

původní práce

ZHODNOCENÍ PATOLOGICKÝCH VÝSLEDKŮ Z POHLEDU UROLOGA PO RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMII Z DŮVODU KARCINOMU PROSTATY I PŘI „NORMÁLNÍCH“ HODNOTÁCH PSA

EVALUATION OF PATHOLOGY RESULTS AFTER RADICAL
PROSTATECTOMY FOR PROSTATE CANCER DESPITE
„NORMAL“ VALUES OF PSA FROM THE VIEWPOINT OF
A UROLOGIST

Jan Schraml¹, Marek Broul¹, Martin Čegan²,
Karel Hrach³

¹Oddělení urologie a Centrum robotické
chirurgie, Masarykova nemocnice
v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní, a.s.

²Oddělení patologické anatomie,
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem,
Krajská zdravotní, a.s.

³Fakulta zdravotnických studií,
Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem

Došlo: 12. 3. 2013.

Přijato: 10. 4. 2013.

Kontaktní adresa

MUDr. Jan Schraml
Oddělení urologie a Centrum robotické chirurgie
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem,
Krajská zdravotní, a.s.
Sociální péče 3316/12a, 401 13 Ústí nad Labem
e-mail: jan.schraml@kzcr.eu

Střet zájmů: žádný.

Souhrn

Schraml J, Broul M, Čegan M, Hrach K.
Zhodnocení patologických výsledků z po-
hledu urologa po radikální prostatektomii
z důvodu karcinomu prostaty i při „normál-
ních“ hodnotách PSA

Cíl:

Zhodnocení patologických výsledků po radi-
kální prostatektomii z důvodu karcinomu pro-
staty i při „normálních“ hodnotách PSA.

Materiál a metoda:

Za posledních 4,5 roku (od 22. srpna 2008 do
7. listopadu 2012) jsme provedli na našem
pracovišti radikální roboticky asistovanou
prostatektomii u 758 pacientů z důvodu histo-
logicky ověřeného karcinomu prostaty. Z této
skupiny mělo 95 pacientů vstupní hodnotu PSA
pod 3,5 ng/ml. V naší retrospektivní studii pro-
kazujeme, že u této skupiny pacientů předope-
rační klasifikací T1a-cM0N0 byl při následném
pooperačním patologickém vyšetření zachycen
i lokálně pokročilý (pT3a,b) u 12,63 % pacientů

a 83,15 % pacientů mělo již nádor postihující oba laloky prostaty (pT2c). Stejně tak došlo k výraznému posunu v hodnocení Gleasonova skóre (GS) do vyšších kategorií.

Výsledky:

Při celkovém hodnocení rizika dle kombinace pT a výsledného GS došlo k výraznému přesunu pacientů do vyšší rizikové skupiny.

Závěr:

Jednalo se o mladší, primárně informované, většinou asymptomatické pacienty s aktivním přístupem, kteří sami vyhledali lékaře k vyloučení eventuálního karcinomu prostaty či jeho zachycení v časně fázi onemocnění.

Klíčová slova:

karcinom prostaty, radikální prostatektomie, radikální roboticky asistovaná prostatektomie, PSA.

Summary

Schraml J, Broul M, Čegan M, Hrach K. Evaluation of pathology results after radical prostatectomy for prostate cancer despite “normal” values of PSA from the viewpoint of a urologist

Aim:

Urologist's evaluation of pathology results after radical prostatectomy for prostate

cancer of patients with “normal” pre-operative values of PSA.

Material and method:

In the course of the 4.5 years (August 22, 2008 – November 7, 2012), we have carried out 758 robot assisted radical prostatectomies in patients with histologically confirmed prostate carcinomas. In this group there were 95 patients with pre-operative PSA values under 3.5 ng/ml. In retrospective analysis we documented that in this group of patients whose pre-surgical classification was cT1M0N0, according to post-surgical pathology 12.63% had locally advanced tumor (pT3a, b) and 83.15% had the tumor in both prostate lobes (pT2c). Similarly, a significant upward shift in Gleason Score (GS) was recorded.

Results:

Overall evaluation of the risk according to pT and GS, the post-operative data showed pronounced shift into a higher risk group.

Conclusion:

This study group included mostly younger patients, seeking urology evaluation and screening for prostate cancer, or those who were identified in the early stage of illness.

Key words:

prostate cancer, radical prostatectomy, robot assisted radical prostatectomy, PSA.

ÚVOD

Karcinom prostaty (CaP) představuje závažný společenský problém, který se díky narůstající incidenci tohoto zhoubného onemocnění v rozvinutém světě dostává do popředí zájmu celé společnosti. Karcinom prostaty je dlouhodobě druhou nejčastější malignitou mužské populace v České republice i přesto, že se neprovádí rutinní screening. CaP je aktivně vyhledáván, hlavně u rizikové skupiny mužů, tzn. u těch, kde je pozitivní rodinná anamnéza CaP jako např. u kolorektálního karcinomu nebo karcinomu mamy.

Až u 30–40 % pitvaných mužů ve věku do 60 let je nalezen karcinom prostaty (1), s přibývajícím věkem toto riziko přítomnosti CaP i nadále narůstá a ve věku 80 let dosahuje již 60–70 % (2). Naproti tomu riziko úmrtí na karcinom prostaty u 50letého muže v USA je pouze 3% (1). V důsledku zavedení detekce prostatického specifického antigenu (PSA) a poměru volného a celkového PSA (f/t PSA) do klinické praxe zachytáváme toto onemocnění i u velkého množství mladších mužů, kteří jsou díky časnému odhalení do té doby latent-

ního karcinomu prostaty kandidáty na úplné vyléčení. Vývoj incidence karcinomu prostaty narůstá v posledních letech téměř exponenciálně, mortalita se však od osmdesátých let 20. století drží takřka na stabilní úrovni (3). Lze to vysvětlit tak, že příčinou může být zavedení některých kurativních metod včetně radikální prostatektomie či radioterapie.

Tato fakta vedou k tomu, že naše urologické ambulance a praktické lékaře vyhledávají muži s žádostí o preventivní vyšetření prostaty. V rámci této prevence může být odhalen do té doby latentní karcinom prostaty. Diagnózu karcinomu prostaty nelze učinit jinak než histologickou verifikací a zde se dostáváme k indikaci biopsie prostaty. Biopsie prostaty s transrektální ultrasonografií je indikována na podkladě vyšetření per rektum a hodnotě PSA. Vyšetření per rektum má u nízkých hodnot PSA (do 4,0 ng/ml) malou senzitivitu pohybující se od 0 % do 21 % (4–6).

V případě časného zachytu karcinomu prostaty je ideální volbou radikální léčba, ať už operační či radioterapie. Čím dříve je tato léčba aplikována v časnější fázi onemocnění, tím může být i co nejšetrnější při zachování radikality. Radikální prostatektomie je efektivní možnost léčby u pacientů s lokalizovaným a u selektované skupiny nemocných s lokálně pokročilým onemocněním radikální prostatektomie, a to jak otevřená retropubická, tak i laparoskopická či roboticky asistovaná (7).

K určení optimálního postupu u pacienta s karcinomem prostaty napomáhá určení rizika progresu s užitím kombinace vstupního PSA, T stadia a GS. D'Amico et al. použili tři stupně rizika: nízké, střední a vysoké (8).

Nízké riziko je definováno jako stadium do T2a, PSA pod nebo rovno 10 ng/ml a GS do 6 včetně, střední riziko je T2b nebo GS 7 nebo PSA 10–20 ng/ml a vše ostatní již patří do vysokého rizika (8).

Jednou z možností postupu u pacientů s nízkým rizikovým karcinomem prostaty je aktivní sledování (AS). U těchto karcinomů je však možné riziko jejich podhodnocení, o kterém je nutné pacienta informovat.

V naší studii se zabýváme retrospektivní analýzou skupiny plně informovaných pacientů s předoperačně hodnotou PSA do 3,5 ng/ml, kteří volili aktivní přístup ke své léčbě – roboticky asistovanou radikální prostatektomii (RARP). Roboticky asistovaná radikální prostatektomie je metoda, která si získala nejen ve světě, ale i u nás pevné místo, a je spojována

s nižším výskytem per a pooperačních komplikací při zachování odpovídajících onkologických principů a výsledků (9–11).

METODA

K RARP jsme indikovali pacienty pouze s předoperačním hodnocením cT1-2M0N0 s life expectancy 10 a více let. Jednalo se o pacienty ze široké spádové oblasti, které k nám doporučují urologové ze čtyř krajů. Většina těchto pacientů byla již plně vyšetřena s histologicky verifikovanými nálezy. Z tohoto souboru jsme vybrali skupinu pacientů, kteří měli tzv. „normální hladiny PSA“, tedy pacienty s hladinou PSA do 3,5 ng/ml. Jednalo se vesměs o pacienty s aktivním přístupem k vyhledání karcinomu prostaty, kteří měli nízký poměr f/t PSA při hodnotě celkového PSA v referenčním rozmezí laboratoře. Pouze u jediného nemocného nebyla diagnóza stanovena na podkladě biopsie prostaty, ale jednalo se o náhodný nález CaP T1b při transuretrální resekci prostaty při PSA 1,78 a poměru f/t 31 %.

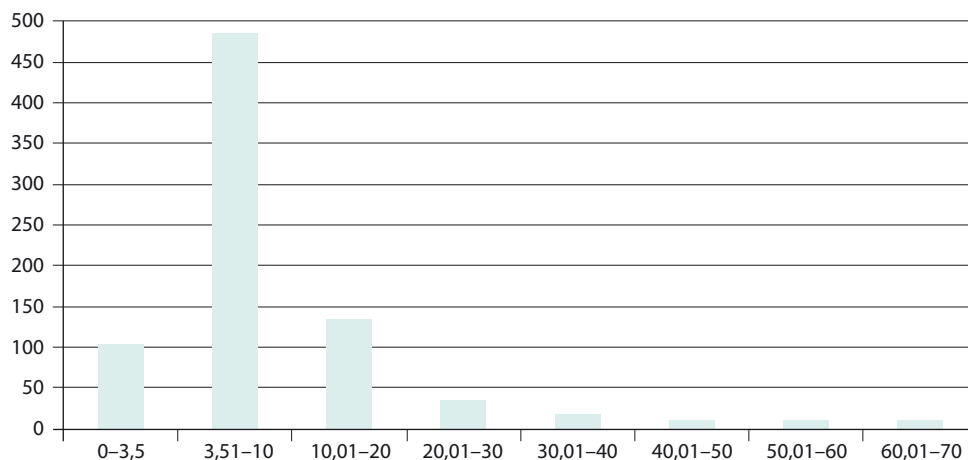
Pacienti dostali obšírné poučení o možnostech dalšího postupu včetně možnosti aktivního sledování, o výhodách léčby i možných komplikacích. Pacienti byli rovněž informováni o možnosti nálezu pT0 v definitivním preparátu. Z celkového počtu 98 pacientů bylo operováno 95, tři pacienti po našem poučení přehodnotili svůj postup a rozhodli se volit taktiku AS.

U všech těchto pacientů jsme provedli oboustranně nervy šetřící výkon intrafasciální technikou s maximálním šetřením hrdla močového měchýře a uretry. Nikdy jsme neprováděli pánevní lymfadenektomii.

S výsledkem histologického vyšetření preparátu pacienta předáváme k dalšímu sledování odesílajícímu urologovi. Pokud se nejedná o pacienta se špatně dostupnou ambulantní péčí, ponecháváme i vyjmutí katétru na odesílajícímu urologovi. Na našem oddělení sledujeme pouze pacienty z naší primární spádové oblasti, případně se k nám vrací pacienti s komplikacemi. Jedná se o postup, který je používán u většiny „high volume“ center, naše omezená ambulantní kapacita nám tak neumožňuje vést dlouhodobé sledování pooperačního vývoje hodnot PSA atd.

Žádný z této skupiny pacientů (PSA do 3,5 ng/ml) nepodstoupil neoadjuvantní hormonální léčbu.

U nemocných jsme sledovali vstupní kritéria se zaměřením na rizikové skupiny a srov-



Graf 1. Zastoupení pacientů v jednotlivých hladinách vstupního PSA
Graph 1. Patient populations on different levels of entry PSA

nali je s definitivním zařazením do rizikových skupin po operaci.

VÝSLEDKY

V období 22. srpna 2008 do 7. listopadu 2012 jsme provedli celkem 758 RARP. Celkem se nám podařilo vyhodnotit data 757 pacientů. Zastoupení počtu pacientů dle vstupních hodnot PSA ukazuje graf 1. Pacientů s hladinou PSA do 3,5 ng/ml bylo 95, tj. necelých 13 % ze 758 pacientů. Minimální hodnota PSA u nich byla 0,33 ng/ml, maximální hodnota 3,50 ng/ml. Průměrná hodnota PSA u nich činila 2,39 ng/ml se směrodatnou odchylkou $\pm 0,78$. U 79 z 95 pacientů (83 %) byl uveden poměr f/t PSA. Minimální hodnota poměru f/t PSA činila 2,87 %, maximální 31 %. Průměrná hodnota poměru f/t PSA činila 13,54 % se směrodatnou odchylkou $\pm 4,74$.

Tab. 1. Věkové srovnání obou skupin
Table 1. Age comparison of the two groups

PSA	Věk pacienta v době diagnózy	Medián	Průměr
do 3,5	47–73	62	62,18
nad 3,5	41–85	65	64,04

Věk pacientů se vstupním PSA nad 3,5 byl vyšší (tab. 1).

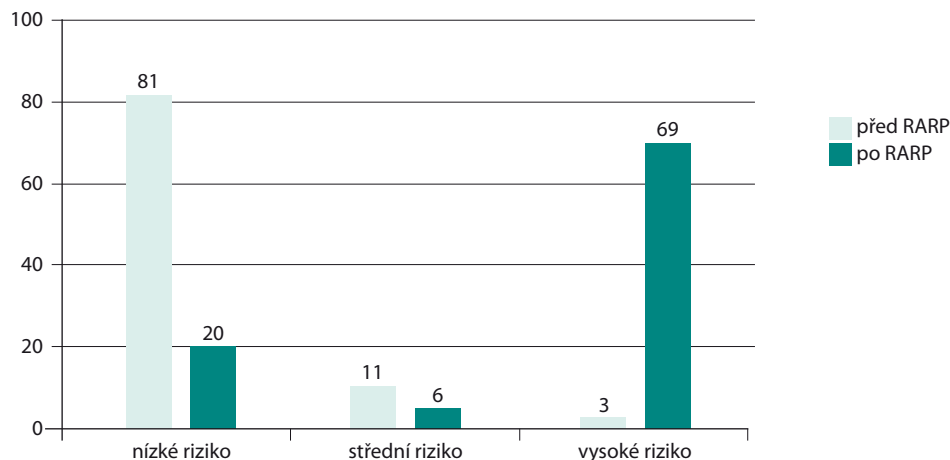
U pacientů s nízkou hodnotou PSA jsme nezaznamenali žádnou peroperační komplikaci III.–V. stupně dle Clavien-Dindo klasifikace chirurgických komplikací.

Za pomoci vstupního GS, kategorie T a PSA jsme měli dle D'Amicovy klasifikace 81 pacientů s nízkým rizikem, jedenáct se středním a tři s vysokým rizikem – všichni tito pacienti měli hodnotu PSA do 3,5 ng/ml a klinicky nedagnostikovatelný tumor, cT1 (tab. 2).

Stanovením definitivního patologického hodnocení pT a GS došlo k posunu některých

Tab. 2. Přesné složení rizikových skupin dle kombinace T a GS
Table 2. Accurate structure of risk groups according to combination of T and GS

	Před RARP			Po RARP		
	GS			GS		
	do 6	7	nad 7	do 6	7	nad 7
T1,2a	81	11	3	20	2	–
T2b	–	–	–	4	0	–
T2c a více	–	–	–	42	19	8
riziko	nízké	střední	vysoké	nízké	střední	vysoké
	81	11	3	20	6	69



Graf 2. Srovnání rizikových skupin pacientů před a po RARP

Graph 2. Comparison of patient risk groups before and after RARP

pacientů do vyšších rizikových skupin. Počet pacientů s nízkým rizikem poklesl z 81 na 20 a narostl počet nemocných s vysokým rizikem ze tří na 69 (tab. 2, graf 2).

Pouze jeden pacient z této skupiny měl nález v definitivním preparátu pT0. Jednalo se o pacienta se vstupní hodnotou PSA 2,66 ng/ml, poměrem f/t PSA 10 % a biopsický nález karcinomu GS 3 + 2.

DISKUSE

V důsledku narůstající informovanosti populace o možnosti včasného zachytu karcinomu prostaty narůstá i počet pacientů a jejich rodin, kteří se zajímají o tuto možnost. Vše je vedeno vědomím, že čím dříve je karcinom zachycen, tím dříve je úspěšně léčen a s minimem následků. Při aktivním vyhledávání karcinomu prostaty je třeba zohlednit i věk a celkový stav pacienta. Vyšetření hladiny PSA je jedním ze základních kroků této strategie a je třeba konstatovat, že ani nízké hladiny celkového PSA nevylučují přítomnost karcinomu prostaty, který může být i velmi agresivní (12).

Vyšetření hodnoty PSA indikují často praktičtí lékaři a jejich správná informovanost o hodnocení výsledků vede k včasnému doporučení pacienta k urologovi. Zpřísnění hraniční hodnoty ze 4 ng/ml na 2,5–3,5 ng/ml a používání poměru f/t PSA zavedla do praxe řada laboratoří, a vzrostl tak počet nemocných

referovaných k urologovi. Urolog má možnost kvalifikovaně posoudit potřebu dalších vyšetření a v případě potvrzení suspektní diagnózy indikovat adekvátní strategii. Naše výsledky podtrhují nutnost zvážit provedení biopsie prostaty zejména u těch mužů, kteří mají pozitivní rodinou anamnézu stran CaP.

Zkušenosti s nálezem agresivních karcinomů i u pacientů, kteří jsou klinicky hodnoceni jako nemocní s nízkým rizikem progresu při nízké hladině PSA, vedou ke zvažování aktivního postupu a radikální operační léčby karcinomu prostaty.

ZÁVĚR

Podle našich zkušeností na základě retrospektivní studie pacientů, kteří podstoupili RARP na našem pracovišti, vidíme jako velmi obtížné přesně stanovit skupinu pacientů, pro které je vhodné AS. V našem souboru pacientů s karcinomem prostaty jsme našli velký počet pacientů s CaP při hladině celkového PSA do 3,5 ng/ml, kteří měli vysoce rizikový karcinom. Tito pacienti ze svého aktivního přístupu ke svému zdraví profitují.

Tento soubor jen dokladuje, že ani nízké hodnoty PSA nevylučují karcinom prostaty, který může být i lokálně pokročilý. Přichází-li pacient do ordinace s žádostí o vyloučení karcinomu prostaty při normálním per rektum vyšetření a normální celkové hodnotě PSA s nízkým poměrem f/t PSA (méně než 25 %), je třeba zvážit indikaci biopsie prostaty.

LITERATURA

1. **Witmore WF, Jr.** Localized prostatic cancer: management and detection issue. *Lancet* 1994; 343: 1263–1267.
2. **Muir CS, Nectoux J, Staszewski J.** The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distributions and time-trends. *Acta Oncol* 1991; 30: 133–140.
3. Vývoj incidence a mortalita v čase online dostupný: <http://www.uroweb.cz/index.php?pg=dg-nadory-prostaty-epidemiologie-ceska-republika-vyvoj-incidence-mortalita>
4. **Bozeman CB, Carver BS, Caldito G, et al.** Prostate cancer in with an abnormal digital rectal examination and serum prostatic-specific antigen less than 4.0 ng/ml. *Urology* 2005; 66(4): 803–807.
5. **Shröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al.** Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(23): 1817–1823.
6. **Yamamoto T, Ito K, Kubota Y, et al.** Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in men with prostatic-specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *Urology* 2001; 58(6): 994–998.
7. **Brodák M, Košina J, Holub L, Navrátil P, Louda M, Pacovský J.** Radikální prostatektomie u pacientů s předoperačním PSA nad 20 ng/ml. *Urologie pro praxi* 2012; 13(4): 173–175.
8. **D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE, Wein A.** The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998; 160: 2096–2101.
9. **Declan GM, Kerg Mi, Crowe H, Peters JS, Costello AJ.** Operative Details and Oncological and Functional Outcomes of Robotic-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: 400 Cases with a minimum of 12 Month Follow-up. *Eur Urol* 2009; 55: 1358–1367.
10. **Chopra S, Srivastava A, Tewari A.** Robotic radical prostatectomy: The new gold standard. *Arab J. Urol.* 2010; 10: 23–21.
11. **Trinh QD, Sammon J, Sun Maxine, Ravi P, Ghani KR, Bianchi M, Jeong W, Shariat SF, Hansen J, Schmitges J, Jeldres C, Rogers CG, Peabody JO, Montrosi F, Menon M, Karakiewicz PI.** Perioperative Outcomes of Robot-Assisted Radical Prostatectomy Compared With Open Radical Prostatectomy: Results From Nationwide Inpatient Sample. *Eur Urol* 2012; 61: 679–685.
12. **Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al.** Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per millilitre. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2239–2246.