

Screening karcinomu prostaty

Kamil Belej

Urologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

První pokusy o systematický screening karcinomu prostaty pomocí vyšetření prostaty per rectum a ultrasonografie se datují do osmdesátých let minulého století. Pozdější zavedení prostatického specifického antigenu způsobilo revoluci v péči o nemocné s karcinomem prostaty a téměř zdvojnásobilo riziko pozitivního nálezu. Od té doby lze rovněž pozorovat pokles nebo stabilizaci specifické mortality, ale donedávna nebylo jasné, zda k tomu nepřispívají i pokroky v léčbě. Nedávno zveřejněné výsledky dvou velkých randomizovaných studií předpokládají, že pokud existuje přínos screeningu, je jen velmi malý. Článek je přehledem krátké historie screeningu karcinomu prostaty a shrnuje současné názory na tuto problematiku.

Klíčová slova: karcinom prostaty, screening, PSA.

Prostate cancer screening

The first attempts for regular prostate cancer screening by digital rectal examination and ultrasonography are dated to 1980s. Later introduction of the prostate – specific antigen (PSA) blood test caused a revolution in prostate cancer management and almost doubled the risk of a diagnosis. A decrease or stabilization in prostate cancer death rates has been observed since that time, but has been uncertain whether there can be a contribution of improved treatment. The recent release of two large randomized trials suggests that if there is a benefit of screening, it is, at best, small. Article reviews short history of screening for prostate cancer and outlines current knowledge on this issue.

Key words: prostate cancer, screening, PSA.

Onkologie 2009; 3(6): 351–356

Úvod

Důvodem vysoké a stále stoupající incidence karcinomu prostaty je široké použití prostatického specifického antigenu (PSA), propracovaný postup biopsie prostaty pod ultrazvukovou kontrolou a v neposlední řadě pokroky v léčbě. Dosavadní strategie vyhledávání nemocných s rizikem vzniku karcinomu prostaty nebo s již přítomným onemocněním se soustředily na takzvanou včasnou detekci. V praxi to znamená vyšetření poučených asymptomatických nemocných, u kterých bylo provedeno vyšetření prostaty per rectum nebo odběr PSA z diferenciálně diagnostických nebo čistě preventivních důvodů. Přes veškerou snahu vyhledat onemocnění v léčitelném stadiu se u mnoha nemocných v době diagnózy zjistí lokálně pokročilý nebo metastazující karcinom, jenž navzdory veškeré použité léčbě ohrožuje zdraví a život nemocného. Obecný nárůst výskytu karcinomu prostaty vedl ke snaze zintenzivnit detekci screeningem, tzn. cíleně a plošně vyšetřit rizikovou část populace podle definovaných kritérií. Přívrženci screeningu argumentují možností zjistit karcinomy v časných stádiích, snížit výskyt metastatického onemocnění a ovlivnit tak specifickou mortalitu. Na druhou stranu lze oponovat, že případný screening může odhalit zbytečně mnoho nádorů, které by neohrozily nemocného v dalším průběhu jeho života a případnou léčbou takto prokázaných karcinomů by se zvýšil výskyt nežádoucích účinků a komplikací a vzrostly by finanční náklady. Dalším argumen-

tem je nedostupnost vyšetření, která by přesně odlišila zdravého muže a muže postiženého karcinomem. Zatím nejpřesnějším prostředkem je stanovení PSA, který má ale nízkou senzitivitu, vysokou biologickou variabilitu a případné potvrzení přítomnosti karcinomu vyžaduje invazivní vyšetření v podobě biopsie prostaty. Abychom mohli zhodnotit všechna uvedená hlediska, je potřeba posoudit výsledky dostupných randomizovaných studií. Dále uvedené poznatky v mnohém odráží vývoj této problematiky a její současný stav se všemi souvisejícími nedokonalostmi a nejasnostmi. Na druhou stranu lze díky nim stanovit budoucí cíle a směry dalšího vývoje v této oblasti. Problematika je natolik široká, že ji nelze do důsledku obsáhnout a článek obsahuje jen ty nejzásadnější údaje a výsledky. Stejně tak nebylo možno zahrnout veškeré dostupné práce a nejvýznamnější z nich jsou uvedeny v doporučené literatuře na konci článku.

Možnosti screeningu karcinomu prostaty

Karcinom prostaty je onemocnění s velmi různorodým průběhem a zahrnuje indolentní nádory, které se nijak neprojeví v průběhu celého života postiženého muže, až rychle rostoucí nádory, prorůstající do uzlin a vytvářející vzdálené metastázy, které zkracují přežívání na několik měsíců. Zároveň je známo, že se vyskytuje vzácně u mladších mužů (≤ 50 let), většinu času nezpůsobuje žádné potíže a projevuje

se příznaky nespecifickými pro maligní postižení prostaty. Tyto vlastnosti vedou už několik desetiletí ke snahám o včasný záchyt onemocnění se snahou o kurativní léčbu. Karcinom prostaty splňuje mnohá kritéria pro screeningové programy. Onemocnění představuje důležitý zdravotní problém, lze diagnostikovat latentní nebo včasné symptomatické stadium onemocnění, existuje účinná léčba lokalizovaného onemocnění a tato má příznivý vliv na prognózu. Na druhou stranu nejsou k dispozici účinné screeningové testy, ne zcela známe přirozený průběh onemocnění a jen zčásti je možno odlišit nemocné, které je potřeba léčit a ty, které lze jen sledovat. Důležitý je i fakt, že zatím chybí údaje o efektivitě finančních prostředků použitých pro screening a vliv na výdaje za další diagnostiku a léčbu. Mezi nezanedbatelná rizika patří i uspokojení části populace díky nesprávně negativním výsledkům screeningových vyšetření, léčba nemocných, jejichž onemocnění nevyžaduje léčbu, a nebezpečí vedlejších účinků screeningových vyšetření.

Vyšetření prostaty per rectum

Při vyšetření per rectum má prostata normálně elastickou konzistenci, je hladká, symetrická, ohraničená a neztvrdlá. Pro karcinom prostaty je typická ložiskovitá nebo difúzní tuhá konzistence, ztráta ohraničení či symetrie a zvětšení objemu. Vyšetření má omezenou výpovědní hodnotu, jelikož lze hodnotit jen dorzální část

prostaty obrácenou směrem do konečníku. Tento nedostatek zčásti stírá fakt, že se v této oblasti nachází tzv. periferní zóna, která tvoří největší část normální prostaty (60–70 %) a vyskytuje se zde nejvíce karcinomů (80–90 %). Někteří pacienti vyšetření špatně snáší a v některých případech jej nelze provést vůbec (stenóza anu, stav po resekci anu atd.). Přesto je toto vyšetření velmi důležité a zatím zcela nepostradatelné. Jakékoliv ložisko vyrůstající nebo zasahující do periferní zóny je nutno považovat za karcinom a biopsie je indikována při patologickém nálezu nezávisle na hladině PSA (12).

První zmínky o diagnostických doporučeních – pravidelně vyšetřovat tak, aby byl nádor odhalen včas – lze vystopovat na začátku minulého století (24). Vyšetření prostaty per rectum bylo dlouho jedinou možností, jak rakovinu odhalit. Snahy o screening karcinomu prostaty vyšetřením per rectum se datují od osmdesátých let 20. století. První studie s větším počtem nemocných byla publikována v roce 1984 (22). Hodnotila výsledky rutinního vyšetření prostaty per rectum u 2005 asymptomatických mužů ve věku 40–70 let. Z 65 podezřelých nálezů bylo 17 karcinomů a vyšetření per rectum nebylo doporučeno pro screening díky nízké senzitivitě. Jednou z nejvýznamnějších je studie, jež prokázala, že vyšetření per rectum může mít významný dopad na včasnou diagnostiku karcinomu prostaty, ale nedosahuje potřebné senzitivity (10). V průběhu šesti let bylo provedeno 4 160 vyšetření u 2 131 mužů starších 45 let. Pozitivní palpační nález byl zjištěn u 144 mužů a biopsie prokázala 36 karcinomů, z nichž bylo 68 % lokalizovaných. Tyto výsledky vedly k závěrům, že masový screening pomocí vyšetření per rectum nepřináší žádný benefit ve srovnání s běžnou péčí a jen zvyšuje náklady. Již tehdy bylo jasné, že definitivní potvrzení významu screeningu a případného snížení mortality karcinomu prostaty může přinést jen prospektivní randomizovaná studie.

Transrektální ultrasonografie

Transrektální ultrasonografie (TRUS) byla historicky vyvinuta jako vyšetřovací metoda onemocnění konečníku, ale již v šedesátých letech byla poprvé použita k hodnocení prostaty. Ultrazvukové přístroje byly v té době značně primitivní a získané snímky měly nízkou, pro běžnou praxi nepoužitelnou, kvalitu. Dalším pokrokem ultrazvukové technologie byly sondy s vyšší frekvencí, schopné mnohem lépe zobrazit strukturu prostaty. TRUS je v současnosti široce dostupná, cenově nenáročná a přesná zobrazovací metoda. Vysoké rozlišení, zobrazení ve dvou rovinách, trojrozměrné rekonstrukce

a další možnosti (barevné Dopplerovské mapování, sonoelastografie, histoscanning atd.) umožňují velice podrobné a komplexní hodnocení patologických změn v prostatě. Většinu zhoubných nádorů však nelze pomocí ultrasonografie zobrazit nebo je obraz nespecifický a etiologii nálezů je obtížné určit. TRUS tudíž nelze použít v primární diagnostice nebo screeningu a díky nepřesnosti při odlišení benigních a zhoubných nálezů je k definitivnímu odlišení obou stavů nezbytná cílená či systematická biopsie (4).

Prostatický specifický antigen

Prostatický specifický antigen byl objeven začátkem osmdesátých let minulého století v séru mužů postižených karcinomem prostaty. První objevy vyvolaly velký zájem odborníků a staly se předmětem celé řady klinických studií. Kromě vývoje technologie vyhodnocení PSA od metod citlivých od hladiny nad 500 ng/ml až po dnešní ultrasenzitivní testy s citlivostí na 0,001 ng/ml se vyvíjel i pohled na praktické použití PSA. Postupné zvyšování citlivosti testu vedlo k mnohem přesnější diagnostice nemocných s karcinomem prostaty. Zároveň byly prokázány zvýšené hladiny i u jiných onemocnění prostaty (zánět, nezhoubné zvětšení prostaty), stanovena nutnost dodržování určitých pravidel odběru (odstup od biopsie, transuretrální resekce apod.), potřeba individualizovaného hodnocení výsledků a významná biologická variabilita PSA. Vše uvedené spolu s nízkou specificitou nízkých hladin PSA vedlo původně k zavržení jeho použití jako markeru pro karcinom prostaty. Až následné klinické studie potvrdily pevné místo PSA nejenom v prvotní diagnostice, ale i při sledování onemocnění, a to od stanovení diagnózy až po nejpokročilejší fázi onemocnění včetně metastatického postižení. Z hlediska screeningu je důležité připomenout, že jakákoliv hodnota PSA nevylučuje přítomnost karcinomu prostaty.

Úvodní zkušenosti s použitím PSA ve včasném zachytu karcinomu prostaty (8) vyvolaly zájem o tuto problematiku. První studie věnovaná screeningu hodnotící větší počet nemocných byla po zveřejnění předběžných výsledků (6) publikována v roce 1993 (5). Bylo hodnoceno 10 251 mužů starších 50 let (průměrný věk 62,6 roku), kteří

byli v tisku vyzváni k odběru PSA bez provedení vyšetření per rectum s vyřazením nemocných s již zjištěným karcinomem nebo prostatitidou. Kontrolní skupinu tvořili nemocní s biopsií provedenou na základě pozitivního vyšetření prostaty per rectum, transrektálního ultrazvukového vyšetření nebo hladiny PSA ≥ 4 ng/ml. Ve sledované skupině byl v průběhu pěti let prováděn odběr PSA jednou za půl roku. Hladina PSA > 4 ng/ml (ověřená kontrolním odběrem za 1–2 týdny) vedla k indikaci vyšetření per rectum a TRUS. Cílená biopsie podezřelé oblasti byla provedena jen u pacientů s pozitivním nálezem v jednom ze dvou uvedených vyšetření. Negativní biopsie vrátila nemocného opět do sledování a celý proces se mohl opakovat po dalším půlroce v případě zvýšení PSA nad stanovenou hladinu. V kontrolní i screeningové skupině se prokázalo, že hladina PSA souvisí s výskytem karcinomu prostaty a stadiem onemocnění více než věk nemocných. Vstupní hodnoty PSA byly u 10 251 vyšetřených mužů ve screeningové skupině ve velké většině nižší než 4 ng/ml (90 %) a PSA > 10 ng/ml mělo 215 mužů (2 %). Po vyřazení 3 % nehodnotitelných případů, kde byl porušen vyšetřovací protokol, bylo provedeno celkem 860 (95 %) biopsií z 902 indikovaných při prvním screeningu, ale jenom u 465 (45 %) z 873 indikovaných při následných vyšetřeních. Na konci studie po průměrném sledování 6–37 měsíců nebyla hodnota PSA ≥ 4 ng/ml statisticky významně spojena s nálezem karcinomu při biopsii ani s patologicky pokročilým onemocněním při pozitivním nálezů. Navíc i tento způsob vyšetřování zjistil statisticky významně vyšší počet lokalizovaných karcinomů (tabulka 1) ve screeningové skupině, což vedlo ke kurativní léčbě u 90 % nemocných ve screeningové skupině a u 69 % v kontrolní skupině ($p < 0,0001$). Mezi vstupním a následným screeningem nebyl statisticky významný rozdíl.

Již tato studie se zabývala případným vlivem screeningu na diagnostiku takzvaných nesignifikantních nádorů a byl zjištěn statisticky významný trend zvýšení výskytu těchto nádorů u obou skupin screeningu. Na druhou stranu byl potvrzen tehdy známý fakt, že většina karcinomů (90 %) zjištěných pomocí PSA byly potenciálně agresivní nádory vyžadující aktivní léčbu.

Tabulka 1. Srovnání způsobu detekce podle hladiny PSA a rozsahu zjištěných karcinomů. Upraveno podle (5)

Skupina	Klinicky (patologicky) lokalizovaný karcinom (%)			Pokročilý karcinom
	PSA ≤ 4 ng/ml	PSA 4,1–9,9 ng/ml	PSA ≥ 10 ng/ml	
Kontrolní	93 % (70 %)	94 % (80 %)	78 % (8 %)	57 %
Vstupní screening		99 % (75 %)	87 % (45 %)	37 %
Následný screening		99 % (71 %)	89 % (71 %)	29 %

Nevýhodou studie bylo, že stanovený protokol neumožnil přímé srovnání PSA a vyšetření per rectum, což bylo významné pro stanovení strategie případného screeningu v té době. Přesto byl zjištěn téměř dvojnásobný počet lokalizovaných karcinomů ve screeningové skupině. Tyto nálezy poprvé potvrdily možnost screeningu pomocí PSA bez vyšetření prostaty per rectum u mužů ve věku 50–70 let. Do té doby nebylo možné indikovat biopsii nezávisle na hladině PSA při negativním vyšetření per rectum. Další rozbor souboru ukázal, že 20 % nemocných s negativním rektálním vyšetřením a zvýšeným PSA má ve vzorcích z kvadrantové biopsie pozitivní nález a většina z nich má lokalizované onemocnění. Tento přelomový poznatek pak vedl k zavedení systematické biopsie, která se využívá dodnes. Studie byla důkazem o významu PSA ve screeningu, kdy se poprvé potvrdila vyšší výtěžnost PSA ve srovnání s metodami používanými do té doby. Díky malému počtu hodnocených pacientů a krátkému sledování nebylo možné stanovit, zda má význam screening provádět a jaká je jeho optimální forma.

European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)

Pod vlivem výsledků studií ve Spojených státech byly v Nizozemí provedeny celkem čtyři pilotní studie u 6 229 mužů z populačního registru ve věku 55–75 let. Hlavním cílem bylo zhodnotit proveditelnost screeningu z hlediska randomizace a použitých vyšetření. Z celkového množství pozvaných mužů se další randomizace zúčastnilo 2 367 (38 %) mužů a 94,5 % mužů indikovaných k biopsii ji skutečně podstoupilo. Způsoby screeningu se v jednotlivých studiích lišily, včetně indikace biopsie (16). Počet mužů se významně nelišil při opakování screeningu po 4 letech a důležité je, že díky rozvoji poznatků v tehdejší době se v druhém a dalším kole screeningu přestala používat TRUS, zavedla se lateralizovaná sextantová biopsie (20) a hraniční hodnota PSA pro biopsii byla ≥ 3 ng/ml. Již v těchto studiích se srovnávaly karcinomy diagnostikované při screeningových návštěvách a tzv. intervalové karcinomy. Ty byly definovány jako nádory zjištěné v období mezi dvěma screeningovými návštěvami, které podle protokolu pokračovaly do 75 let věku nemocného. Stručný souhrn výsledků je uveden v tabulce 2.

Statistická analýza významu screeningu nebyla provedena pro malý počet nemocných v souboru. Zajímavé již v této fázi bylo, že nemocní indikovaní ke screeningu v Nizozemí (13) byli zároveň požádáni, aby zdůvodnili svoji účast nebo neúčast v programu. Na dotazník

odpovědělo 94 % zúčastněných a 42 % těch, kteří účast odmítli. Nejčastějším důvodem účasti byl osobní prospěch (76 %), přínos pro vědu (39 %), jakékoliv urologické potíže (17 %) a dobrá zkušenost s výzkumným centrem (14 %). Naopak nejčastějším důvodem odmítnutí byla nepřítomnost urologických příznaků (41 %), strach z nepříjemných vyšetření (24 %) a absolvovaná nebo probíhající léčba urologického onemocnění (18 %). Nejvýznamnějším závěrem studií bylo, že v Evropě lze zorganizovat randomizovanou kontrolovanou studii, ale finanční náklady jsou tak vysoké, že ji nelze provést jen v jednom nebo ve dvou státech. To vedlo k zahájení přípravy ERSPC. Již v té době byl stanoven základní cíl studie, hodnocení vlivu screeningu na mortalitu. Statistická analýza ukázala, že 20% pokles mortality při 90% statistické síle lze prokázat při sledování 65 000 mužů v každé skupině po dobu 10 let.

Dalším významným cílem na začátku studie bylo hodnocení screeningových vyšetření a jejich významu v dalším období. Pilotní studii publikovanou v roce 1995 bylo poprvé potvrzeno, že screening předchází klinické nálezy o 6–7 let (7). Navíc screening pomocí PSA měl srovnatelné výsledky s vyšetřením per rectum a TRUS při 2x vyšší komplianci nemocných (67 % proti 34 %) a nižších celkových nákladech. Poslední změnou v protokolu bylo zavedení možnosti odebírat více než šest vzorků, což vedlo ke zvýšení zachytu karcinomu, ale zároveň prodloužilo čas mezi diagnózou při screeningu a při klinickém

vyšetření (lead-time). Ten je definován jako doba trvání potřebná k diagnostice stejného předpokládaného počtu náhodně zjištěných karcinomů u pacientů bez pravidelného sledování ve srovnání s nemocnými vyšetřenými v rámci screeningu. Ve finské části ERSPC se jednalo o 5–7 let (2). V Rotterdamské části ERSPC simulací dospěli k tomu, že tato doba je u 55letého muže 12 let při pravděpodobnosti diagnostiky karcinomu kolem 27 % a u 75letého muže 6 let a 56 % (17). Velmi přínosným výstupem je rovněž hodnocení výskytu komplikací, kdy se hematurie trvající více než tři dny vyskytla ve 22,6 %, hemospermie v 50,5 %, febrilní infekce u 3,5 % a retence moče vyžadující hospitalizaci u 0,5 %.

V letošním roce byly publikovány výsledky ERSPC (18). Průměrný věk 162 243 nemocných (72 890 ve screeningové a 89 353 v kontrolní skupině) v době randomizace byl 60,8 roku (interval 59,6–63 let) s minimálními rozdíly mezi centry. Celkem 82,2 % ve screeningové skupině bylo vyšetřeno alespoň jednou a odběr PSA byl proveden průměrně 2,1x. Biopsii podstoupilo 85,8 % (interval 65,4–90,3 %) indikovaných mužů. Za těchto okolností bylo zjištěno 5 990 karcinomů ve screeningové a 4 307 v kontrolní skupině, tzn. kumulativní incidenci 8,2 % a 4,8 % v uvedeném pořadí. Pozitivní prediktivní hodnota biopsie byla ve screeningové skupině 24,1 % (interval 18,6–29,6 %). Kumulativní incidence podle prognostických kritérií je shrnuta v tabulce 3.

Kromě uvedených rozdílů byl prokázán o 22 % nižší (0,9 proti 1,15 na 1 000 pacient roků)

Tabulka 2. Výsledky pilotních studií ERSPC. Upraveno podle (19)

Skupina	Počet nemocných	Počet karcinomů	Počet úmrtí	Počet úmrtí s karcinomem	Počet úmrtí na karcinom
Screeningová	1 163	111	223	23	3
Kontrolní	1 204	71	252	23	12

Tabulka 3. Rozdělení klinické T klasifikace, Gleasonova skóre a výskytu metastatického onemocnění podle jednotlivých skupin studie ERSPC. Upraveno podle (18, příloha č. 6)

T klasifikace	Screeningová skupina n = 5990	M1	Kontrolní skupina n = 4307	M1
T1a, T1b	3 %	1	5 %	4
T1c	51 %	25	31 %	19
T2	26 %	32	23 %	55
T3	8 %	59	13 %	138
T4	1 %	32	3 %	79
Tx	11 %	5	25 %	9
Hodnotitelných (%)	5 363 (89 %)	149	3 213 (75 %)	304
GS 2–6	72 %		55 %	
GS 7	20 %		29 %	
GS 8–10	8 %		16 %	
Hodnotitelných (%)	4 873 (81 %)		2 772 (64 %)	

výskyt lokálně pokročilého a o 41 % nižší (0,23 proti 0,39 na 1 000 pacient roků) výskyt metastatického onemocnění, definovaného jako pozitivní scintigrafie skeletu nebo PSA > 100 ng/ml, pokud nebyla scintigrafie provedena. Po průměrném sledování 8,8 roku ve screeningové a 9,0 roku v kontrolní skupině bylo zaznamenáno 214 a 326 úmrtí na karcinom prostaty v uvedeném pořadí skupin. Poměr úmrtí na karcinom mezi screeningovou a kontrolní skupinou zohledňující opakovaná vyšetření ve screeningové skupině byl 0,80 (CI 0,65–0,98; $p = 0,04$), přičemž se křivky přežívání začaly oddělovat po 7–8 letech sledování s pokračujícím trendem v dalších letech (obrázek 1). K definitivnímu hodnocení věkové distribuce specifické mortality by bylo potřeba zařadit mnohem více nemocných. Přepočtem bylo potvrzeno, že v rámci prevence jednoho úmrtí na karcinom prostaty by bylo potřeba vyšetřit pomocí screeningu 1 410 (1 068 skutečně vyšetřených) mužů s průměrem 1,7 vyšetření během 9 let. Kumulativní incidence by se tím zvýšila o 34 případů na 1 000 mužů a bylo by potřeba navíc kurativně léčit 48 pacientů na to, aby se zabránilo jednomu úmrtí na karcinom prostaty. Důležité je, že se screeningová a kontrolní skupina nelišila použitou léčbou a mortalitou v závislosti na věku a nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými centry, i když studie nebyla uspořádána tak, aby potvrdila případné rozdíly. Jedním z nejvýznamnějších závěrů je fakt, že míra zbytečně diagnostikovaných karcinomů (definovaných jako nádory neovlivňující zdraví nemocného po celou dobu jeho života) dosáhla ve screeningové skupině kolem 50 % (9). Při jiné analýze se zároveň ukázalo, že zhruba třetina nálezů nemocných ve stejné skupině odpovídala uznávaným kli-

nickým a patologickým kritériím pro indolentní karcinom (21). I přes množství zajímavých výsledků neodpověděla studie na otázku, zda častější screening a použití nižších hraničních hodnot PSA pro indikaci biopsie mohou ovlivnit poměr rizika a přínosu pozitivní diagnózy pro nemocného i celou populaci. Zatím není jasné ani to, jak postupovat u nemocného s negativním prvním vyšetřením.

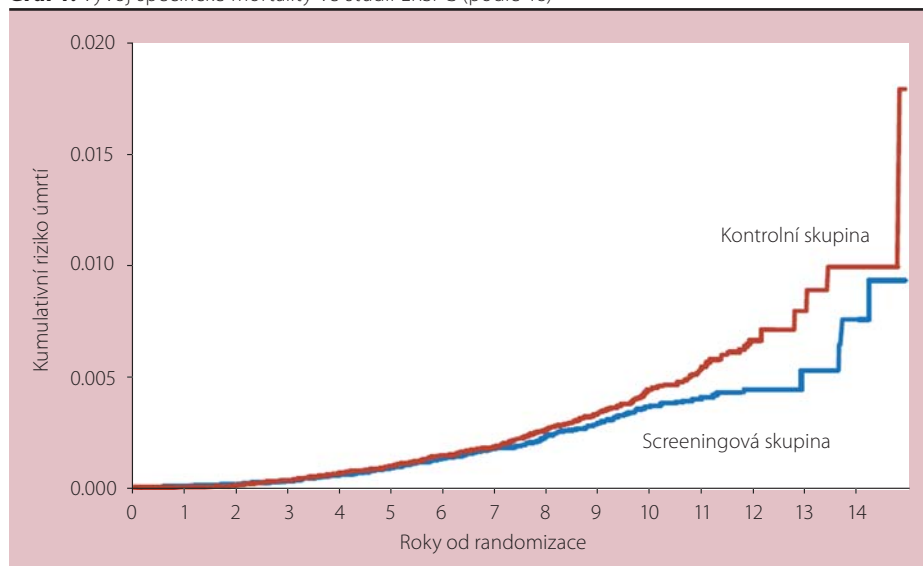
Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)

Další významná studie, jejíž výsledky byly zveřejněny ve stejné době jako u ERSPC, je studie (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) (15). Probíhala od roku 1993 do roku 2001 v deseti velkých onkologických centrech ve Spojených státech a vyloučení byli nemocní s nálezem nádorů uvedených v názvu studie a pacienti s více než jedním odběrem PSA v průběhu tří let před zařazením do studie. Odběry PSA po dobu 6 let a vyšetření per rectum 4 roky byly jednou ročně prováděny tak, aby prokázaly vliv takového screeningu na mortalitu. PSA bylo hodnoceno v centrální laboratoři a za hraniční hodnotu pro biopsii byly určeny 4 ng/ml. Muži s PSA vyšší než uvedená hodnota nebo s pozitivním nálezem při vyšetření per rectum podstoupili další vyšetření. Podobně jako ve studii ERSPC dohlížel na kvalitě shromažďovaných údajů nezávislý výbor, který je hodnotil jednou za 6 měsíců. Poté co byl v listopadu 2008 získán dostatek informací, bylo rozhodnuto o zveřejnění výsledků studie. Každý zařazený pacient byl sledován minimálně sedm let a bylo možno získat údaje odpovídající až desetiletému sledování. V souboru bylo zařazeno 38 343 mužů ve screeningové a 38 350

v kontrolní skupině s průměrným sledováním 11,5 roku (interval 7,2–14,8) (1). Screeningová vyšetření absolvovalo 85 % pozvaných mužů a hodnota tak nedosáhla plánovaných 90 %. Po přepočtech se ukázalo, že uvedená hodnota nesníží validitu výsledků. Při hodnocení počtu diagnostikovaných karcinomů bylo zjištěno, že po 7 letech (tzn. 1–2 roky po ukončení screeningu) bylo ve screeningové skupině diagnostikováno o 22 % více karcinomů (interval 16–29 %). Za tuto dobu se ve screeningové skupině vyskytlo o 13 % více úmrtí na karcinom prostaty než v kontrolní skupině (50 proti 44). Rozdělení nemocných podle frekvence vyšetření PSA a per rectum nezměnilo poměr úmrtnosti. Po 10 letech sledování bylo hodnotitelných 67 % zařazených nemocných a průměrné sledování se pohybovalo mezi 5,2 lety v kontrolní a 6,3 lety ve screeningové skupině s přetrvávající převahou pozitivních nálezů ve screeningové skupině o 17 % (interval 11–22 %). U 3 452 mužů s diagnostikovaným karcinomem ve screeningové a 2 974 v kontrolní skupině bylo po desetiletém sledování zjištěno více než 90 % karcinomů klinického stadia II a téměř třetina ze všech karcinomů měla Gleasonovo skóre menší než 7. Lokálně pokročilé karcinomy se v obou skupinách vyskytovaly stejně, ale v kontrolní skupině bylo více agresivních karcinomů s GS 8–10. Nepříznivý poměr úmrtí na karcinom prostaty ve screeningové skupině přetrvával i přes mírný pokles na 11 % rozdílu (92 proti 82). I u těchto nemocných nezměnilo poměr úmrtnosti rozdělení nemocných podle frekvence vyšetření PSA a per rectum. Obecnou shodu v léčebných postupech zvýrazňuje fakt, že stejně jako ve studii ERSPC bylo zastoupení jednotlivých způsobů léčby a výskyt úmrtí z jiných příčin v obou hodnocených skupinách srovnatelný. Díky nedostatečné statistické síle se míra ovlivnění úmrtnosti na karcinom prostaty po 7 letech pohybovala mezi 25 % snížením a 70 % zvýšením a po 10 letech byla mezi 17 % snížením a 50 % zvýšením. Tyto výsledky vedly k závěrům a zprávám ve sdělovacích prostředcích, že screening je škodlivý a zhoršuje prognózu nemocných.

V diskuzi uvádí autoři několik důvodů selhání studie PLCO z pohledu snížení mortality. Mnohé z nich odráží rozdílný přístup ve Spojených státech a Evropě a jsou určitým poselstvím pro každodenní praxi. Zprvu byla v americké studii použita hraniční hodnota PSA 4 ng/ml. Snížení uvedené hladiny vede ke zvýšení senzitivity, snížení specifity a vyššímu zachytu karcinomu. Kromě závěru, že tímto způsobem zjištěné karcinomy mají velmi dobrou prognózu, vede uvedený postup ke zvýše-

Graf 1. Vývoj specifické mortality ve studii ERSPC (podle 18)



nému záchytu nádorů, které s největší pravděpodobností jen minimálně ovlivní úmrtnost. Z druhé bylo v kontrolní skupině provedeno až jednou tolik vyšetření, než se předpokládalo. Důsledkem je skutečnost, že v kontrolní skupině bylo zjištěno jen o 22 % méně karcinomů a 94,3 % z nich bylo lokalizovaných, což jsou obvykle nádory zjištěné při screeningu nebo včasné detekci. Studie tudíž srovnávala systematický screening se screeningem ad hoc. Zatřetí nelze zcela vyloučit vliv zlepšení kvality léčby s možným ovlivněním úmrtnosti i přes srovnatelnou kvantitu mezi oběma skupinami. Nejdůležitějším argumentem ale zůstává krátká doba sledování, v jejímž průběhu nebylo možné prokázat vliv screeningu díky pomalému růstu karcinomu prostaty ve včasných stádiích. Na druhou stranu může být z hlediska ovlivnění mortality významný poznatek, že screening snížil výskyt agresivních karcinomů s Gleasonovým skóre 8–10.

Praktické důsledky screeningu

Údaje z ERSPC vychází s mnohatisícového souboru mužů v obou skupinách, ale i přes obrovské množství vyšetřených nemocných studie dospěla k hraničním hodnotám z hlediska statistické významnosti. Vyplývá to z nízké specifické mortality karcinomu prostaty, která se ve vyspělých státech pohybuje kolem 3 %. Díky možným minimálním rozdílům by bylo potřeba dlouhé sledování. Výsledky by tak byly k dispozici za mnoho let a lze předpokládat, že za tuto dobu nastane takový posun v diagnostice a léčbě, že výsledky budou jen stěží aplikovatelné na budoucnost. Zčásti to již dokázaly stávající studie vycházející z inkluzních kritérií a diagnostických postupů uznávaných v době jejich zahájení. Výsledky citovaných studií nerozhodly o tom, zda je populační screening indikovaný nebo ne. Je to i proto, že není jasné, do jaké míry je vliv na kvalitu života pravidelně vyšetřovaných mužů vyvážen snížením mortality. Již známé údaje potvrzují, že přirozený průběh zahrnuje mnoho let po stanovení diagnózy a po připočtení období získaného screeningem vystupuje do popředí významná potřeba hodnotit tento vývoj s ohledem na stav a vývoj dalších onemocnění. Hodnocením výsledků po průměrném sledování 5–6 let nemůže z principu věci objasnit roli screeningu u jinak zdravých mužů, protože výpočty vyplývající z Rotterdamské části ERSPC prokázaly, že doba rozvoje karcinomu prostaty mezi záchytem pomocí screeningu a klinickou diagnózou (lead-time) je u muže ve věku 55 let 12,3 let a v 75 letech je to 6 let; počet zbytečně diagnostikovaných nádorů (overdiagnosis) je

27 % a 56 % v uvedeném pořadí věkových skupin (9). V neposlední řadě je potřeba vzít v úvahu i významné zastoupení indolentních karcinomů diagnostikovaných screeningem a zkušenosti s aktivním sledováním karcinomů nižších stadií, které prokázalo velmi nízkou úmrtnost a výskyt vzdálených metastáz u těchto nemocných po 8–10 letech sledování (3). Při posouzení vlivu na mortalitu je k tomu potřeba připočíst další čas, kdy například po radikální prostatektomii lokalizovaného karcinomu trvá průměrně osm let, než po biochemické recidivě vzniknou metastázy a dalších pět let, než nádor způsobí úmrtí nemocného (14).

Případnému vlivu screeningu na náklady vynaložené na vyšetřování zatím nejvíce brání nepřesnost dostupných diagnostických metod a nutnost invazivní diagnostiky s negativním výsledkem u většiny (75–80 %) vyšetřovaných. Největší snahou je tudíž zpřesnění diagnostiky použitím prognostických modelů a identifikací nových parametrů. Jednou z možností snížení počtu nechtěně diagnostikovaných nádorů je informovaný souhlas dostupný v mnoha vyspělých státech. Po přečtení této informace se nemocní často rozhodnou pro sledování bez další diagnostiky nebo další léčby po stanovení diagnózy. Další možnosti jsou prediktivní nástroje v podobě nomogramů a dalších pomůcek. Do budoucna lze předpokládat další rozšíření těchto parametrů o imunohistochemické a molekulárně genetické ukazatele. Konečným cílem není odhalení všech nádorů, ale jen těch, které mají klinický význam. Vyplývá to ze zjištění, že počet karcinomů zjištěných při pitvě nadále několikanásobně přesahuje počet zjištěný screeningem.

Screeningové studie zjistily, že původní nálezy z dlouhodobého sledování vývoje hodnot PSA ještě více zvýraznily rozdíly v intenzitě screeningu. Výsledky ze studie PLCO potvrdily, že nemocné se vstupním PSA < 1 ng/ml a 1–2 ng/ml stačí sledovat jednou za 5 let, resp. za 2 roky, což povede ve srovnání s každoročním odběrem k 50 % snížení počtu odběrů krve při opoždění diagnózy u méně než 1,5 % nemocných. Na druhou stranu se z dlouhodobého sledování ví, že výchozí hodnota PSA odebraná 5–10 let před zahájením pravidelného vyšetřování má významný vliv na pravděpodobnost diagnózy karcinomu prostaty v budoucnosti (11). V současnosti uznávaný postup tedy doporučuje první odběr PSA ve 40 letech a opakování po 5 letech při hodnotě < 1 ng/ml až do doby pravidelného sledování. U ostatních se doporučuje odběr jednou ročně a dále dle zjištěných hodnot podle výše uvedeného postupu. Vyšetření před

padesátým rokem života se týká zejména nemocných s pozitivní rodinnou anamnézou.

V současnosti se hraniční hodnota pro indikaci biopsie pohybuje mezi 2,1–3,0 ng/ml. V tomto intervalu bylo například v Prostate Cancer Prevention Trial (23) zachyceno 24 % karcinomů ze všech biopsií, z nichž mělo 19 % Gleasonovo skóre ≥ 7 (senzitivita 37 %, specificita 73 %). Při dalším snížení hranice intervalu PSA na 1,1–2,0 ng/ml se zjistilo 17 % karcinomů ze všech biopsií a z nich 12 % mělo GS ≥ 7 . Výrazně se však změnil poměr senzitivity a specifity na 75 % a 33 % v uvedeném pořadí. Hraniční hodnoty jsou stanoveny arbitrárně a nelze je absolutizovat. Kontroverzní závěry obou studií ani v současnosti nestanovily jednoznačná doporučení a zatím platí individuální přístup charakteru včasné detekce. V rámci dalšího výzkumu snad přinese přesnější závěry delší sledování stávajících souborů nemocných a další probíhající studie jako je Prostate Cancer Intervention Versus Observation (PIVOT) v USA nebo Prostate Testing for Cancer and Treatment (PROTECT) ve Velké Británii.

Závěr

Navzdory mnoha metodologickým nedostatkům a krátkému sledování přinesly studie ERSPCa PLCO mnoho důležitých a jedinečných poznatků. Nejvýznamnější z nich je, že lze velmi přesně určit stav, ve kterém již není vhodné provádět vyšetření PSA u nemocných bez příznaků karcinomu prostaty. Týká se to zejména starších nemocných nebo pacientů s omezenou předpokládanou délkou života. Toto poselství nesměruje ani tak do řad urologů a onkologů, ale lékařům jiných odborností, kteří bez podrobnějšího zamýšlení znepokojují nemocné, jejich příbuzné a další zúčastněné patologickými hodnotami zjištěnými v rámci laboratorních panelů. Nadbytečná detekce (overdiagnosis) je definována jako diagnostika nádoru, který by za jiných okolností nezpůsobil žádné příznaky do konce života postiženého. Skutečný počet těchto nemocných lze získat jen retrospektivně srovnáním pitevních nálezů mužů vyšetřených v rámci screeningu. To umožní najít klinické a histologické parametry důležité k odlišení nesignifikantních nádorů. Tyto faktory zatím nejsou jednoznačně známy a takovéto nádory tvoří jen jejich část. Zbytek jsou nádory, které se projeví laboratorními nebo klinickými změnami, ale nezpůsobí žádné příznaky, nebo nádory způsobující příznaky bez ohrožení života nemocného. V případě, že se tyto nemocní léčí, dostávají tzv. nadbytečnou léčbu (overtreat-

ment). Výše uvedené nádory se vyskytují u nemocných s průměrně nižším PSA, ale i mezi nimi mohou být agresivní karcinomy. Ty lze odlišit jediň biopsií a stanovením diferenciaci nádoru Gleasonovým skóre. Další důležitou otázkou je vysoký počet nemocných, které je potřeba léčit, aby se předešlo úmrtí jednoho muže na karcinom prostaty. Pro další rozhodování pacientů a lékařů je důležité, že po další analýze mužů, kteří se skutečně účastnili screeningu ve stanoveném režimu, se rozdíl v úmrtnosti ve studii ERSPC zvýšil na 27 % a existuje tak předpoklad dalšího zvyšování rozdílu při delším sledování. Z podstaty věci je jasné, že počet léčených mužů musí být větší než počet úmrtí způsobených léčbou. Na druhou stranu musí existovat nějaká forma včasné diagnostiky karcinomu prostaty, protože i přes intenzivní snahu se ve screeningové skupině studie PLCO vyskytlo 174 úmrtí na karcinom prostaty při použití nejlepší dostupné léčby. Je jasné, že tyto důkazy ovlivní stanovení strategie diagnostiky karcinomu prostaty i na populační úrovni a budou důležité pro poskytovatele zdravotní péče a organizaci národních programů.

Literatura

- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1310–1319.
- Auvinen A, Määtänen L, Stenman U-H, et al. Lead-time in prostate cancer screening (Finland). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 279–285.
- Bangma CH, Roemeling S, Schröder FH. Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. *World J Urol* 2007; 25(1): 3–9.
- Belej K. Transrektální biopsie prostaty v diagnostice karcinomu prostaty. *Urol pro praxi* 2009; 1: 7–10.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993; 270(8): 948–954.
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324(17): 1156–1161.
- Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A, et al. Comparing two modalities of screening for prostate cancer: digital rectal examination and transrectal ultrasonography vs. prostate specific antigen. *Tumori* 1995; 81: 225–229.
- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143(6): 1146–1152.
- Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 868–878.
- Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol* 1989; 141(5): 1136–1138.
- Kawachi MH and Panel Members. Prostate Cancer Early Detection Guidelines. NCCN Practice Guidelines in Oncology – v.2.2010. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate_detection.pdf.
- Kolombo I, Poršová M, Zemanová I, a kol. Prostatický specifický antigen (PSA) a digitální rektální vyšetření (DRE) v diagnostice karcinomu prostaty. *Urol pro praxi* 2008; 9(2): 83–88.
- Nijis HTG, Tordoir DMR, Schuurman JH, et al. Randomised trials of prostate cancer screening in the Netherlands: assessment of acceptance and motives for attendance. *J Med Screening* 1997; 4: 102–106.
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281(17): 1591–1597.
- Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000; 21(Suppl): 273–309.
- Schröder FH, Damhuis RA, Kirkels WJ, et al. European randomized study of screening for prostate cancer – the Rotterdam pilot studies. *Int J Cancer* 1996; 65: 145–151.
- Schröder FH, Denis LJ, Roobol M, et al. The story of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int* 2003; 92(Suppl 2): 1–13.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320–1328.
- Schröder FH, Roobol MJ, Damhuis RA, et al. Rotterdam randomized pilot studies of screening for prostate cancer – an overview after 10 years. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(9): 696.
- Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995; 45(1): 2–12.
- Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, et al. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol* 2007; 177: 107–112.
- Thompson IM, Ernst JJ, Gangai MP, Spence CR. Adenocarcinoma of the prostate: results of routine urological screening. *J Urol* 1984; 132(4): 690–692.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239–2246.
- Young HH. Early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1905; 16: 314–321.

Další doporučená literatura

- Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int* 2008; 101(7): 809–816.
- Brawley OW, Ankerst DP, Thompson IM. Screening for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 264–273.
- Pienta KJ. Critical appraisal of prostate-specific antigen in prostate cancer screening: 20 years later. *Urology* 2009; 73(Suppl 5A): 11–20.
- Shariat SF, Scardino PT, Lilja H. Screening for prostate cancer: an update. *Can J Urol* 2008; 15(6): 4363–4374.

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU

Urologické oddělení, ÚVN
U Vojenské nemocnice 1 200,
169 02 Praha 6-Střešovice
belejkam@uvn.cz

