

Výskyt karcinomu prostaty u pacientů s hladinou PSA < 4 ng/ml

MUDr. Martin Hrabec, MUDr. Šárka Kudláčková, doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Práce se zaměřuje na záchyt karcinomu prostaty u pacientů s hladinou PSA (prostatický specifický antigen) nižší než 4 ng/ml. Klade si za cíl posoudit agresivitu zachycených tumorů a na základě takto zjištěných údajů se vyjádřit k „hraniční“ hodnotě PSA k indikaci biopsie prostaty.

Klíčová slova: karcinom prostaty, nízká hladina PSA.

Occurrence of prostate cancer in patients with PSA level < 4 ng/ml

The study is focusing on prostate cancer detection in patients with serum PSA (prostate-specific antigen) level behind 4 ng/ml. The aim is to assess the aggressiveness of detected tumours and on the base of this data make some recommendation to the „threshold“ PSA level for prostate biopsy indication..

Key words: prostate cancer, low level of PSA.

Urol. praxi, 2013; 14(4): 184–186

Úvod

Cílem práce je posoudit záchyt karcinomu prostaty a jeho agresivitu u pacientů s nižší hodnotou PSA (prostatický specifický antigen), než jaká byla dlouho považována za indikaci k biopsii prostaty. V našem souboru pacientů s hladinou PSA nižší nebo rovnou 4 ng/ml byl zachycen adenokarcinom prostaty v 16,9 % případů, u čtvrtiny z nich byl již biopsií zachycen středně či níže diferencovaný karcinom. Většina pacientů podstoupila operační léčbu. U dvou třetin těchto pacientů byl prokázán agresivní tumor. Uvedená fakta jsou podle našeho názoru dostatečným dokladem toho, že zvolený aktivní přístup se snížením „normální hodnoty“ PSA a také zohledněním PSA velocity jsou plně opodstatněné.

Metody

V letech 2010 až 2012 bylo na Urologické klinice FN Olomouc provedeno celkem 1 420

biopsií prostaty. Indikací k nim byla buď elevace věkově specifického PSA, PSA velocity nad 0,5 ng/ml/rok nebo suspektní nález při vyšetření per rektum. K biopsii prostaty byl použit sonografický přístroj BK Medical Viking 2400, biplanární 10 MHz sonda. Byly použity 18 gauge biopické jehly se systémem Sydmed Pajunk Delta Cut Biopsy. Počet vzorků byl stanoven s ohledem na věk pacienta a celkový objem prostaty s použitím tzv. Vídeňského nomogramu. Vždy se jednalo o multiplikovanou biopsii.

Výsledky

Z celkového počtu 1 420 biopsií bylo provedeno 296 u pacientů s hodnotou PSA nižší nebo rovnou 4 ng/ml. Z hodnocení byli vyřazeni pacienti s hodnotou PSA > 50 ng/ml, hodnoceno bylo tedy 1 369 biopsií. Průměrný věk pacientů s PSA ≤ 4 ng/ml byl 60 let, u pacientů s PSA > 4 ng/ml byl 64,4 roky. Průměrný věk pacientů s prokázaným karcinomem při PSA ≤ 4 ng/ml

byl 61,4 roky, u PSA > 4 ng/ml to bylo 65,3 roky. Celkový záchyt karcinomu byl ve všech biopsiích 28,5 %. U pacientů s hodnotou PSA > 4 ng/ml byl záchyt 31,8 %, u pacientů s PSA ≤ 4 ng/ml byl záchyt karcinomu 16,9 %. U pacientů s prokázaným karcinomem prostaty při PSA ≤ 4 ng/ml byl u 70 % negativní palpační nález (T1c), u 30 % byl pozitivní palpační nález ve smyslu lokalizovaného tumoru (T2). U 24 % pacientů s karcinomem bylo biopsií zjištěno GS (Gleasonovo skóre) > 6, jednalo se tedy jednoznačně o klinicky signifikantní tumory. Celkové zastoupení tumorů s GS > 6 u všech biopsovaných pacientů s prokázaným karcinomem bylo 46,2 % (tabulka 1).

U 35 (70 %) pacientů byla jako léčebná metoda volby zvolena radikální prostatektomie (RP). U 26 se jednalo o roboticky asistovanou radikální prostatektomii, v 9 případech pak o radikální retropubickou prostatektomii. U 3 pacientů byla indikována radioterapie, u 1 pak radioterapie a hormonální léčba. Sedm pacientů podstoupilo aktivní sledování, u 1 pacienta v režimu aktivního sledování došlo k progresi onemocnění a je chystána operační léčba. Jeden pacient odešel po dokončení diagnostiky k další léčbě na jiné pracoviště, 3 pacienti aktivní léčbu prozatím odmítají (tabulka 2).

U pacientů, kteří podstoupili operační léčbu, bylo možno určit patologické stadium onemocnění. U většiny (94,3 %) z nich se jednalo o lokalizované onemocnění (pT2), u 5,7 % pacientů byla nalezena lokální progresie nádoru ve formě infiltrace semenných váčků (pT3b). U většiny operovaných (68,6 %) byl prokázán středně či níže diferencovaný tumor s GS ≥ 7 (u 62,9 %

Tabulka 1. Charakteristika souboru pacientů

Počet biopsií při PSA ≤ 4 ng/ml	296
Průměrný věk při PSA ≤ 4 ng/ml	60,0 let
Průměrný věk při PSA > 4 ng/ml	64,4 let
Průměrný věk u pacientů s karcinomem při PSA ≤ 4 ng/ml	61,4 let
Průměrný věk u pacientů s karcinomem při PSA > 4 ng/ml	65,3 let
Záchyt karcinomu celkově	28,5 %
Záchyt karcinomu při PSA ≤ 4 ng/ml	16,9 %
Záchyt karcinomu při PSA > 4 ng/ml	31,8 %
Zastoupení karcinomu s GS > 6 u pacientů s PSA ≤ 4 ng/ml	24,0 %
Karcinom GS > 6 celkově	46,2 %
T kategorie při PSA ≤ 4 ng/ml	
T1c	70,0 %
T2	30,0 %

středně diferencovaný s GS 7, u 5,7 % nízce diferencovaný s GS 8 a 9), u 31,4 % pacientů byl prokázán dobře diferencovaný tumor s GS $\leq$ 6. Šlo tedy ve většině případů o agresivní nádory.

Diskuze

Stanovení hladiny PSA a vyšetření prostaty per rektum jsou základní metody diagnostiky karcinomu prostaty. Je známo, že častěji je indikace k biopsii prostaty stanovena vyšetřením PSA v krvi. Není však známa žádná hraniční hodnota, která by byla jednoznačnou indikací k biopsii. Poměrně dlouhou dobu byla za tuto „kritickou“ hranici považována hodnota 4 ng/ml. Dnes je však k dispozici již několik studií, které vypovídají o významném zastoupení signifikantních tumorů u pacientů s hodnotou PSA nižší než 4 ng/ml (1, 2).

Jednou z nejčastěji citovaných studií je práce Thompsona, a kol. z roku 2004 (3). U souboru 2950 pacientů v rámci Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) s PSA menším než 4 ng/ml a negativním nálezem při rektálním vyšetření prokázali autoři biopsií záchyt karcinomu u 15,2 % případů, z nichž 14,9 % mělo Gleasonovo skóre (GS) 7 a vyšší. U podskupiny mužů s PSA mezi 3,1–4 ng/ml byla prevalence karcinomu prostaty 26,9 % (z toho 25 % signifikantních tumorů).

Bonet, a kol. (4) využili soubor 1 383 pacientů z ženevského nádorového registru, u nichž byl diagnostikován karcinom prostaty. U 53 z nich (3,9 %) byla hodnota PSA menší než 4 ng/ml. Autoři prokázali u pacientů s nižší hodnotou PSA signifikantně nižší stadium lépe diferencovaného tumoru, nicméně u 35 % z nich se jednalo o agresivní tumor eventuálně i s přítomností

vzdálených metastáz (11 %). Nádorově specifická mortalita byla u obou skupin (s PSA menším i větším než 4 ng/ml) podobná.

Bul, a kol. (5) publikovali v roce 2011 analýzu vyplývající z The European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Týkala se pacientů, kteří měli v době screeningu hodnotu PSA nižší než 3,0 ng/ml. Screening spočíval ve 3 kontrolách v odstupu 4 let (tedy celkem 12 let sledování). Do screeningu bylo zařazeno s uvedenou hodnotou PSA 15 758 mužů. Karcinom prostaty byl diagnostikován u 915 z nich (incidence 5,8 %). Jeho incidence vzrůstala s rostoucí hodnotou PSA. Screeningem bylo zachyceno 733 tumorů (80 %), 182 tumorů (20 %) bylo zachyceno v intervalech mezi jednotlivými screeningovými kontrolami (tzv. intervalový tumor). Agresivní tumory (klinické stadium $\geq$ T2c, Gleasonovo skóre $\geq$ 8, PSA $>$ 20 ng/ml, metastázy v lymfatických uzlinách, kostní metastázy v době diagnózy) byly méně časté u screeningem diagnostikovaných tumorů (9,0 %) než u intervalových tumorů (39,6 %). Autoři nabádají především ke stratifikaci pacientů dle hodnoty PSA a k větší aktivitě u pacientů s vyšší vstupní hodnotou PSA, jelikož s ní vzrůstá jak riziko vzniku karcinomu samotného, tak také agresivního karcinomu a podobně i nádorově specifická mortalita.

V našem souboru byl potvrzen vysoký výskyt agresivního karcinomu prostaty u pacientů s hodnotou PSA v intervalu považovaném dlouho za „bezpečný“ a v jehož rozmezí nebyla biopsie prostaty běžně indikována. Ve výskytu tumoru u pacientů s hladinou PSA nižší než 4 ng/ml je náš výsledek podobný Thompsonově práci (3), v našem souboru se však v tomto in-

tervalu PSA vyskytuje více agresivních tumorů s Gleasonovým skóre $>$ 6. Je to dáno například i zahrnutím pacientů s pozitivním palpačním nálezem. V naší skupině pacientů s PSA $<$ 4 ng/ml byl průměrný záchyt karcinomu prostaty vyšší (16,9 %) a také záchyt nízce diferencovaného karcinomu byl vyšší (24 %). Podíl karcinomů s Gleasonovým skóre 7 a více se po radikální prostatektomii zvýšil až na 68,6 %, což je jistě v nemalé míře následkem podhodnocení Gleasonova skóre daného zpracováním preparátů biopsie (tabulka 3). Tyto závěry potvrzují již zveřejněné výsledky jiné práce autorů z našeho pracoviště (6).

Existují však i názory proti širší indikaci biopsie prostaty u pacientů s nízkou hodnotou PSA. Schroder, a kol. (7) publikovali v roce 2008 jednu ze svých prací zaměřenou na problematiku screeningu karcinomu prostaty. Autoři provedli srovnání výsledků biopsie prostaty u pacientů s hodnotou PSA menší než 3 ng/ml, kteří byli sledováni v rámci programu Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), se souborem pacientů sledovaných v rámci The European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). U 15 773 pacientů se vstupním PSA nižším než 3 ng/ml zařazených do ERSPC byl biopsií zachycen během sledování karcinom u 700 (4,4 %) z nich. Nezemřel žádný pacient s karcinomem zachyceným v rámci screeningových kontrol, zemřelo však 6 pacientů s intervalovým karcinomem. Autoři (po uvážení prediktivní hodnoty pro záchyt karcinomu prostaty u hladiny PSA $<$ 3 ng/ml – 21,7 % – údaj uváděný PCPT) konstatují, že k zábraně 6 úmrtí by bylo nutno provést 15 773 biopsií všem pacientům s PSA pod 3 ng/ml. Autoři tedy nedoporučují okamžitou biopsii prostaty u pacientů s PSA do 3 ng/ml (v zájmu vyvarování se „nadbytečných“ biopsií), přimlouvají se však za jejich důsledné sledování se zaměřením především na skupinu se vstupní hodnotou PSA mezi 2 a 2,9 ng/ml.

Závěr

V našem souboru pacientů s hladinou PSA nižší nebo rovnou 4 ng/ml byl zachycen adenokarcinom prostaty v 16,9 % případů. U čtvrtiny z nich (24 %) byl již biopsií zachycen středně či nízce diferencovaný karcinom. Většina pacientů (70 %) s prokázaným karcinomem prostaty při PSA $\leq$ 4 ng/ml podstoupila operační léčbu s možností přesného určení patologického stadia a diferencovanosti tumoru. U dvou třetin těchto pacientů (68,6 %) byl prokázán středně či nízce diferencovaný a tedy potencionálně agresivní tumor. Uvedená fakta jsou podle

Tabulka 2. Léčebný režim

Radikální prostatektomie	35 (70 %)
Radikální retropubická prostatektomie	9
Roboticky asistovaná radikální prostatektomie	26
Radioterapie	3 (6 %)
Radioterapie + hormonální terapie	1 (2 %)
Active surveillance	7 (14 %)
Žádná léčba	4 (8 %)

Tabulka 3. Korelace mezi záchytem karcinomu prostaty a jeho agresivní formy a hodnotou PSA u pacientů s PSA $\leq$ 4 ng/ml

PSA (ng/ml)	Počet vyšetření	Záchyt karcinomu (%)	Karcinomy s GS $>$ 6 po biopsii (%)	Karcinomy s GS $>$ 6 po RP (%)
$\leq$ 1	6	0	0	0
1,1–2,0	24	16,7	50	100
2,1–3,0	102	12,7	15,4	50,0
3,1–4,0	164	20,1	24,2	72,0
Celkem	296	16,9	24,0	68,6

našeho názoru dostatečným dokladem toho, že zvolený aktivní přístup se snížením „normální hodnoty“ PSA a také zohledněním PSA velocity jsou plně opodstatněné.

Literatura

1. Študent V, Grepl M, Král M, Hartmann I. Má vyšetření PSA stále význam při vyhledávání karcinomu prostaty? Urol. praxi 2006; 5: 214–218.
2. Balík M, Brodák M. Lokalizovaný karcinom prostaty – diagnostika a léčba. Urol. praxi 2011; 12(2): 105–110.
3. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific

antigen level ≤ 4 ng per milliliter. N Engl J Med 2004; 350: 2239–2246.

4. Bonet M, Merglen A, Fioretta G, et al. Characteristics and outcome of prostate cancer with PSA < 4 ng/ml at diagnosis: a population-based study. Clin Transl Oncol 2009; 11: 312–317.

5. Bul M, van Leeuwen PJ, Zhu X, et al. Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3 ng/ml who are participating in ERSPC Rotterdam. Eur Urol 2011; 59: 498–505.

6. Grepl M, Král M, Burešová E, Študent V. Agresivní karcinom prostaty u pacientů s nízkým PSA. Ces Urol 2010; 14(1): 48–54.

7. Schroder FH, Bangma CH, Roobol MJ. It is necessary to detect all prostate cancers in men with serum PSA levels

< 3 ng/ml? A comparison of biopsy results of PCPT and outcome-related information from ERSPC. Eur Urol 2008; 53: 901–908.

Článek přijat redakcí: 10. 4. 2013

Článek přijat k publikaci: 28. 5. 2013

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou farmaceutickou firmou.

MUDr. Martin Hrabec

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

martinhrabec@gmail.com
