

# Je potrebné liečiť každého pacienta s lokalizovanou rakovinou prostaty?

Doc. MUDr. Juraj Fillo, PhD.

Urologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

Zavedením PSA (prostatický špecifický antigén) skríningu do klinickej praxe sa zvýšila incidencia malých lokalizovaných a dobre diferencovaných karcinómov prostaty. V práci sú zhrnuté zmeny postupu v stratégii liečby nízkorizikového karcinómu prostaty na základe EBM (evidence based medicine – medicína založená na dôkazoch), seriózných a dlhodobých prác významných odborníkov z celého sveta.

**Kľúčové slová:** rakovina prostaty, aktívne sledovanie, význam histologie a PSA.

## It is necessary to treat each patient with localized prostate cancer?

Introducing PSA (prostate specific antigen) screening into clinical practice increased incidence of small, localized, well-differentiated prostate cancers. The work process changes are summarized in a low-risk strategy for the treatment of prostate cancer based on EBM (evidence based medicine) serious and long-term work of leading authors from around the world.

**Key words:** prostate cancer, active surveillance, meaning histology and PSA.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(5): 317–319

Medzi incidenciou karcinómu prostaty (KP) a mortalitou na KP je významný rozdiel. V USA roku 2007 bolo zistených 218 900 nových prípadov a len 27 050 úmrtí na KP (1).

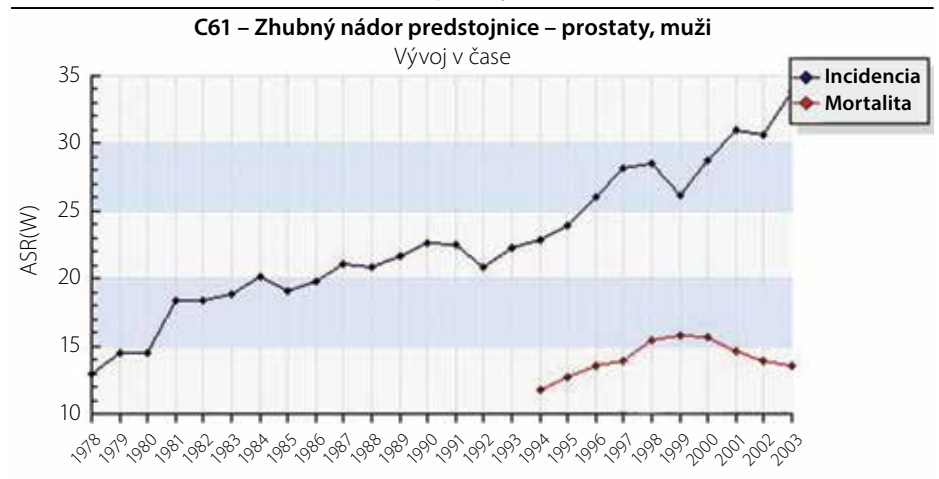
Celosvetová incidencia na KP v roku 2000 bola 542 990 (štandardizovaný prepočet prípadov podľa veku). Mortalita na KP bola zaznamenaná v 204 313 prípadoch (2). Podľa štatistických údajov z roku 2000 bola pravdepodobnosť úmrtia na KP 1 : 6. Aj na Slovensku máme rozdiel medzi incidenciou a mortalitou (pozri obrázok). Toto viedlo mnohých autorov k úvahám, či neliečime väčšinu pacientov s KP zbytočne.

Vďaka skríningu pribúda tých, ktorých nie je nutné liečiť a u ktorých liečenie nie je potrebné. Muži umierajú viac s KP, ale nie na samotné ochorenie. Problémom ostáva, ako ich odlíšiť od tých, ktorí liečbu potrebujú.

Skríning KP je založený na biopsii prostaty u mužov s PSA nad empiricky stanovenou hladinou alebo s abnormálnym nálezom na prostate pri vyšetrení cez konečník. Welch et al. (3) vypočítali, že v USA je 2,74 milióna mužov vo veku 50 – 70 rokov s PSA nad 2,5. Ak by mali všetci muži v tejto skupine urobiť PSA test a PSA nad 2,5 by bolo ako kritérium na biopsiu prostaty, to by znamenalo, že len v samotnom USA by bolo diagnostikovaných 775 000 prípadov. Toto je o 543 000 viac ako 232 000 prípadov, ktoré boli diagnostikované v roku 2005 a 25-krát viac ako 30 350 mužov, ktorí umierajú na KP ročne v USA.

Viaceré štúdie autopsií u mužov, ktorí zomreli na inú príčinu, potvrdili vysokú prevalenciu (60 – 70 %) histologickej diagnózy KP (4, 5). Veľká časť z týchto histologických (alebo latentných) KP nikdy neprogreduje a neprejavia sa počas

**Obrázok.** Incidencia a mortalita na karcinóm prostaty na Slovensku



**Tabuľka 1.** Riziko úmrtia na KP do 15 rokov v závislosti od Gleasonovho skóre u pacientov s lokalizovaným ochorením vo veku 55 – 74 rokov (8)

Gleasonovo skóre	Riziko smrti na KP %	KP špecifická mortalita*
2 – 4	4 – 7	8
5	6 – 11	14
6	18 – 30	44
7	42 – 70	76
8 – 10	60 – 87	93

\*KP špecifická mortalita kompenzuje rozdiely v mortalite, ak by pacient skutočne žil 15 rokov.

života. KP je diagnostikovaný u 15 – 20 % mužov počas života a z toho 3 % ohrozi na živote (6). Od zavedenia PSA skríningu sa riziko výskytu KP počas života takmer zdvojnásobilo z 10 % pred PSA érou na 17 % (7).

Incidencia malých lokalizovaných a dobre diferencovaných KP stúpa, hlavne ako výsledok PSA skríningu a početnejších biopsií prostaty. Tieto údaje ukazujú, že veľa mužov s lokalizovaným KP nebude mať v skutočnosti benefit

z definitívnej liečby (tabuľka1). S cieľom znížiť riziko zbytočnej liečby (overtreatment) v tejto skupine pacientov boli navrhnuté dve stratégie.

**Watchful waiting (WW)** starostlivé sledovanie, známe aj ako odložená liečba alebo liečba symptomatického ochorenia. Tento spôsob sa používal pred PSA érou (pred rokom 1990) a predstavoval konzervatívnu liečbu do rozvoja lokálnej alebo systémovej progresie, keď bol pacient liečený paliatívne transuretrálnou

resekcii prostaty (TURP) pre obštrukciu, hormonálnou liečbou, alebo rádioterapiou na KP, alebo metastázy.

**Active surveillance (AS)** je tiež známe ako aktívny monitoring. Toto je nový termín pre konzervatívnu liečbu KP. Bol zavedený v poslednom desaťročí a zahŕňa aktívne sledovanie. Neliečia sa pacienti ihneď, ale až keď dosiahnu definovaný prah progresie ochorenia – viď ďalej, a následná definitívna liečba je stále kuratívna.

Agresivita ochorenia sa dá do určitej miery predpovedať pomocou existujúcich klinických parametrov. Najčastejšie a najviac sa používajú stupeň diferenciácie nádoru (grade) alebo Gleasonovo skóre (GS), PSA a rozsah (stage) nádoru. Pacienti s priaznivým rizikom majú GS 6 alebo menej, PSA 10 alebo menej a stage T1c – T2a ochorenia.

Výsledkom skríningu je vyšší počet novo-diagnostikovaných pacientov s priaznivým rizikom, ktorý predstavuje 50 – 60 % pacientov. Aj keď majú pacienti s týmito charakteristikami mnoho priaznivejši prirodzený priebeh a progresiu, ako tí s vyšším GS alebo PSA, niektorí predsa progredujú do pokročilého štádia KP a smrti.

Významné sú aktualizované výsledky 20-ročného sledovania veľkého súboru pacientov zo štátu Connecticut, ktorí boli liečení len (watchful waiting) pozorným sledovaním. S GS 6 zomrelo na KP za 20 rokov 23 % pacientov, v skupine s GS 7 umrelo na KP 65 % (8). Tieto výsledky potvrdili význam GS. Navyše nedávno znova prezreli a prehodnotili pôvodné histologické nálezy podľa súčasného GS. Zistili, že mnohé pôvodné GS 6 by boli dnes 7 (8). Výsledky z tejto štúdie predstavujú najhoršie očakávané výsledky neliečených pacientov s GS 6. Prirodzená mortalita neliečených pacientov s KP a GS 6 môže byť asi 10 % za 20 rokov.

Štúdie z autopsie dokázali (3), že KP typicky začína v 3. alebo 4. dekáde života. To znamená, že u väčšiny pacientov môže byť obdobie pomalej subklinickej progresie, ktorá trvá približne 30 rokov a je nasledovaná obdobím klinickej progresie potenciálne metastatického ochorenia a smrti, trvajúce asi 15 rokov. Z tohto vyplýva, že väčšina pacientov má dlhé obdobie, keď sú liečiteľní. Zvlášť to platí pre pacientov s priaznivým rizikom a malým objemom nádoru.

V štúdiu Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) boli opakovane robené biopsie prostaty bez ohľadu na PSA. Prekvapivo, až 24 % pacientov z placebovej skupiny malo v priebehu 7 rokov diagnostikovaný KP. Rutinnými biopsiami prostaty bez ohľadu na PSA sa diagnostikujú latentné mikrofokusy KP u mnohých mužov.

Pritom celoživotné riziko ochorenia na KP zostáva menej ako 3 % (9).

Dve štúdie sa pokúsili zistiť rozsah diagnostikovaného, klinicky nesignifikantného ochorenia. Predpokladajú, že sa pohybuje od 30 – 84 % pacientov (10, 11). Faktory, ktoré k tomuto prispievajú, sú zvýšené použitie PSA skríningu a rozšírenie biopsií na 8 – 13 vzoriek. Navyše, biopsie sa často opakujú, pokiaľ nie je diagnóza KP. Viac biopsií znamená viac KP diagnostikovaných a viac klinicky nesignifikantného ochorenia (tak isto aj klinicky signifikantné prípady). Pacienti s diagnostikovaným KP pri skríningu s priaznivými prognostickými faktormi sú diagnostikovaní omnoho skôr vo vývoji ochorenia ako ostatná nevyšetrovaná populácia. Pravdepodobne majú KP s dlhším a benígnejším priebehom.

### Identifikácia agresívneho ochorenia u pacientov s priaznivým rizikom

Egawa, et al. (12) vyšetrovali PSA doubling time (PSADT) (je to čas, za ktorý sa PSA zdvojnásobí) pred radikálnou prostatektómiou a zistili, že ak bol (PSADT) kratší ako 3 roky, bol častejší výskyt *pT3* pri radikálnej prostatektómii. Mc Laren, et al. (13) tiež sledovali PSADT pri pozornom sledovaní pacientov a zistili, že ak bol PSADT menej ako 3 roky, bol spojený s klinickou progresiou (zväčšenie palpovateľného uzlíka alebo nárast v T) u viac ako 80 % pacientov. D'Amico, et al. (14) referovali, že u pacientov, ktorí mali nárast PSA viac ako 2 ng/ml ročne pred operáciou, bola KP špecifická mortalita po 7 rokoch 15 %. Žiadny pacient s PSADT menej ako 2 ng/ml/rok pred operáciou neumrel na KP. Vzostup PSA viac ako 2 ng/ml ročne u pacientov s PSA 6 ng/ml korešponduje s PSADT okolo 3 rokov alebo menej a identifikuje túto skupinu ako rizikóvu. Asi 20 % pacientov zo skupiny s priaznivou prognózou má PSA rýchlosť (velocity) viac ako 2,0/ml ročne. Sedem percent z nich umrie do 10 rokov.

### Aktívne sledovanie

Pretože predpoveď klinicky nevýznamného ochorenia bola problematická a nepresná, bola vyvinutá alternatívna stratégia. Každý pacient bol zaradený do protokolu s prísny monitorovaním. Pri prejavoch progresie ochorenia sa vykoná kuratívna záchranná liečba. Toto sa nazýva aktívne sledovanie. Choo and Klotz (15) prví referovali o prospektívnom aktívnom dohľade. Do protokolu zahrnuli aj prípadnú neskoršiu intervenciu pre prípady s rýchlou progresiou PSA alebo histológie (grade) pri opakovanej biopsii. Vstupné kritériá boli T 1c alebo T 2a KP, GS menej ako 6 a PSA menej ako 10. Pre pacientov s vekom

### Tabuľka 2. Aktívny dohľad (16)

**Vstupné kritériá**  
Gleason = < 6  
T1c – T2a  
V závislosti od veku a komorbidity: < 3 vzorky pozitívne a < ako 50 % pozit. z každej vzorky.

**Schéma sledovania**  
PSA, DRE každé 3 mesiace prvých 2 roky, potom každých 6 mesiacov, pokiaľ je PSA stabilné. Biopsia prostaty (10 – 12 vzoriek) po prvom roku a potom každé 3 roky do veku 80 rokov. Voliteľné TRUS pri každej 2 návšteve.

**Intervencia**  
Ak je PSADT < ako 3 roky (vo väčšine prípadov založené aspoň na 8 pozorovaniach). Ak je progresia v grade na GS 7 (4+3) alebo vyšší (asi 5 % pacientov).

### Tabuľka 3. Návrh stratégie aktívneho sledovania (2)

**Návrh Kritériá**

I. Výber – pacienti vo veku < 75 rokov, predpokladané prežitie > 10 rokov  
– T1a, T1c alebo T2a  
– PSA < 5 – 8 alebo PSAD > 0,1 alebo f/PSA > = 19 %  
– GS < = 6 žiadny GS 4  
– žiadosť pacienta (kvalita života)  
– jedna bioptická vzorka pozitívna so zastúpením KP < 30 %

**II. Odporúčenie na sledovanie**  
Načasovanie každé 3 mesiace I. a 2. rok; potom 1-krát za 6 mesiacov  
Fyzikálne vyšetrenie DRE  
Laboratorné vyšetrenie PSA, PSADT, kreatinín  
Zobrazovacie metódy TRUS 1-krát ročne (pri indikácii aj s biopsiou)  
Biopsia každých 12 – 18 mesiacov

**III. Znaky na začatie aktívnej liečby**

1. žiadosť pacienta
2. lokálna progresia ochorenia T (DRE alebo TRUS)
3. PSADT menej ako 2 roky
4. progresia stupňa GS alebo GS 4

nad 70 rokov boli kritériá rozšírené na GS 7 (3 + 4) a PSA menej ako 15. V štúdiu bolo 299 pacientov s priemerným vekom 70 rokov (od 49 do 84). Osemdesiat percent pacientov malo GS 6 alebo menej a PSA menej ako 10 (priemerne 6,5 ng/ml). U pacientov sledovali PSA každé 3 mesiace prvých 2 roky, potom každých 6 mesiacov. Biopsiu opakovali po roku a potom každých 4 – 5 rokov až do veku 80 rokov. Na základe tejto štúdie navrhli kritériá aktívneho dohľadu (tabuľka 2) (16). Z tohto protokolu vystúpilo 101 (34 %) pacientov po 72 mesiacoch priemerného sledovania. 198 ostalo pod aktívnym dohľadom. Z pacientov, ktorí vystúpili, malo rýchlou progresiou PSA 15 %, klinickú progresiu 3 %, histologickú progresiu 4 %, samovoľne vystúpilo zo sledovania len 12 % pacientov. Pri priemernom sledovaní 7 rokov (2 – 11 rokov) bolo celkové prežitie 85 % a na KP špecifické prežitie 99 %.

Len traja pacienti zomreli na KP. Všetci mali PSADT menej ako 2 roky a umreli v 3,0; 5,1 a 5,2 ro-

**Tabuľka 4.** EAU smernice 2014 pre „Aktívne sledovanie“ pacientov s karcinómom prostaty (18)

Aktívne sledovanie je voliteľné pre pacientov s najnižším rizikom progresie a predpokladaným prežitím viac ako 10 rokov. Podmienky cT 1 – 2, PSA najviac 10 ng/ml, histológia z biopsie, Gleasonovo skóre najviac 6 (najmenej 10 vzoriek), z nich môžu byť najviac 2 pozitívne a nádor by mal byť menej ako 50 % zo vzorky.

Sledovanie je založené na vyšetrení per rektum, PSA a opakovanej biopsii.

Optimálne časovanie ešte nie je jasné (ročne alebo každé 2 roky).

Pacienti, u ktorých sa pri biopsii zistí progresia, by sa mali podrobiť aktívnej liečbe (stupeň dôkazu 2a).

**Starostlivé sledovanie Watchful waiting EAU smernice 2014 (18)**

Môže byť ponúknuté všetkým pacientom, ktorí neakceptujú vedľajšie účinky aktívnej liečby, zvlášť pacientom s krátkym očakávaním obdobím prežitia.

Ak sa pri starostlivom sledovaní rozhodneme začať nekuratívnu liečbu, mala by byť pre symptómy a progresiu ochorenia.

ku po stanovení diagnózy. Táto rýchla progresia po stanovení diagnózy naznačuje, že títo pacienti mali skryté metastázy už v čase prvých prejavov ochorenia a výsledok by neovplyvnila ani skoršia liečba. Priemerné PSADT bol 7 rokov, 22 % malo PSADT menej ako 3 roky, 42 % malo PSADT viac ako 10 rokov. Toto naznačuje neaktívny priebeh ochorenia u týchto pacientov.

GS ostalo stabilné u 92 % pacientov, 8 % malo progresiu alebo pôvodne podhodnotenie. Toto je podobné ako v iných prácach a predstavuje 4 % rýchlosť progresie za 3 roky. Z tejto skupiny 29 pacientov (10 % z celej štúdie) malo radikálnu prostatektómiu na skrátenie PSADT alebo progresiu v grade. Všetci mali pôvodne GS 5 – 6 a PSA menej ako 10 ng/ml a stage T1 – 2. Konečná histológia bola pT2 u 18 pacientov (64 %), pT3a malo 11 pacientov a pT3c jeden pacient a N+ jeden pacient. Medzi pacientmi s PSADT menej ako 3 roky (18 pacientov) len 7 malo pozitívny okraj. Toto ukazuje, že aj pri oddalenej liečbe ostala väčšina pacientov v kurabilnom štádiu. Českí autori vypracovali vlastný návrh stratégie aktívneho sledovania (2) (tabuľka 3).

**Diskusia**

Široké využitie PSA skríningu malo pozitívny výsledok, keď sa identifikovali pacienti so život ohrozujúcim KP v čase, keď je ešte liečiteľný, a negatívny výsledok, že sa zistilo mnoho pacientov s nie život ohrozujúcou chorobou, ktorí sú pravdepodobne nadbytočne liečení. Rozumné riešenie je ponúknuť agresívnu liečbu pacientom so stredným a s vysokým rizikom

a malú alebo žiadnu liečbu skupine s nízkym rizikom. Títo pacienti by mali byť starostlivo sledovaní a liečení až vtedy, ak sa ukáže dôkaz o rýchlej progresii PSA alebo zhoršenie histologického nálezu pri opakovanej biopsii.

U mladších pacientov pod aktívnym dohľadom veríme, že optimálny prah PSADT pre radikálnu intervenciu je okolo troch rokov alebo menej (bolo to 22 % pacientov v štúdiu). Pre pacientov s PSA 6- až 10-ročný nárast o 2 ng/ml je tiež nepriaznivý faktor opísaný D'Amicom.

Treba brať do úvahy aj psychologický efekt – žiť mnoho rokov s neliečenou rakovinou ako časovanou bombou. Môže to viesť k depresii alebo iným nepriaznivým účinkom? Na tieto otázky odpovedala štúdia Steinecka, et al. zo Švédska (17). V randomizovanej štúdiu u pacientov po radikálnej prostatektómii alebo len sledovaných s KP nezistili žiadne rozdiely po 5 rokoch v oboch skupinách pacientov. Ustarostenosť, strach a depresia boli rovnaké v oboch skupinách. Aj keď dohľad je pre niektorých mužov stresujúci, skutočnosť je, že väčšina pacientov s KP, či už sú liečení, alebo nie, sa obáva rizika progresie. Strach zo vzostupu PSA je bežný medzi oboma skupinami. Poučením pacientov o nízkom riziku ochorenia možno tieto pocity významne ovplyvniť.

**Záver**

PSA testovanie zisťuje KP častejšie v liečiteľnom štádiu. Pacienti so stredným a s vysokým rizikom majú výhodu včasnej diagnózy a liečby. Liečenie všetkých pacientov s KP zistených pri PSA testovaní má za následok státisíce pacientov, ktorí sú podrobení zbytočnej liečbe s jej nie zanedbateľnými vedľajšími účinkami. V súčasnom období nemožno vypracovať návrh stratégie aktívneho sledovania, ktorý by bol založený na dôkazoch. Najnovšie odporúčania Európskej urologickej spoločnosti (EAU) 2014 sú zhrnuté v tabuľke 4. Vždy je potrebné rešpektovať pranie pacienta (informovaný súhlas). Hodnota PSADT menej ako 2 roky, zhoršenie GS pri opakovanej biopsii by mali viesť k prehodnoteniu liečby. Tento prístup prebieha v súčasnosti vo viacerých štúdiách a predbežné výsledky ukazujú, že je to možné. Napríklad vo švédskej štúdiu je sledovaných 7 784 mužov a po 4 rokoch ostáva na aktívnom sledovaní len 2 065 mužov (26 %) (19).

**Literatúra**

1. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, Jones KM, Kwon Y, Gingrich JR, Aronson WJ, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Fox S. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program 407 (PIVOT) design and baseline results of a randomized controlled trial

comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localised prostate cancer. *Contemp Clin Trials*. 2009;30(1):81–87.

2. Dvořáček J, Babjuk M, et al. *Onkourologie*. 1. vydanie. Praha: Galén; 2005: 336–345.

3. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(1):132–137.

4. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*. 1993;150:379.

5. Rullis I, Schaeffer JA, Lilien OM. Incidence of prostatic carcinoma in the elderly. *Urology*. 1975;6 (3):295–297.

6. Jamal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(2):106–130.

7. Jamal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics 2004. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:8.

8. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 – 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):975–980.

9. Albeertsen PC, Hanley JA, Fine J. Outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2005;293:2095–2101.

10. Jamal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2004. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:8.

11. Etzioni R, Penson DR, Leger JM, et al. Overdiagnosis due to prostate specific antigen screening: lessons from U. S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:981.

12. D'Amico AV, Whittington R, Maalkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969–974.

13. Egawa S, Arai Q, Tobisu K, et al. Use of pretreatment prostate-specific antigen doubling time to predict outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2000;3:269.

14. Mc Laren DB, Mc Kenzie M, Duncan G, et al. Watchful waiting or watchful progression? Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer*. 1998;82:342.

15. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2004;351:125–135.

16. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen histological and/or clinical progression. *J Urol*. 2002;167:1664.

17. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer for whom? *J Clin Oncol*. 2005;23:8165–8169.

18. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*. 2002;347:790–796.

19. Mottet N, Bastian PJ, Bellnut J, van den Bergh RCN, et al. EAU Guidelines 2014. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):124–37.

20. Stattin P, Holmberg E, Bratt O, Adlfsen J, Johansson JE, Hugosson J. Surveillance and Deferred Treatment for Localized Prostate Cancer. Population Based Study in the National Prostate Cancer Register of Sweden. *J Urol*. 2008;180:2423–2430.

**Doc. MUDr. Juraj Fillo, PhD.**

Urologická klinika LF UK  
Univerzitná nemocnica Bratislava  
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava  
juraj.fillo@gmail.com