

PREDIKCE PATOLOGICKÉ KLASIFIKACE KARCINOMU PROSTATY

PREDICTION OF THE PROSTATE CANCER PATHOLOGICAL CLASSIFICATION

Otakar Čapoun, Marek Babjuk, Jan Dvořáček, Tomáš Hanuš, Libor Šafařík, Ivan Pavlík

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Došlo: 17. 5. 2008.

Přijato: 25. 6. 2008.

Kontaktní adresa

MUDr. Otakar Čapoun

Urologická klinika 1. LF UK a VFN

Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2

e-mail: otakar.capoun@seznam.cz

Práce byla podpořena VZ MSM 0021620808.

Souhrn

Čapoun O, Babjuk M, Dvořáček J, Hanuš T, Šafařík L, Pavlík I. Predikce patologické klasifikace karcinomu prostaty

Cíl:

Odhad patologické klasifikace karcinomu prostaty (CaP) po radikální prostatektomii a určení předoperačních rizikových faktorů pro lokálně pokročilý karcinom.

Materiál a metodika:

V letech 2000–2006 podstoupilo celkem 471 mužů radikální prostatektomii (RP)

pro karcinom prostaty. U každého pacienta byl zaznamenán věk, předoperační hodnota prostatického specifického antigenu (PSA), klinická klasifikace, Gleasonovo skóre (GS) a maximální hodnota Gleasonova stupně v biopsii. V definitivním preparátu jsme hodnotili pT klasifikaci, GS, perineurální šíření a stav chirurgických okrajů. Vliv předoperačních parametrů na pT klasifikaci byl stanoven metodou Spearmanova koeficientu korelace, pro každý parametr bylo dále stanoveno relativní riziko lokálně pokročilého onemocnění.

Výsledky:

Průměrný věk byl 62 let, průměrná předoperační hodnota PSA 10,55 ng/ml, klinicky jako T1c bylo klasifikováno 67,2 % pacientů. Patologicky lokalizovaný CaP byl nalezen u 72,9 % pacientů. U 20,3 % definitivních preparátů bylo identifikováno GS vyšší než šest. Pozitivní chirurgické okraje byly popsány u 12,7 % a perineurální šíření u 46,3 % nálezů. Všechny sledované předoperační parametry byly statisticky významné ve vztahu k patologické klasifikaci CaP ($p \leq 0,05$).

Závěr:

Všechny sledované hodnoty byly statisticky významné, s nejvyšším rizikem lokálně pokročilého karcinomu pro pacienty s bioptickým GS vyšším než sedm, palpačně suspektním nálezem a/nebo předoperační hladinou PSA vyšší než 10 ng/ml.

Klíčová slova:

karcinom prostaty, radikální prostatektomie.

Summary

Čapoun O, Babjuk M, Dvořáček J, Hanuš T, Šafařík L, Pavlík I. Prediction of the prostate cancer pathological classification

Aim:

We performed a retrospective analysis of preoperative parameters in patients with prostate cancer (CaP) and assessed the risk of the locally advanced carcinoma after radical prostatectomy.

Material and methods:

Between years 2000 and 2006, 471 men with clinically organ confined CaP underwent radical prostatectomy (RP). All standard preoperative parameters were collected preoperatively. Pathological stage and Gleason score (GS), as well as surgical margin status and perineural invasion in the surgical specimen were registered. An impact of the preoperative parameters on the pT stage was assessed by Spearman

rank correlation coefficient method. Statistical significance was defined as $p \leq 0.05$.

Results:

The mean age was 62 years, the mean initial prostate specific antigen (PSA) level was 10.55 ng/ml, with cT1c stage presented 67.2% men. The organ confined disease after RP was found in 72.9% patients, surgical GS higher than six was identified in 20.3% cases. Positive surgical margin and perineural invasion was described in 12.7% and 46.3% specimen, respectively. All investigated preoperative parameters were found to have an impact on the pathological stage of prostate cancer.

Conclusion:

All standard preoperative parameters were statistically significant, with the highest risk of pT3 cancer for patients with the bioptical GS higher than seven, positive digital rectal examination and/or preoperative PSA level higher than 10 ng/ml.

Key words:

prostate cancer, radical prostatectomy.

ÚVOD

Problematika karcinomu prostaty (CaP) zůstává stále fenoménem, diskutovaným na všech úrovních lékařské péče. Cílená diagnostika a adekvátní terapeutický přístup jsou rozhodující pro prognózu i kvalitu života pacienta. V České republice byl v roce 2004 CaP diagnostikován celkem u 4289 mužů (standardizovaná incidence 86,3), z nichž celkem 1520 (mortalita 30,6) na CaP zemřelo. Nejvyšší výskyt CaP vzhledem k celkové mužské populaci byl ve věkové skupině 75–84 let. (1)

Ke správnému naplánování léčby je především nutné správně (s největší pravděpodobností) předpovědět rozsah onemocnění. K odhadu rizika lokálně pokročilého CaP byla vytvořena řada predikčních modelů, např. tzv. Partinovy tabulky (2) nebo Hannovy (3) a Kattanovy (4) nomogramy. Tyto modely vychází

z předoperačních údajů tisícových souborů a jsou neustále aktualizovány (5, 6). Predikční schopnost nomogramů byla opakovaně validizována i pro neamerickou populaci (7–9). Při zvyšující se přesnosti původních modelů jsme stále častěji schopni určit pacienta, pro něhož bude stejnou mírou přínosná méně zatěžující léčba, než je radikální operační výkon. V České republice byly doposud publikovány pouze ojedinělé práce hodnotící předoperační faktory a jejich prognostický význam vzhledem k patologické klasifikaci po radikální prostatektomii (10). Na základě souboru pacientů operovaných pro CaP je cílem naší práce odhad patologické klasifikace CaP po radikální prostatektomii a určení rizika lokálně pokročilého karcinomu s pomocí standardních předoperačních parametrů.

MATERIÁL A METODA

V letech 2000–2006 podstoupilo celkem 471 mužů radikální prostatektomii pro biopticky ověřený CaP. Pacienti s neúplnými předoperačními údaji byli z analýzy vyřazeni, stejně jako 42 pacientů neoadjuvantně léčených androgenní deprivací. Hodnoceno bylo 402 pacientů, u každého z nich byl zaznamenán věk, předoperační hodnota prostatického specifického antigenu (PSA), bioptické Gleasonovo skóre (GS) (11), maximální hodnota Gleasonova stupně v biopsii a klinická klasifikace dle vyšetření per rektum. Předoperační charakteristiky jsou shrnuty v tabulce 1. Průměrný věk byl 62 let (44–79), průměrná předoperační hodnota PSA 10,55 ng/ml (0,59–36), medián bioptického GS pět a medián maximálního Gleasonova stupně v biopsii byl tři. V definitivním preparátu po radikální prostatektomii (RP) byla stanovena patologická klasifikace rozsahu onemocnění, dále byly hodnoceny chirurgické okraje, přítomnost perineurálního šíření, patologické GS a maximální Gleasonův stupeň. U pacientů s předoperačním PSA > 10 ng/ml byla provedena pánevní lymfadenektomie v rozsahu exstirpace lymfatických uzlin obturatorní fossy (148 mužů). K posouzení vlivu předoperačních parametrů na výsledek chirurgické léčby jsme dále zaznamenali první pooperační hodnotu PSA, a to v rozmezí 4–6 týdnů po výkonu dle zvyklostí dispenzarizujícího pracoviště.

Tab. 1. Předoperační charakteristika souboru

Klinická T klasifikace	N	%
T1a-b	9	2,2
T1c	270	67,2
T2	111	27,6
T3	12	3,0
Iniciální PSA		
< 4 ng/ml	28	7,0
4–10 ng/ml	216	53,6
> 10–20 ng/ml	128	31,9
> 20 ng/ml	30	7,5
Bioptické Gleasonovo skóre		
2–6	338	84,1
7	47	11,7
8–9	17	4,2

PSA – prostatický specifický antigen

Pro zjištění vlivu předoperačních parametrů na patologický rozsah onemocnění byl použit Spearmanův koeficient korelace a pro vzájemné porovnání statistického významu proměnných metoda stepwise logistické regrese, pro každý parametr bylo dále stanoveno relativní riziko lokálně pokročilejšího onemocnění. Za statisticky významnou jsme považovali hodnotu $p \leq 0,05$. Ke zpracování výsledků byl použit statistický program CRAN 2.4.0.

VÝSLEDKY

Patologické nálezy jsou shrnuty v tabulce 2. Bioptické a patologické GS spolu pozitivně korelovaly ($p < 0,001$), to znamená, že vyšší GS v biopsii podmiňuje vyšší GS v definitivním preparátu. Nicméně bioptické GS ve vztahu k definitivní histologii bylo správně určeno pouze ve 37 % případů, více jak 40 % vzorků bylo před operací podhodnoceno, z toho více jak polovina o dva a více stupně. Patologicky lokalizovaný CaP byl nalezen v 293 (72,9 %) preparátech, extraprostatické šíření bylo zjištěno u 109 (27,1 %) pacientů. Pozitivní chirurgické okraje byly popsány u 51 (12,7 %), perineurální šíření u 186 (46,3 %) preparátů. Pozitivní lymfatické uzliny byly zachyceny pouze u osmi ze 148 (5,4 %) pacientů, u kterých byla RP doplněna o bilaterální pánevní lymfadenektomii.

Tab. 2. Patologické charakteristiky

Patologická T klasifikace	N	%
pT2	293	72,9
pT3a	44	10,9
pT3b	62	15,5
pT4	3	0,7
Patologické Gleasonovo skóre		
2–6	320	79,7
7	54	13,4
8–9	28	6,9
Pozitivní chirurgický okraj	51	12,7
Perineurální šíření	186	46,3

Všechny sledované předoperační parametry byly statisticky významné ve vztahu k patologické klasifikaci CaP (tab. 3). V souboru jsme posoudili i situace, kdy se primární a sekundární Gleasonův grade lišil o více než jeden stupeň (např. 4 + 1, 4 + 2, 5 + 3 apod.). Pro

možnost podhodnocení rizika pokročilého onemocnění při uvažování pouze celkového bioptického GS jsme samostatně zpracovali i vliv maximálního Gleasonova stupně v biopsii na rozsah choroby po operaci. Pacienti s předoperačním Gleasonovým stupněm čtyři nebo pět měli téměř 2× menší šanci na lokalizované onemocnění ($p = 0,0134$) než pacienti s maximálním stupněm v biopsii tři nebo méně. Statistický význam v našem souboru měla i hodnota předoperačního PSA, a to až jako spojitá veličina (s lineárním nárůstem PSA roste riziko pT3 karcinomu), tak i při dělení pacientů do známých prognostických skupin ($PSA < 10$ ng/ml, $10\text{--}20$ ng/ml a > 20 ng/ml). Statisticky „nejvýhodnější“ cut-off hodnotou bylo právě $PSA = 10$ ng/ml, kdy jsme 68 % pacientů označili správně za pacienty s lokalizovaným a 61 % pacientů s lokálně pokročilým onemocněním (graf 1).

DISKUSE

Již na začátku 90. let minulého století bylo prokázáno, že kombinace tří předoperačních parametrů (bioptické GS, hladina PSA a stanovení klinické klasifikace) zvyšuje přesnost předpovědi rozsahu onemocnění po radikální prostatektomii (2). Klinická klasifikace je většinou stanovena vyšetřením per rektum, ačkoliv tato metoda často podhodnocuje možné extrakap-

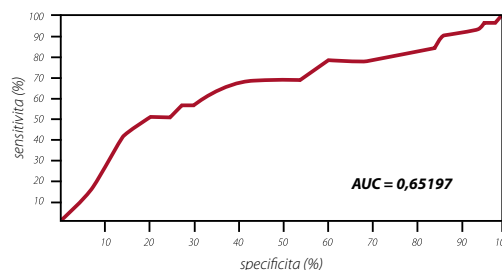
Tab. 3. Předoperační parametry rizika lokálně pokročilého karcinomu

Parametr	p hodnota	Relativní riziko pro pT3 karcinom
Gleasonův stupeň ≥ 4	0,0268	2,0
cT2	$< 0,0001$	2,7
GS ≥ 5	$< 0,0001$	2,9
PSA $> 10,00$ ng/ml	$< 0,0001$	3,3
GS ≥ 8	0,0004	5,1

GS – Gleasonovo skóre, cT2 – klinická klasifikace dle TNM

sulární šíření až o 50 % (12). V našem souboru mělo 20,2 % pacientů s klinickou klasifikací T1c prokázanou invazi CaP přes pouzdro, zatímco u palpačně suspektního karcinomu to již bylo více než 44 %. V hodnocení se také uplatňuje značná míra subjektivity, neboť jedním z ope-

Graf 1. ROC křivka pro předoperační hodnotu prostatického specifického antigenu (PSA) – predikce pT3 karcinomu



ratérů byly v souboru jako palpačně pozitivní hodnoceny více než dvě třetiny pacientů, tedy více než dvojnásobně oproti průměru ostatních chirurgů. Změníme-li klinickou klasifikaci T1c na T2, výrazně se zvyšuje riziko lokálně pokročilého onemocnění dle výše zmíněných nomogramů. Druhou možností je určení rozsahu CaP pomocí transrektální ultrasonografie (TRUS), ačkoliv asi 60 % lokálně pokročilých tumorů není touto metodou vůbec stanoveno (13). Jako výhodné se jeví spojení TRUS a powerDopler sonografie s 3D rekonstrukcí, která v kombinaci s předoperační denzitou PSA a přítomností středně nebo málo diferencovaného tumoru v biopsii může významně přispět k předoperačnímu odhadu patologické klasifikace CaP (10). Hladina PSA pozitivně koreluje s patologickým rozsahem CaP a postižením lymfatických uzlin, ačkoliv v individuální predikci samotné PSA vykazuje přesnost pouze kolem 50 % (14, 15). V analýze jsme prokázali závislost rizika pT3 nádoru na PSA jako spojitě veličině s nejlepší cut-off hodnotou 10 ng/ml. Více než 40 % pacientů s iniciální hladinou PSA nad 10 ng/ml mělo lokálně pokročilé onemocnění, zatímco u nižší předoperační hodnoty PSA to bylo pouze 17 %. V souboru mělo statisticky významnou predikční schopnost ve vztahu k patologické klasifikaci i bioptické GS. Dvě třetiny pacientů s bioptickým GS nad 7 mělo v definitivní histologii pokročilý nález.

Samostatnou kapitolou je problém korelace bioptického a patologického GS; pro zvýšení přesnosti lze využít matematický model úpravy bioptického skóre, který publikovali čeští autoři v roce 2007 (16).

I v případě vysokého předoperačního GS je možno pacientovi nabídnout radikální řešení, neboť při lokalizovaném onemocnění je stále vysoká šance na dlouhodobé celkové přežití, i když se zvyšuje riziko adjuvantní léčby a biochemického relapsu (17).

LITERATURA

1. Novotvary 2004 ČR, UZIS 2007.
2. **Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al.** The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 110–114.
3. **Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC.** Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 517–523.
4. **Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT.** A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 766–771.
5. **Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al.** Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007; 69: 1095–1101.
6. **Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD.** Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843–848.
7. **Song C, Kang T, Ro JY, Lee MS, Kim CS, Ahn H.** Nomograms for the prediction of pathologic stage of clinically localized prostate cancer in Korean men. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 262–266.
8. **Eskicorapci SY, Karabulut E, Türkeri L, et al.** Validation of 2001 Partin tables in Turkey: a multicenter study. *Eur Urol* 2005; 47: 185–189.
9. **Graefen M, Augustin H, Karakiewicz PI, et al.** Can predictive models for prostate cancer patients derived in the United States of America be utilized in European patients? A validation study of the Partin tables *Eur Urol* 2003; 43: 6–10.
10. **Záleský M, Zachoval R, Šmerhovský Z, Lukeš M, Heráček J, Vik V, Klemenc V, Urban M.** Možnosti stanovení lokálního rozsahu karcinomu prostaty před plánovanou radikální léčbou: prospektivní studie. *Čas Lék čes* 2007; 146: 793–800.
11. **Gleason DF.** Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 125–128.
12. **Spigleman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA.** Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986; 136: 1228–1230.
13. **Rørvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S.** Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994; 73: 65–69.
14. **Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, et al.** Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988; 139: 766–772.
15. **Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al.** Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143: 747–752.
16. **Král M, Študent V, Vidlár A, Hrabec M, Marek D.** Nomogram predikce up-gradingu Gleasonova skóre v biopsii prostaty. *Čes Urol* 2007; 11: 159–163.
17. **Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H.** Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. *J Urol* 2002; 167: 117–122.

18. **Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H.** The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 2000; 163: 174–178.
19. **Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, et al.** Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology* 1994; 44: 371–376.
20. **Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, et al.** Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol* 2003; 170: 1792–1797.