stejných důvodů z jakých jsem analyzovala vliv klinického stadia na 5 leté přežití u pacientů v naší skupině (tj. pro porovnání korelace se vstupní hladinou PSA) analyzovala jsem i vliv histopatologického gradingu. Opět pomocí Kaplan – Meierova testu.

### Kaplan-Meierův test pro analýzu vlivu gradigu na 5 leté přežití

**Case Processing Summary**

Grading	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
G1	28	2	26	92,9%
G2	74	8	66	89,2%
G3	41	19	22	53,7%
Overall	143	29	114	79,7%

**Means and Medians for Survival Time**

Grading	Mean <sup>a</sup>				Median	
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error
			Lower Bound	Upper Bound		
G1	1754,107	51,592	1652,987	1855,228	.	.
G2	1737,757	33,728	1671,649	1803,864	.	.
G3	1335,756	96,061	1147,477	1524,035	.	.
Overall	1625,699	37,441	1552,315	1699,083	.	.

**Means and Medians for Survival Time**

Grading	Mean <sup>a</sup>				Median	
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error
			Lower Bound	Upper Bound		
G1	1754,107	51,592	1652,987	1855,228	.	.
G2	1737,757	33,728	1671,649	1803,864	.	.
G3	1335,756	96,061	1147,477	1524,035	.	.
Overall	1625,699	37,441	1552,315	1699,083	.	.

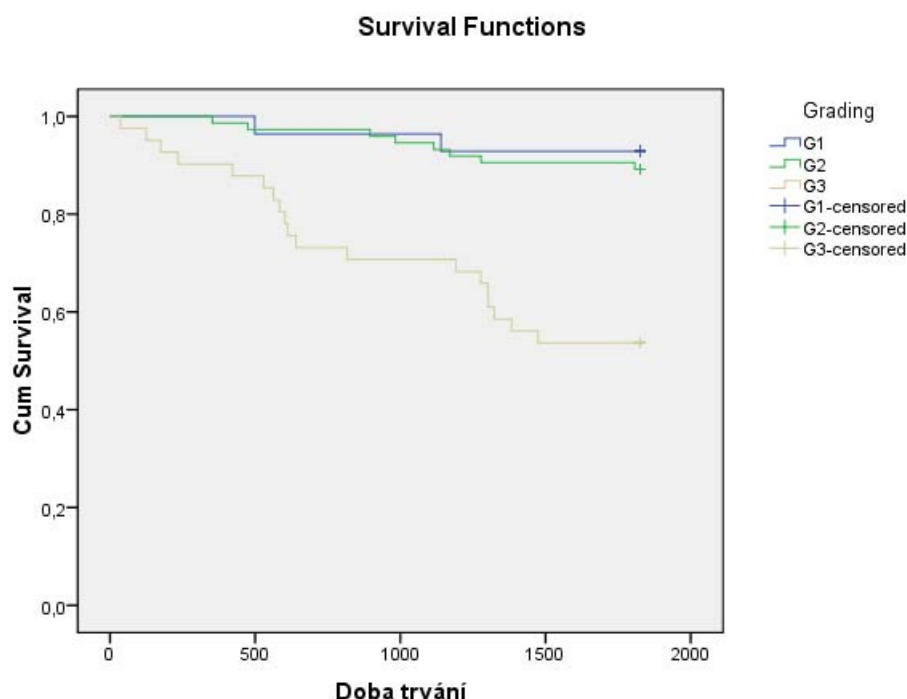
a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

**Pairwise Comparisons**

	Grading	G1		G2	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	G1			,296	,587
	G2	,296	,587		
	G3	11,330	,001	20,324	,000

**Pairwise Comparisons**

	Grading	G3	
		Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	G1	11,330	,001
	G2	20,324	,000
	G3		



Počet pacientů G1 .....28

Počet pacientů G2 .....74

Počet pacientů G3 .....41

Z analýzy dat vyplývá, že v naší skupině nebyl statisticky významný rozdíl v 5 letém přežití mezi skupinami s histopatologickým gradingem G1 – s průměrnou dobou přežití 1 754,107 dne a G2 – s průměrnou dobou přežití 1 737,757 dne ( $p=0,582$ ), ale v porovnání se skupinou G3 – průměrná doba přežití 1 335,756 dne, byl významný statistický rozdíl u obou skupin ( $p<0,05$ ).

Dále jsem se rozhodla porovnat korelaci klinických stadií se vstupní hladinou PSA a to vše pomocí analýzy rozptylu pro logaritmy PSA a Duncanova testu mnohonásobného srovnávání.

Hladiny PSA pro jednotlivá klinická stadia

### Descriptives

lnPSA

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
					2	77
3	45	2,8905	,90680	,13518	2,6181	3,1629
4	21	3,6124	1,37066	,29910	2,9885	4,2363
Total	143	2,9174	1,00153	,08375	2,7518	3,0829

### Descriptives

lnPSA

	Minimum	Maximum
2	,64	5,01
3	1,28	5,72
4	1,46	6,76
Total	,64	6,76

### ANOVA

lnPSA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	12,503	2	6,252	6,736	,002
Within Groups	129,932	140	,928		
Total	142,435	142			

### lnPSA

Duncan<sup>a,b</sup>

Kliniké stadium	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
2	77	2,7435	
3	45	2,8905	
4	21		3,6124
Sig.		,517	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 36,220.

b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.



## Logaritmická podoba

Geometrický průměr	Interval 95%	spolehlivosti
I+II 2,7345	2,5484	2,9387
III 2,8905	2,6181	3,1629
IV 3,6124	2,9885	4,2363

## Po odlogaritmování

Geometrický průměr	Interval 95%	spolehlivosti
I+II 15,541	12,786	18,89
III 18,002	13,709	23,64
IV 37,053	19,854	69,15

Z analýzy našich dat vyplývá, že hladiny PSA mezi jednotlivými skupinami klinických stadií se liší. Se stoupajícím klinickým stadiem se zvyšuje koncentrace PSA, s tím, že v naší analyzované skupině tento rozdíl nebyl signifikantní v porovnání skupin I+II (s průměrnou koncentrací PSA 15,54 ng/ml) – jako celku a III (s průměrnou koncentrací 18,002 ng/ml) ovšem při porovnání těchto skupin se skupinou klinického stadia IV (s průměrnou koncentrací PSA 37,053 ng/ml), tento rozdíl byl signifikantní.

## Hladiny PSA pro histopatologický grading

### Descriptives

#### lnPSA

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
1,00	28	2,3393	,70044	,13237	2,0677	2,6109
2,00	74	2,9460	,87965	,10226	2,7422	3,1498
3,00	41	3,2605	1,20888	,18880	2,8790	3,6421
Total	143	2,9174	1,00153	,08375	2,7518	3,0829

### Descriptives

lnPSA

	Minimum	Maximum
1,00	,64	3,50
2,00	1,28	5,72
3,00	1,46	6,76
Total	,64	6,76

### ANOVA

lnPSA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	14,247	2	7,124	7,780	,001
Within Groups	128,188	140	,916		
Total	142,435	142			

### lnPSA

Duncan<sup>a,b</sup>

g	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
1,00	28	2,3393	
2,00	74		2,9460
3,00	41		3,2605
Sig.		1,000	,140

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 40,751.

## InPSA

Duncan<sup>a,b</sup>

g	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
1,00	28	2,3393	
2,00	74		2,9460
3,00	41		3,2605
Sig.		1,000	,140

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 40,751.

b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

Logaritmičká podoba

Geometrický průměr	Interval	spolehlivosti 95%
G1 2,3393	2,0677	2,6109
G2 2,946	2,7422	3,1498
G3 3,2605	2,879	3,6421

Po odlogaritmování

Geometrický průměr	Interval	spolehlivosti 95%
G1 10,373	7,906	13,61
G2 19,029	15,52	23,33
G3 26,063	17,796	38,172

Z analýzy dat iPSA v porovnání s histopatologickým gradingem vyplývá, že hladiny PSA mezi jednotlivými skupinami gradingu se liší. Pro G1 je geometrický průměr iPSA 10,373 ng/ml, pro G2 je geometrický průměr iPSA 19,029 ng/ml a pro G3 je to 26,063 ng/ml se stoupajícím gradingem se tedy zvyšuje koncentrace PSA. Tento rozdíl je signifikantní v porovnání mezi skupinami G1 a G2, G1 a G3. Není signifikantní mezi skupinami G2 a G3.

## Závěr

Z našich statistických údajů poměrně jasně vyplynulo, že prognóza pacientů s karcinomem prostaty vykazuje určitou závislost na vstupní hladině PSA. Bohužel však nelze kategoricky prohlásit, že je možné udělat dělicí čáru v oblasti určitých hodnot a označit konkrétního pacienta za neperspektivního pro určitý typ léčby, nebo ohodnotit jeho vyhlídky pro budoucnost pouze podle koncentrace vstupního PSA, neboť i mezi zcela vyléčenými lze najít nemocné se vstupní hladinou PSA nad 100 ng/ml, stejně tak jako naopak mezi zemřelými je možné nalézt pacienty s iPSA pod 4 ng/ml.

Dále se potvrdilo, že i vstupní grading a klinické stadium mají taktéž určitou prognostickou hodnotu. Čím dediferencovanější strukturu nádor má, tím větší je pravděpodobnost, úmrtí na karcinom prostaty. Právě tak, čím pokročilejší je klinické stadium, tím víc se životní vyhlídky pacienta zhoršují.

Těchto poznatků poměrně všeobecně známých se využívá k předpovědi patologického stadia, předpovědi postižení semenných váčků, či lymfatických uzlin, jejichž zasažení karcinomem prostaty výrazně zhoršuje naději pacientů na trvalé uzdravení a předpovědi recidivy choroby po určitých způsobech terapie.

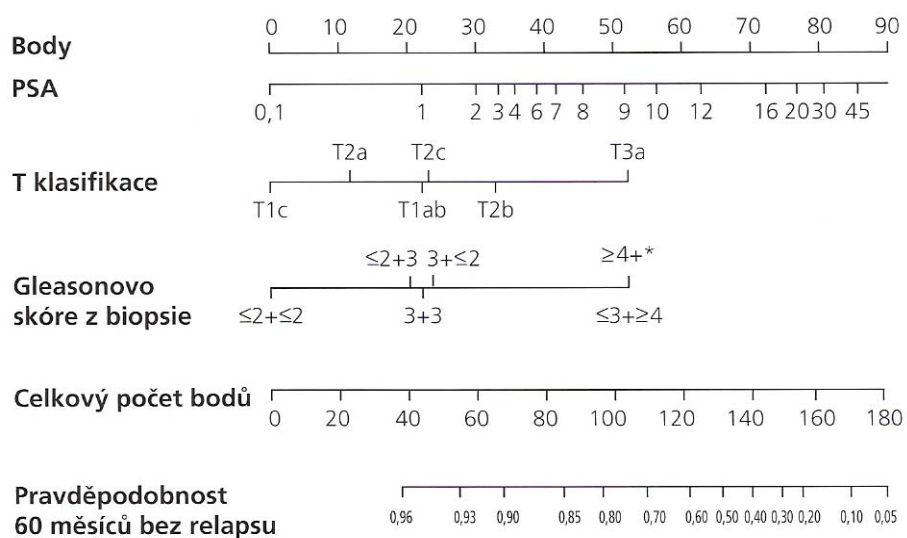
Ze statistických studií vyplynulo, že je možné pomocí kombinace těchto či jiných podobných faktorů do určité míry předpovědět rozsah soudobého postižení prostaty a případné zasažení okolních tkání. A také tak budoucí vývoj onemocnění, čehož lze využít k výběru co nejvhodnější, tedy pro pacienta co nejšetrnější, nejefektivnější a tím i ekonomicky nejméně náročné léčby.

Za tímto účelem byly z různých statistických studií vytvořeny nomogramy například k predikci patologického stadia. [1]

Tabulka 11.1. Predikace patologického stadia

Skóre	PSA 0,0 – 4,0 ng/ml							PSA 4,1 – 10 ng/ml						
	Klasifikace							Klasifikace						
	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
	Predikce lokálně ohraničeného onemocnění							Predikce lokálně ohraničeného onemocnění						
2-4	90	80	89	81	72	77	-	84	70	83	71	61	66	43
5	82	66	81	68	57	62	40	72	53	71	55	43	49	27
6	78	61	78	64	52	57	35	67	47	67	51	38	43	23
7	-	43	63	47	34	38	19	49	29	49	33	22	25	11
8-10	-	31	52	36	24	27	-	35	18	37	23	14	15	6
	Predikce penetrace kapsuly							Predikce penetrace kapsuly						
2-4	9	19	10	18	25	21	-	14	27	15	26	35	29	44
5	17	32	18	30	40	34	51	25	42	27	41	50	43	57
6	19	35	21	34	43	37	53	27	44	30	44	52	46	57
7	-	44	31	45	51	45	52	36	48	40	52	54	48	48
8-10	-	43	34	47	48	42	-	34	42	40	49	46	40	34
	Predikce postižení semenných váčků							Predikce postižení semenných váčků						
2-4	0	1	1	1	2	2	-	1	2	1	2	4	5	10
5	1	2	1	2	3	3	7	2	3	2	3	5	6	12
6	1	2	1	2	3	4	7	2	3	2	3	5	6	11
7	-	6	4	6	10	12	19	6	9	8	10	15	18	26
8-10	-	11	9	12	17	21	-	10	15	15	19	24	28	35
	Predikce postižení lymfatických uzlin							Predikce postižení lymfatických uzlin						
2-4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1
5	0	1	0	0	1	1	1	1	2	0	1	2	2	3
6	1	2	0	1	2	2	2	3	5	1	2	4	4	9
7	-	6	1	2	5	5	5	8	12	3	4	9	9	15
1	-	14	4	5	10	10	10	18	23	8	9	16	17	24

Či nomogram k predikci relapsu po radikální prostatektomii, ještě před zahájením radikální léčby. [1]



## Souhrn

Specifický prostatický antigen je v současnosti klinicky nejvýznamnějším markerem karcinomu prostaty. Zároveň bývá často využíván k odhadu dalšího vývoje onemocnění spolu s dalšími charakteristikami tohoto zhoubného onemocnění. V této práci jsem se snažila statisticky prokázat vliv vstupní hladiny PSA na 5 leté přežití pacientů s karcinomem prostaty a dále jsem posoudila, zda má nějakou korelaci s ostatními prognostickými známkami jako je klinické stadium a grading, jejichž vliv na prognózu jsem taktéž odděleně statisticky vyhodnotila.

Z celkového počtu 143 pacientů v průměrném věku 67 let, jejichž data jsem v 5 letém intervalu hodnotila, jich 29 (20,3%) zemřelo na diagnózu Ca prostaty, 114 (79,7%) tento interval přežilo, či zemřelo na jinou diagnózu. Střední doba přežití u této skupiny pacientů je 1625,7 dnů v intervalu spolehlivosti 95% je to 1552,3 – 1699,1 dne. Dále z této analýzy jasně vyplynulo, že hazard rate pro 1 ng/ml iPSA jsou 4‰, tento nálezn je signifikantní  $p < 0,05$ .

Při hodnocení vlivu klinického stadia jsem byla nucená spojit I. a II. klinické stadium pro nedostatek pacientů ve skupině I. (pouze 7 z toho 1 zemřel), aby nedošlo k významnému zkreslení výsledků. V klinickém stadiu I.+II. (čítajícím 77 pacientů) je průměrná doba přežití 1 711 dne, ve III. (čítajícím 45 pacientů) 1 705 dnů a ve IV. (čítajícím 21 pacientů) 1 139 dnů. V porovnání skupin I.+II. a III. tento rozdíl není signifikantní  $p = 0,769$ ; a při porovnání skupin I.+II. se skupinou IV. a skupiny III. se skupinou IV. jsou tyto rozdíly signifikantní  $p < 0,05$ .

Při analýze vlivu histopatologického gradingu na pětileté přežití vyšly tyto průměrné hodnoty přežití G1 (zahrnující 28 pacientů) 1 754 dnů, G2 (zahrnující 74 pacientů) 1 737 dnů, G3 (zahrnující 41 pacientů) 1335 dnů. Při porovnání skupin G1 a G2 tento rozdíl není signifikantní  $p = 0,587$ , při porovnání skupin G1 a G3 je  $p < 0,05$  taktéž při porovnání skupin G2 a G3 je  $p < 0,05$  tzn. že tyto rozdíly jsou signifikantní.

Průměrné koncentrace iPSA pro klinická stadia I.+II. jsou 15,541 ng/ml, pro III. 18,002 ng/ml a pro IV. 37,053 ng/ml. Při porovnání I.+II. a III.  $p > 0,05$ , což znamená, že tento rozdíl není signifikantní. Při porovnání I.+II. a IV.; III. a IV.  $p < 0,05$  tj. tyto rozdíly jsou signifikantní.

Průměrné koncentrace iPSA pro histopatologický grading jsou pro G1 10,373ng/ml; pro G2 19,029ng/ml a pro G3 26,063ng/ml. Při porovnání G1 a G2; G1 a G3 jsou tyto rozdíly signifikantní  $p < 0,05$ . Při porovnání G2 a G3 tento rozdíl signifikantní není  $p > 0,05$ .

## Summary

PSA is currently the most important clinical tumor marker of prostate cancer and is often applied for prediction of the next course of this disease with other tumorous characteristics. I tried to demonstrate the effect of initial PSA on five years surviving in patients who suffer from prostate cancer in this work. In the next time I found if there is some correlation between other prognostic markers such as clinical stage and grading. The effect on prognosis of these markers I also statistically evaluated.

The whole group of patients has 143 members on average age about 67 years. 29 of them (20,3%) died on this diagnosis and 114 (79,7%) survived or died on another diagnosis in the interval of five years. Mean for survival time in this group was 1625,7 days and in the 95% confidence interval it was 1552,3 – 1699,1 days. Hazard rate for 1ng/ml iPSA is 4%, this finding is significant  $p < 0,05$ .

In evaluation of the clinical stage I have to take the I<sup>st</sup> clinical stage and the II<sup>nd</sup> clinical stage together because of low number of patients in the first group (only 7 members and one of them has died on the prostate cancer). I was afraid of distortion. The mean in clinical stage I<sup>st</sup>+II<sup>nd</sup> (with 77 members) is 1711 days, in clinical stage III<sup>rd</sup> (with 45 members) it is 1705 days, and in the clinical stage IV<sup>th</sup> (with 21 members) it is 1139 days in this group. This difference wasn't significant ( $p = 0,769$ ) in comparison between groups I<sup>st</sup>+II<sup>nd</sup> and III<sup>rd</sup>; and these differences were significant ( $p < 0,05$ ) in comparison between groups I<sup>st</sup>+II<sup>nd</sup> and IV<sup>th</sup>; and between groups III<sup>rd</sup> and IV<sup>th</sup>.

In analysis of effect of histopathological grading on five years surviving the means are for G1 (with 28 patients) 1754 days; for G2 (with 74 patients) 1737 days; and 1335 days for G3 (with 41 patients). In pairwise comparison between groups G1 and G2  $p = 0,587$  – it means that it isn't significant; in comparison between groups G1 and G3 it is  $p < 0,05$  and in comparison between G2 and G3 it is also  $p < 0,05$  – it stands for it is significant.

The average levels iPSA for clinical stage is 15,541 ng/ml, for III<sup>rd</sup> it is 18,002 ng/ml and for IV<sup>th</sup> it is 37,053 ng/ml. In comparison between I<sup>st</sup>+II<sup>nd</sup> and III<sup>rd</sup>  $p > 0,05$  – it isn't significant. In comparison I<sup>st</sup>+II<sup>nd</sup> and IV<sup>th</sup>; III<sup>rd</sup> and IV<sup>th</sup>  $p < 0,05$  – it is significant.

The average levels iPSA for histopathological grade is for G1 10,373 ng/ml; for G2 it is 19,029 ng/ml and for G3 it is 26,063 ng/ml. In comparison G1 and G2; G1 and G3  $p < 0,05$  – it is significant. In comparison G2 and G3  $p > 0,05$  – it isn't significant.

## Seznam použité literatury:

1. Fiala, R., Zát'ura, F., Ženíšek, J. Adenokarcinom prostaty od PSA k terapii. 1. vydání. Praha: Nakladatelství Studia GEO s.r.o., 2001. 213 s. ISSN 1211 – 0795
2. Bednář, B., a spolupracovníci, Základy klasifikace nádorů a jejich léčení. 1. vydání. Praha: Avicenum, zdravotnické nakladatelství,n.p., 1997. 740 s. ISBN 08 – 005 – 87
3. Konrádová, V., Zajícová, A., Uhlík, J., Vajner, L., Histologie. 1. vydání. Praha: Nakladatelství H&H, 1995. 336 s. ISBN 80 – 85787 – 92 – X
4. Carlos Junqueira, L., Carneiro, J., Kelley, J., O., Základy histologie. Dotisk 1. vydání. Jinočany: Nakladatelství H&H, 1999. 502 s. ISBN 80 – 85787 – 37 – 7
5. Provazník, K., Manuál prevence v lékařské praxi, I.Prevence poruch a nemocí. Druhé vydání. Praha: SZÚ, 1994. 140 s. ISBN 80 – 7168 – 387 - 6
6. Povýšil, C. a kol. Speciální patologie II. díl. Druhý dotisk 1. vydání. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2003. 151 s. ISBN 80 – 7184 – 484 – 5
7. Čihák, R. Anatomie. 1. vydání. Praha: Avicenum, zdravotnické nakladatelství, n.p., 1988. 387 s. ISBN 08 – 060 – 88
8. Denis, L., Bartsch, G., Khoury, S., Murai, M., Partin, A. Prostate Cancer. 1<sup>st</sup>Edition, Paris: Health Publications, 2003. 345 p. ISBN 1 – 898452 – 60 – 1
9. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon 2004



10. JANDOVÁ, Anna. Postavení radioterapie u karcinomu prostaty. Č. Bud., 2007. bakalářská práce (Bc.). JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH. Zdravotně sociální fakulta
  
11. <http://arcus-oc.org/sekce-karcinomu-prostaty.php>
  
12. <http://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>
  
13. <http://www.zdrav.cz/modules.php?op=modload&name=News&file=article&sid=4074>
  
14. [http://cs.wikipedia.org/wiki/P%C5%99edstojn%C3%A1\\_%C5%BEI%C3%A1za](http://cs.wikipedia.org/wiki/P%C5%99edstojn%C3%A1_%C5%BEI%C3%A1za)