PRVNÍ VÝSLEDKY STUDIE KAPROS V OLOMOUCKÉM KRAJI

V. Študent, R. Fiala
Urologická klinika, LFUP a FN Olomouc

Souhrn
Studie Kapros vznikla jako pilotní program, jehož prvotním cílem je včasný záchyt karcinomu prostaty (CaP). Cílem studie bylo získat základní urologicko-epidemiologická data mužské populace olomouckého kraje ve věkovém rozmezí 50 až 70 let se zřetelem na problematiku včasného záchytu karcinomu prostaty. Ve studii byla použita prospektivní dotazníková metoda.
Výsledky: Studie se zúčastnilo 2585 dobrovolníků. Do studie se celkem zapojilo 85 praktických lékařů, kteří vyšetřili celkem 1370 (53 %) mužů. Ke sběru dat se přihlásilo rovněž 32 urologů z Olomouckého kraje a bylo jimi vyšetřeno 1215 (47 %) mužů. U 101 mužů byla indikována biopsie prostaty. Z těchto biopsií byl karcinom prostaty prokázán v 24 případech. Kuřáci a obézní muži měli statisticky významně nižší sérovou hladinu PSA (o 0,1 ng/ml).
Klíčová slova: karcinom prostaty, PSA , včasná detekce.

THE RESULTS OF THE STUDY KAPROS IN THE REGION OF OLOMOUC

Summary
The Kapros study started as a pilot programme whose primary target was early detection of prostate cancer (CaP). The aim of the study was to obtain basic urological epidemiological data of the male population from the Olomouc region, age 50–70 years, with respect to the issues of early prostate cancer detection. The study used a prospective, questionnaire-based survey.
Results: There were 2,585 probands. A total of 85 GPs were involved who examined 1,370 (53%) men. Further, 32 urologists from the Olomouc region participated in the study. They examined 1,215 (47%) males. In 101 of them, prostate biopsy was indicated and performed. Prostate cancer was detected in 24 (4.8%) cases. Smokers and obese males had a significantly lower level of PSA (by 0.1 ng/ml).
Key words: prostate cancer, PSA, early detection.

Česká urologie 2006; 1: 19–22

Úvod

Studie Kapros vznikla jako pilotní program, jehož prvotním cílem je včasný záchyt karcinomu prostaty (CaP). Slovo KAPROS vzniklo složením prvních slabik slov-karcinom prostaty. Vznik této studie byl mimo jiné ovlivněn skutečností, že karcinom prostaty je druhou nejčastější malignitou mužské populace. Postihuje muže již ve věku nad 50, respektive 40 let jejich života. V těchto věkových skupinách lze však při správném užití krevního testu PSA (prostatický specifický antigen) zachytit první známky tohoto velmi závažné onemocnění, které v průběhu 3 až 5 let může svou progresí způsobit závažné zdravotní problémy a v některých případech vést až k úmrtí.

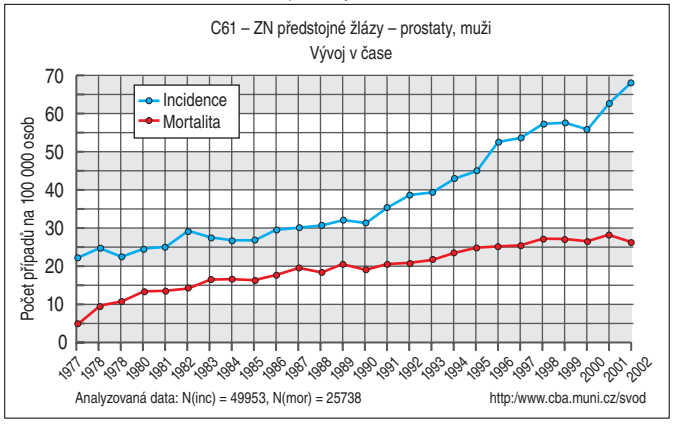
Počet diagnostikovaných případů nevystihuje skutečnou incidenci CaP. I když v ČR dosud neznáme přesný výskyt karcinomu prostaty, víme že jeho záchyt je v naší zemi poměrně nízký 72/100 tisíc obyvatel (UZIS 2002) (1). CaP má, ale přesto stoupající tendenci viz graf 1.

Regionálně je rovněž incidence (hrubá) CaP poměrně velmi rozdílná. V Olomouckém kraji je incidence CaP 71,4/100tis obyvatel, Praha má incidenci CaP 75,74/100 tisíc, ale například v Karlovarském kraji je incidence CaP 34,4/100 tisíc obyvatel (1). Ze zahraničních, ale i vlastních zkušeností víme, že pokud zachytíme karcinom prostaty v časném stadiu, lze postiženého muže dokonce vyléčit. To znamená zbavit jej zhoubného nádoru definitivně.

Cíle

Získat základní urologicko-epidemiologická data mužské populace Olomouckého kraje ve věkovém rozmezí 50 až 70 let v časovém období jednoho roku. Zvláštní zřetel byl kladen na problematiku karcinomu prostaty, výskytu symptomů dolních močových cest

Graf 1. Hrubá incidence karcinomu prostaty v ČR



(LUTS) a erektilní dysfunkce (ED). Obdobně rozsáhlá studie nebyla v české populaci dosud provedena. Odpovědi na incidenci těchto urologicko-epidemilogických dat hledá naše studie.

Metody

Prospektivní studie byla provedena dotazníkovou metodou u mužů v Olomouckém kraji v průběhu června 2004 až září 2005. Celá studie byla rozdělena do těchto fází:

I. fáze – mediální kampaň, byla zaměřena cílovou skupinu mužů v Olomouckém kraji ve věku 50 až 70 let. Vlastní kampaň obsahovala informace o možném riziku zhoubného nádoru prostaty, možnostech jeho diagnostiky a léčby. Nejprve proběhly tiskové besedy pro novináře, následně tyto informace byly prezentovány v regionálním tisku, rozhlase a televizi.

II. fáze – skrínink – praktičtí lékaři byli na seminářích v Olomouckém kraji informováni o problematice karcinomu prostaty. Současně byli seznámeni s definicí muže spadajícího do programu KAPROS. Do programu KAPROS měli být zařazeni muži ve věku > 50 let, s životní předpovědí nejméně 10 let. Dále muži s pozitivní rodinnou anamnézou CaP již od věku 40 let.

Po podepsání informovaného souhlasu, vyplnili anonymně anamnestický dotazník. V něm byla sledována tato data: věk, hmotnost, vzdělání, komorbidity, rodinná, sociální anamnéza apod. Součástí byl i mezinárodní dotazník prostatických symptomů (IPSS) a nepovinně i mezinárodní index erektilní funkce (IIEF5). Po jeho vyplnění byla odebrána žilní krev a odeslána do spádové laboratoře na vyšetření PSA.

III. fáze – diagnostika – lékař, který zařadil muže do studie KAPROS (praktik či urolog) stanovil dle výsledku PSA další postup. Mužům s PSA > 2,5 ng/ml bylo doporučeno další vyšetření urologem a ten dle poměru fPSA/tPSA, či jen napodkladě vyšší hodnoty tPSA > 10 ng/ml se rozhodl o provedení biopsie. Při pozitivním histopatologickém vyšetření byl stanoven rozsah onemocnění dle klasifikace TNM.

IV. fáze – terapie – při průkazu lokalizovaných onemocnění byla indikována buď retropubická radikální prostatektomie (RRP) nebo kurativní zevní radioterapie. Pokročilá onemocnění byla léčena v souladu se standardními postupy.

V. fáze – zpracování dotazníků

Dotazníky studie KAPROS byly po vyplnění praktickými lékaři či urology Olomouckého kraje odeslány na Urologickou kliniku LFUP a FN Olomouc. Zde byly statisticky zpracovány. Takto získaná data, jako např. indikace k odběru PSA, indikace k biopsii prostaty, stanovení klasifikace TNM a eventuální způsob léčby nemohla již být organizátory studie ovlivněna (anonymní dotazníky). Přesto představují možnou budoucí variantu preventivního programu včasného záchytu karcinomu prostaty u mužů v ČR.

Výsledky

Z teoretické možnosti nabídky účasti ve studii pro 5 000 mužů se studie zúčastnilo 2 585 dobrovolníků. Do studie se celkem zapojilo 85 praktických lékařů, kteří vyšetřili celkem 1 370 (53 %). Z urologů v Olomouckém kraji se přihlásilo ke sběru 32 dobrovolníků a bylo jimi vyšetřeno 1 215 (47 %) mužů.

U 101 mužů byla indikována biopsie prostaty. Z těchto biopsií byl karcinom prostaty prokázán v 24 případech.

U všech mužů s pozitivní biopsií byla provedena klinická klasifikace dle TNM. Výsledky jsou shrnuty v tabulkách 1, 2, 3.

Zajímavý byl záchyt karcinomu prostaty v závislosti na sérové hladině PSA. Výsledky shrnuje tabulka 4.

Tabulka 1. Klinická klasifikace stádia T studie KAPROS

TNM klasifikace před zahájením terapie	počet
T1a (méně než 5 % resekátu)	1
T1c (na podkladě PSA,nepalpovatelný,nezobrazitelný)	9
T2a (postihuje jeden lalok)	2
T2b (postihuje oba laloky)	5
T3a (uni/bilaterální extrakapsulární šíření)	2
T3b (invaze do semnných váčků)	4
T4 (infiltruje levátory nebo pánevní stěnu)	1
Celkem	24

Tabulka 2. Postižení regionálních lymfatických uzlin studie KAPROS

		Počet
Pánevní uzliny	neprokázány	4
	nevyšetřovány	19
	pozitivní	1
	celkem	24

Tabulka 3. Metastatické postiženi mužů ve studii KAPROS

		Počet
Metastázy	Neprokázány	8
	Nevyšetřovány	15
	Kostní metastázy	1
	Celkem	24

Tabulka 4. Záchyt CaP v závislosti na hladině PSA ve studii KAPROS

PSA	< 0,7	0,8–2,5	2,6-4,0	4,1–10,0	> 10,0
Počet CaP	1	2	3	11	7

Tabulka 5. Závislost hladiny PSA na kouření. Závislost PSA na kouření

			PSA					Total
			< 0,7	0,7–2,5	2,	5–4,0	> 4,0	
Kouření	nekuřáci	Count	493	609		84	82	1268
		%	38,9 %	48,0 %		6,6 %	6,5 %	100,0 %
	kuřáci	Count	226	237		24	20	507
		%	44,6 %	46,7 %		4,7 %	3,9 %	100,0 %
Total		Count	719	846		108	102	1775
		%	40,5 %	47,7 %		6,1 %	5,7 %	100,0 %
Chí-kvadrát test prokázal statisticky signifikantní rozdíl v distribuci hodnot PSA u kuřáků a nekuřáků (p = 0,027). U kuřáků je vyšší podíl malých hodnot PSA než u nekuřáků. Kuřáci měli v průměru nižší sérovou hladinu PSA o 0,1 ng/ml.								

Tabulka 6. Závislost hladiny PSA na BMI. Závislost PSA na BMI

		PSA				Total
		< 0,7	0,7–2,5	2,5–4,0	> 4,0	
BMI <= 25	Count	191	246	35	35	507
	%	37,7 %	48,5 %	6,9 %	6,9 %	100,0 %
25–30	Count	538	696	72	83	1389
	%	38,7 %	50,1 %	5,2 %	6,0 %	100,0 %
> 30	Count	244	224	30	32	530
	%	46,0 %	42,3 %	5,7 %	6,0 %	100,0 %
Total	Count	973	1166	137	150	2426
	%	40,1 %	48,1 %	5,6 %	6,2 %	100,0 %
Chí-kvadrát test prokázal statisticky signifikantní rozdíl v distribuci hodnot PSA u mužů s BMI 25–30 a > 30 (p = 0,036). U mužů s BMI > 30 je vyšší podíl malých hodnot PSA než u mužů s BMI 25–30.						

Mnohé zajimavé informace byly zjištěny z anamnestických dat uváděných muži. Snad nejpřekvapivější bylo zjištění statisticky významné korelace mezi kouřením a sérovou hladinou PSA.

Následující tabulka 5 uvádí absolutní počty i procentuální zastoupení kuřáků a nekuřáků dle jednotlivých sérových hladin PSA.

Rovněž byl hodnocen vliv tělesné hmotnosti (BMI) na hladinu PSA. V následující tabulce 6 je patrné rozvrstvení sledovaných mužů dle hodnot PSA a BMI. Vzájemné korelace byly podrobeny statistické analýze.

Dosavadní získaná data průzkumu ukázala, že z 2585 testovaných mužů byla hodnota PSA u 90 % mužů ≤ 2,5, u 9 % v rozmezí 2,5–10, a pouze u 1 % mužů > 10. S rostoucím věkem se statisticky signifikantně zvyšuje podíl mužů s hodnotami PSA nad 2,5.

Ve skupině mužů se základním vzděláním nebo vyučených bez maturity je statisticky signifikantně vyšší podíl mužů s vyššími hodnotami PSA než ve skupině mužů se středoškolským nebo vysokoškolským vzděláním.

Nebyla zjištěna korelace rodinné anamnézy (RA) a hodnot PSA.

Z mužů s hodnotou PSA v intervalu 2,5–10 mělo 30,5 % index fPSA/PSA ≤ 20 %.

Tabulka 7. Léčba pacientů s CaP ve studii KAPROS

		počet	procento
Terapie	RRP	5	20,8
	Radioterapie	5	20,8
	Hormonální léčba	6	25,0
	IAB	1	4,2
	neuvedeno	7	29,2
	Celkem	24	

Tabulka 8. Věkové střední hodnoty PSA.

Věková skupina	Median PSA (ng/ml)
40–49	0,7
50–59	0,9
> 60	1,4

Dosavadní výsledky léčby pacientů s karcinomem prostaty ve studii Kapros:

U 5 pacientů (20,8 %) s pozitivní biopsií byla provedena retropubická radikální prostatektomie (RRP), z toho u jednoho pacienta byla adjuvantně nasazena také hormonální léčba (Casodex).

U 5 pacientů (20,8 %) byla aplikována radioterapie, z toho u jednoho pacienta byla rovněž započata hormonální léčba (Casodex).

Hormonální léčba (orchiektomie/LHRH analoga) byla zahájena u 6 pacientů (25,0 %). Léčba IAB (cyproteron acetát) byla aplikována u jednoho pacienta (4,2 %).

U 7 pacientů (29,2 %) nebyl údaj o léčbě uveden. Viz tabulka 7.

Diskuze

Ze získaných informací vyplývá řada zajímavých dat. V našem souboru 2585 mužů byl záchyt karcinomu prostaty „jen“ v 24 případech. Přepočteme-li však tato data k incidenci na 100 tisíc. Vychází nám záchyt CaP 928 / 100 tisíc. Je jasné, že byla vyšetřována skupina mužů v určitém věkovém období, ale přesto ve srovnání s incidencí CaP v ČR 68/100 tisíc případů je to již významný nárůst. Byl tento nárůst incidence způsoben jen „pouhým“ zvýšením informovanosti ohrožené skupiny mužů a jejich praktických lékařů?

Přes námi zjištěné poměrně vysoké číslo záchytu CaP víme, že naše takto zadaná studie včasného záchytu má stále ještě daleko k reálnému výskytu CaP v naší populaci.

Podle studií publikovaných v poslední době Thomsonem 2004 nebo Loebem 2005, nelze považovat muže s hladinou PSA < 4 ng/ml nebo i < 2,5 ng/ml za muže s normální hladinou PSA, vylučujícím přítomnost karcinomu prostaty. Neboť i při tak nízkých hladinách PSA lze zachytit karcinom prostaty téměř v 25 % (2, 3). V této souvislosti bylo prokázáno, že pokud jejich PSA je vyšší

než jejich věkově střední hodnota PSA, mají zvýšené riziko karcinomu prostaty. Čím vyšší PSA tím se zvyšuje pravděpodobnost CaP a rovněž to může znamenat i vyšší agresivitu karcinomu s dalším nepříznivým průběhem (4).

Věkově střední hodnoty doporučovány v USA (NCCN – Practice guidelines in Oncology v. 2. 2005) jsou uvedeny v tabulce 8.

Jak tedy postupovat v diagnostice karcinomu prostaty?

V USA je doporučováno začít s včasnou detekcí karcinomu prostaty ve 40 letech. Pokud je sérová hladina PSA < 0,6 ng/ml a DRE (vyšetření per rektum) negativní, stačí následující PSA odebrat v 45 letech. Při opakované negativitě opakovat v 50 letech a poté již každoročně. Ale pokud je PSA > O,6 ng/ml je nezbyté nejméně jednou ročně vyšetření DRE a PSA. Nalezneme-li hodnotu PSA v rozmezí 2,6–4,0 ng/ml anebo PSAV > 0,5 je nezbytné zvažovat možnost biopsie prostaty (5).

Dle doporučení NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Practice guidelines in Omcology v. 2. 2005) je nejvhodnější využít PSAvelocitu (PSAV) (4, 6). To je rychlost nárustu sérové hladiny PSA za určité období, nejčastěji se stanovuje za rok. Pro vysvětlení uvádí, že každý muž může mít svou hladinu PSA na různé úrovni, ale teprve její nárůst o 0,5 ng/ml/rok může znamenat výrazné riziko karcinomu prostaty. Nutno ovšem dodat, že odběr PSA musí být proveden nejméně po 3denní sexuální abstinenci, přesněji ejakulaci. PSA má totiž v mužském těle za úkol zkapalnění spermatu.

V naší studii KAPROS jsme zaznamenali poměrně nízké distribuce hladin PSA v nižších věkových skupinách. Ve věkové skupině 40–49 let, je věkově specifická hodnota PSA 0,7 ng/ml. Vyšší hladina byla však u více něž poloviny respondentů (63). Ve věkové skupině 50–59 let věkově specifickou hladinu 0,9 ng/ml přesahuje rovněž více jak polovina respondentů (621!). U těchto mužů s vyšší věkově specifickou hladinou PSA probíhá nyní kontrolní odběr PSA v časovém a dle PSAV (PSA velocity) bude doporučen další postup. Dle literárních údajů lze očekávat další záchyt CaP u mladších respondentů s nižší hladinou PSA, kteří nejvíce benefitují z včasného záchytu karcinomu prostaty.

Pro kuřáky, u kterých je statisticky vyšší výskyt karcinomu prostaty je důkežité naše zjištění, že tito mají nižší hladiny PSA (o 0,1 ng/ml) z neznámých důvodů. Proto musí být jejich hladiny PSA posuzovány přísněji. Rovněž tak i PSA u obézních mužů je vzhledem k jejich nižší hladině testosteronu nižší, ale karcinom prostaty je u nich častější a více agresivnější.

Závěr

Zatím předběžné výsledky léčby pacientů s nově zjištěným karcinomem prostaty, kdy u nejméně 10 mužů proběhla kurativní léčba nás opravňují k závěru, že včasný záchyt tohoto zhobného onemocnění byl pro ně přínosem.

Doporučení pro praxi

Užití krevního testu PSA na záchyt karcinomu prostaty se musí využívat s rozvahou. Jedno vyšetření PSA pokud je jeho hodnota nižší než 4,0 ng/ml nevylučuje přítomnost karcinomu prostaty. Vyšetření by se mělo nejméně jednou za rok opakovat a pokud dojde k jeho zvýšení o 0,5 ng/ml/rok je indikována biopsie prostaty (4, 6, 7).

Poděkování

Autoři děkují za vstřícný přístup praktických lékařů Olomouckého kraje při sběru dat a rovněž za jejich statistické zpracování Biostatistickému oddělení katedry biochemie LFUP Olomouc.

doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph. D.
Urologická klinika, LFUP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: studentv@fnol.cz

Literatura

1. http://www.cba.muni.cz /svod/.
2. Thomson IM et al. Prevalence of Prostate cancer among men with prostatic specific antigen level < 4, 0ng per mililiter. N Engl J Med 2004 May 27, 350(22) 2239–46.
3. Loeb S et al. Baseline PSA compared with median PSA for age group as predictor of pathologic tumor features in men < 60 years of age. AUA, San Antonio 2005 Abstract 533.
4. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med 2004 Jul 8; 351(2): 125–35.
5. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf.
6. Hornirger W, MD et al. Screening for prostate cancer: updated experience from the Tyrol study. Can J Urol 2005 Feb; 12 Suppl 1: 7–13; discussion 92–3.
7. Catalona WJ, Loeb S. The PSA era is not over for prostate cancer. Eur Urol 2005 Oct; 48(4): 541–5.