

# Skríning karcinómu prostaty vo svetle súčasných poznatkov

**Prof. MUDr. Peter Bujdák, CSc.**

Urologická klinika Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity, UN Bratislava, NsP akad. L. Dérera, Bratislava

Karcinóm prostaty patrí medzi najčastejšie zhubné ochorenia u mužov vo veku nad 50 rokov. Koncom minulého storočia sa v literatúre objavili prvé údaje o znížení mortality na toto ochorenie z pracovísk, kde sa vykonával skríning. Vo všeobecnosti skríningom nazývame vyhľadávanie určitého ochorenia u asymptomatickej populácie, u ktorej existuje určitá pravdepodobnosť jeho výskytu. Benefit skríningu karcinómu prostaty v súčasnosti nie je známy a je nejednoznačný aj po vyhodnotení The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Ako skríningové nástroje sa v urológii používajú digitálne rektálne vyšetrenie (DRV) a hlavne stanovenie hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA). Skríningový program zameraný na vysokorizikový karcinóm prostaty môže byť väčším prínosom, ak sa porovná so súčasným skríningom zameraným na všetkých mužov. Jeden z možných postupov je urobiť PSA test všetkým mužom medzi 40. – 50. rokom. Každý muž, ktorý prichádza do ambulancie urológa so žiadosťou o vykonanie skríningových testov na karcinóm prostaty, by mal byť poučený. Ak si želá diagnostiku, treba mu robiť DRV a stanoviť hladinu PSA. Prvé iniciálne stanovenie hladiny PSA by malo byť indikované okolo 40. roku života muža. Horná veková hranica na stanovenie hladiny PSA nie je stanovená, aj keď viaceré práce udávajú vek 75 rokov. Predpokladom odberu by malo byť očakávané dožitie 10 a viac rokov.

**Kľúčové slová:** karcinóm prostaty, skríning, prostatický špecifický antigén (PSA), digitálne rektálne vyšetrenie (DRV).

## Screening of prostate cancer in the light of latest evidence

Prostate cancer is one of the leading malignancies in men older than 50. At the end of the last century the first data declaring the decrease of mortality of the disease appeared in the literature, mainly from the centers where the screening was performed. Screening is defined as the application of suitable screening tests to a general population at risk. Benefit of prostate cancer screening is not known and is ambiguous even after the results of The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Screening procedures for prostate cancer in urology usually includes digital rectal examination (DRE) and a determination of prostate specific antigen (PSA) in a serum. Screening programme aimed on high risk prostate cancer could be more beneficial to be compared with the whole population screening. A feasible method should be measuring PSA level in all men between 40-50 of age. Every man, visiting the urologist with the demand of screening for prostate cancer should be properly instructed in the benefits and risks of the procedure. If he still wish to be screened, DRE and PSA level determination should be performed. Initial level of PSA should be determined around the age of 40. The cut off age for PSA level determination is not specified even multiple papers indicate the age of 75. The main anticipation for PSA level determination is life expectancy 10 years or more.

**Key words:** prostate cancer, screening, prostate specific antigen (PSA), digital rectal examination (DRE).

## Úvod

Karcinóm prostaty predstavuje v súčasnosti závažný medicínsky problém. Patrí medzi najčastejšie zhubné ochorenia u mužov vo veku nad 50 rokov. V európskych krajinách je karcinóm prostaty po karcinóme pľúc a karcinóme hrubého čreva druhým až tretím najčastejším zhubným nádorom u mužov (1).

Veľa nových poznatkov sa objavilo v ostatných rokoch pri výskume karcinómu prostaty v súvislosti s jeho endokrinnou závislosťou, bunkovou a molekulárnou biológiou. Príčina a presná biologická povaha ochorenia je stále neznáma. Napriek pokrokom v diagnostike, radikálnej i paliatívnej liečbe mortalita zostávala donedávna na rovnakej úrovni. Koncom minulého storočia sa v literatúre objavili prvé údaje o znížení mortality na toto ochorenie z pracovísk, kde sa vykonával skríning, ale sú údaje o znížení mortality aj z oblastí, kde sa skríningový program

neuskutočnil. Zdá sa, že zníženie úmrtnosti je skôr dôsledkom vplyvu aj iných faktorov okrem skríningu, predovšetkým zlepšenia včasnej diagnostiky a používaním účinnejších liečebných metód. Preto postoj ku skríningu karcinómu prostaty zostáva kontroverzný (2, 3). Skutočnosť, že v súčasnosti sa diagnostikujú častejšie lokalizované karcinómy prostaty s priaznivejšou prognózou, u mladších pacientov s očakávaným dlhším prežitím, podstatne mení aj liečebné postupy. Ochorenie sa častejšie lieči potenciálne kuratívnymi metódami, ako je radikálna prostatektómia, externá alebo intersticiálna rádioterapia.

## Prirodzená povaha ochorenia

Na rozdiel od väčšiny ostatných karcinómov (pľúca, hrubé črevo, prsník), ktoré ak sa neliečia, sú fatálne, pri karcinóme prostaty to tak nemusí byť. Prirodzená povaha ochorenia je nejasná a nedá

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(3): 149–151

sa jednoznačne predpokladať, ako sa jednotlivý karcinóm bude správať v budúcnosti. Malé, dobre diferencované karcinómy môžu zostať až do smrti pacienta na inú príčinu klinicky nemé, iné agresívnejšie formy karcinómu môžu včas vysielat metastázy a výrazne poškodiť pacienta a byť príčinou jeho úmrtia. Väčšina karcinómov prostaty v čase diagnózy sa nachádza v strede spektra objemu alebo stupňa diferenciácie nádorových buniek, u pacienta s dlhším očakávaným prežitím. V takýchto prípadoch je veľmi ťažko predpokladať biologickú povahu ochorenia. V klinickej praxi sa ukázalo ako výhodné predpokladať biologickú povahu ochorenia podľa predpokladaného rozsahu lokálneho nádoru.

Väčšina karcinómov vzniká na periférii žľazy v periférnej zóne prostaty, ktorá je vzdialená od močovej rúry. Nádor preto rastie dlho nepozorovane a klinicky sa neprejaví. Ak pacient príde do ambulancie urológa s lokálnymi príznakmi

ochorenia (príznaky dolných močových ciest, hematuria), ide väčšinou o lokálne pokročilé ochorenie. Ochorenie možno však diagnostikovať aj vo včasnom štádiu pred jeho klinickými prejavmi. Tento fakt je výrazným argumentom v prospech uskutočnenia skríninových aktivít zameraných na včasnú diagnostiku ochorenia (4).

V 15 – 20 % prípadov sa ochorenie primárne prejaví vzdialenými metastázami. Väčšinou býva postihnutý axiálny skelet. Pacient sa sťažuje na bolesti v kostiach, ktoré lokalizuje najčastejšie do panvovej oblasti. Inokedy má difúzne bolesti v chrbtici, panvovej oblasti, v lopatkách alebo dolných končatinách. Tento fakt je jedným z výrazných argumentov v prospech skríningu karcinómu a diagnostiky včasných, kurabilných štádií ochorenia.

### Skríning

Vo všeobecnosti skríninom nazývame vyhľadávanie určitého ochorenia u asymptomatickej populácie, u ktorej existuje určitá pravdepodobnosť jeho výskytu. Skríning pre akýkoľvek karcinóm musí spĺňať dva základné princípy:

- cieľom skríningu musí byť zníženie mortality na dané ochorenie,
- sledovaná populácia nesmie byť skríninom poškodená fyzicky ani psychicky (5).

Názory na skríning karcinómu prostaty nie sú v súčasnosti jednotné. Pri poskytnutí identických informácií zástancovia na jednej strane a odporcovia skríningu na druhej, môžu dospieť k rozdielnym záverom.

#### Nevýhody skríningu možno zhrnúť takto:

- chýbajú jednoznačné dôkazy o tom, že skríning a liečba na základe skríningu diagnostikovaných karcinómov prostaty redukuje mortalitu a zlepšuje prežívanie pacientov a ich kvalitu života,
- skríning vytvára priestor na zachytenie klinicky nezávažných karcinómov a tým aj riziko prebytočnej liečby, ktorá môže zhoršiť kvalitu života pacientov,
- v súčasnosti neexistujú spoľahlivé testy na odlíšenie klinicky závažného ochorenia od nezávažného,
- treba naďalej hľadať možnosti, ako zvýšiť senzitivitu, špecificitu a predpovednú hodnotu skríninových testov,
- existuje viac názorov na taktiku liečby lokalizovaného ochorenia. Krivka prežitia pacientov v takzvanej odloženej liečbe sa podľa niektorých autorov nevýznamne líši od krivky radikálne liečených,
- chýbajú dôkazy o prevahe úžitku zo skríningu nad komplikáciami spôsobenými skríninom zdravej populácie,

- náklady na skríning a ďalšiu diagnostiku a liečbu z neho vyplývajúcu sú neúmerne vysoké (6, 7).

#### Na druhej strane možno poukázať na výhody skríningu:

Pred érou skríningu v rozvinutých krajinách vyše 50 % pacientov prichádzalo k lekárovi v štádiu lokálne pokročilého alebo diseminovaného ochorenia. V súčasnosti pravidelným ročným skríninom sa diagnostikujú klinicky lokalizované karcinómy vo viac ako 85 % prípadov (8). U nás sa v roku 1997 diagnostikovalo 64,8 % pacientov s karcinómom prostaty v štádiu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho ochorenia, len 21 % pacientov malo ochorenie lokalizované na prostatu (9).

V blízkej budúcnosti je malá pravdepodobnosť objavenia sa účinnejších metód liečby pokročilého ochorenia, ktoré by podstatne zlepšili prežitie

Skríninom sa neodhalia len lokalizované karcinómy, ale aj pokročilé, dosiaľ asymptomatické, ich skorá liečba môže predĺžiť obdobie do progresie a zlepšiť tak prežitie i kvalitu života pacientov.

Napriek uvedenému jeden záver je spoločný pre odporcov i zástancov skríningu: benefit skríningu karcinómu prostaty v súčasnosti nie je známy a je nejednoznačný aj po vyhodnotení The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) (7).

### Skríningové nástroje

Ako skríningové nástroje sa v urológii používajú: digitálne rektálne vyšetrenie (DRV) a hlavne stanovenie hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA).

#### Digitálne rektálne vyšetrenie (DRV).

Lokalizovaný nádor v štádiu *T2a-b* možno nahmatať ako tuhý uzol tvrdej konzistencie lokalizovaný len v jednom laloku. Pri štádiu *T2c* hmatáme dva a viac uzlov v oboch lalokoch.

Prostatický špecifický antigén (PSA) v súčasnosti reprezentuje jediný rutinný sérový marker na diagnostiku, monitorovanie účinnosti liečby, prípadne diagnostiku rekurencie ochorenia. Viacerí autori ho označili ako najlepší, v súčasnosti dostupný nádorový marker v onkológii vôbec. Napriek mnohým odporcom a pesimistickým názorom naň je stále široko používaný a pravdepodobne v súčasnosti nenahraditeľný.

PSA je tkanivovo špecifický, nie tumor špecifický, produkuje ho normálna prostata, prostata pri benígnej prostatickej hyperplázii a najviac pri karcinóme prostaty v dôsledku zvýšenej difúzie cez bunkové membrány v novotvorených kapilárach v patologickom prostatickom tkanive. Keďže PSA nie je karcinóm špecifický marker, jeho zvýšené hodnoty sa diag-

nostikujú aj u pacientov s BPH, prípadne s prostatitídou. Vyššie koncentrácie produkuje okolo 75 % karcinómov prostaty a 25 % zostáva pod touto hladinou. Viacerí autori preto odporúčajú používať referenčnú hodnotu pre normálne PSA 2-2,5ng/ml, ktorú presahuje iba 5 % karcinómov, ale ktorá zároveň vedie k výraznému zníženiu špecificity PSA s vysokým počtom nesprávne pozitívnych výsledkov a zbytočných biopsií. Na zníženie percenta nesprávne pozitívnych výsledkov, čiže na zvýšenie špecificity vyšetrenia a zvýšenie pozitívnej predpovednej hodnoty sa používajú viaceré modifikácie stanovenia PSA.

PSA denzita (PSAD): sa vypočíta ako pomer sérovej hladiny PSA a objemu prostaty zisteného ultrasonograficky. Za pozitívne pre zvýšené riziko karcinómu prostaty sa považujú hodnoty 0,15 a vyššie.

PSA velocita (PSAV): predstavuje rýchlosť nárastu koncentrácií PSA v priebehu času. Vzostup hladiny PSA o 0,75 ng/ml za rok je signifikantný pre prítomnosť karcinómu prostaty.

Vekovo špecifická hodnota PSA vychádza z pozorovaní, že úmerne s vekom sa zvyšujú hodnoty PSA v sére. Od veku závislé referenčné hodnoty PSA môžu zvýšiť senzitivitu PSA u mladších (zvýši sa počet diagnostikovaných karcinómov) a zvýšiť špecificitu PSA u starších pacientov (zniži sa počet biopsií prostaty).

Pomer voľného a viazaného PSA (F/T PSA). U pacientov s karcinómom prostaty je oproti pacientom s BPH signifikantne vyššia tendencia k tvorbe komplexov, čoho dôsledkom u nich je nižšia sérová koncentrácia voľnej frakcie PSA. Pomer voľného PSA z celkovej hodnoty v sére nižší ako 15 % je signifikantný pre karcinóm prostaty (10, 11).

### EORTC

The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) je významná multicentrická, multinacionálna, prospektívna, randomizovaná štúdia, ktorá prebehla v siedmich krajinách Európy. ERSPC sa začala začiatkom 90. rokov 20. storočia a prvý raz bola vyhodnotená v roku 2009. Zahŕňala 182 000 mužov vo veku 50 – 74 rokov. Títo boli rozdelení na aktívnu skupinu, ktorá sa podrobila PSA skríningu raz za 4 roky, a na kontrolnú skupinu, v ktorej sa skríning nevykonával. Táto štúdia priniesla na jednej strane veľa pozitívnych výsledkov v prospech skríningu karcinómu prostaty, na druhej strane však viacero kontroverzií a je stále podrobovaná viacerým analýzám.

Skríning karcinómu prostaty znížil úmrtnosť na karcinóm o viac ako 20 % (až 29 % podľa analýzy z roku 2011), ale z výsledkov vyplýva, že

až 1 410 mužov sa muselo podrobiť skríningu a z nich 48 muselo byť radikálne liečených na záchranu života jedného pacienta pred úmrtím na karcinóm prostaty. Tieto čísla poukazujú na takzvanú nadbytočnú diagnostiku (overdiagnosis) a nadbytočnú liečbu (overtreatment) až v 30 % prípadov. Až 30 % pacientov bolo radikálne liečených pre indolentný karcinóm, ktorý by sa počas ich života neprejavil. Na základe týchto výsledkov hlavný koordinátor štúdie Fritz Schröder vyhlásil, že skrínung karcinómu prostaty nebude prijateľný, kým pokles mortality na karcinóm prostaty bude dosiahnutý na úkor zbytočne diagnostikovaných a liečených pacientov.

Nadbytočná liečba je spojená s rizikom závažných komplikácií liečby – krvácanie, erektilná dysfunkcia, inkontinencia moču, radiačná enteritída, hematúria a podobne. Liečba karcinómu prostaty s kuratívnym úmyslom je ekonomicky náročná, čo svedčí takisto proti takto vedenému skríningu diagnostiky tohto ochorenia (7).

### Novšie pohľady na skrínung karcinómu prostaty

Skrínungový program zameraný na vysokorizikový karcinóm prostaty môže byť väčším prínosom, ak sa porovná so súčasným skrínungom zameraným na všetkých mužov. Jeden z možných postupov je urobiť PSA test všetkým mužom medzi 40. – 50. rokom. Primárny cieľ tohto postupu je zistiť, ktorí muži by sa mali pozývať na pravidelné skrínungové vyšetrenia v ich päťdesiatke a ktorí nebudú mať prínos zo skrínungu (12).

Podľa Loeba et al. (13) vyšetrenie bazálnej hodnoty PSA u mladých mužov pomôže stratifikovať diagnostikovaný karcinóm podľa rizika. Vo veku 40 – 49 rokov referenčné rozpätie sérového PSA je 0 – 2,5 ng/ml, pričom medián je 0,7 ng/ml. Hodnoty medzi mediánom (0,7 ng/ml) a hornou hranicou (2,5 ng/ml) u pacientov v štyridsiatke sa spájali s 14,6-násobne zvýšeným rizikom diagnózy karcinómu prostaty a 7,6-násobne zvýšeným rizikom u neselektovaných mužov v ich päťdesiatke. Teda ak je hladina PSA okolo 40. roku života vyššia ako 0,7 ng/ml (bazálna hranica PSA), tak takýto muž by sa mal po 50. roku života podrobiť skrínungovým testom (PSA, DRV) v 2-ročných intervaloch. Ide pravdepodobne o muža vo zvýšenom riziku karcinómu prostaty. U mužov, ktorí majú bazálnu hodnotu PSA nižšiu ako 0,7 ng/ml, takáto aktivita nebude potrebná. Lilja et al. (14) urobili retros-

pektívnu analýzu vzoriek krvi z Preventívnej medicínskej štúdie v Malmö zameranej na kardiovaskulárne rizikové faktory. Zistili, že hladiny PSA z archivovanej krvnej plazmy z rokov 1974 – 1986 boli signifikantne vyššie u mužov s neskôr diagnostikovaným karcinómom prostaty pri porovnaní s kontrolnou skupinou. Tieto dôkazy podporujú fakt, že jediný PSA test urobený medzi 40. – 50. rokom rozdelil populáciu mužov podľa potreby skrínungu v budúcnosti.

Súčasná stratégia samotnej diagnostiky karcinómu prostaty by sa v súčasnosti nemala zameriavať na jedinú hodnotu PSA, ktorá má byť indikáciou na biopsiu. Platí zásada, že PSA sa má sledovať v dynamike. Treba vziať do úvahy zmenu PSA v čase (PSA velocity), densitu PSA (pomer hladiny PSA a objemu prostaty), vek pacienta, predchádzajúce biopsie a v neposlednom rade pre budúcnosť aj hodnotu iniciálneho PSA, ak je k dispozícii (12).

US Preventive Task Force uverejnila smernice, ktoré neodporúčajú skrínungové vyšetrenia zamerané na diagnostiku karcinómu po 75. roku života (15). Avšak ani táto hranica nie je rigidná. Treba brať do úvahy pravdepodobnosť dožitia, dlhovekosť v rodine, neprítomnosť pridružených ochorení. Ak sa mužovi v tomto veku diagnostikuje agresívny karcinóm, treba mu poskytnúť liečbu v záujme predĺženia a skvalitnenia života. Ak je diagnostikovaná menej agresívna forma ochorenia, je miesto na prísny dohľad, ochorenie netreba hneď liečiť.

### Záver

Každý muž, ktorý prichádza do ambulancie urológa, či už z vlastnej vôle, alebo častejšie na odporúčenie všeobecného lekára so žiadosťou o vykonanie skrínungových testov na karcinóm prostaty, by mal byť poučený. Treba mu vysvetliť pozitíva aj negatíva skrínungu karcinómu prostaty vo svetle súčasných poznatkov. Ak si želá diagnostiku, treba mu robiť DRV a stanoviť hladinu PSA. Treba mať na zreteli, že jediná izolovaná hodnota PSA, aj keď hraničná, nemusí byť ešte indikáciou na biopsiu prostaty. PSA nie je tumor špecifický marker, ale orgán špecifický. Preto je dôležité jeho sledovanie v dynamike a v komplexe s inými faktormi (veľkosť prostaty, vek, možná infekcia močových ciest a podobne).

Prvé iniciálne stanovenie hladiny PSA by malo indikované okolo 40. roku života muža. Podľa jeho hladiny treba stanoviť pre budúcnosť rizikovosť pacienta a skrínungový interval. Ak je hladina iniciálneho PSA vyššia ako 0,7 ng/ml,

muž je vo vysokom riziku rozvoja karcinómu prostaty. Zrejme potvrdá ešte nejaký čas, kým túto taktiku prijímú zdravotné poisťovne a rezortné ministerstvo. Po 50. roku života pri hladine vyššej ako 2,0 ng/ml interval by mal byť každoročne. Pri nižších hodnotách každé dva roky alebo individuálne. Horná veková hranica na stanovenie hladiny PSA nie je stanovená, aj keď viaceré práce udávajú vek 75 rokov. Predpokladom odberu by malo byť očakávané dožitie 10 a viac rokov.

### Literatúra

1. Schröder FH, Hermanek P, Denis L. The TNM classification of prostate cancer. *Prostate*. 1992;4:129–133.
2. Labrie F, Dupont A, Canda B, et al. Screening decreases prostate cancer death: First analysis of the 1988 Quebec prospective randomised controlled trial. *Prostate*. 1999;38:83–91.
3. Schröder FH. Screening, early detection, and treatment of prostate cancer: A European view. *Urology*. 1995;46:62–70.
4. Bujdák P, Novotný V, Novotná B, Breza J. Včasná diagnostika karcinómu prostaty aktívnym vyhľadávaním prípadov ochorenia. *Klinická Onkologie*. 2003;15:107–110.
5. Peeling WB, Griffiths K. Prostate cancer: More questions than answers? In: Neal DE: *Tumors in Urology*. London: Springer-Verlag, 1994:117–143.
6. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, et al. Screening for prostate cancer. A decision analytic view. *JAMA*. 1994;272:773–780.
7. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360:1320–1328.
8. Labrie F, Dupont A, Canda B, et al. Screening decreases prostate cancer death: First analysis of the 1988 Quebec prospective randomised controlled trial. *Prostate*. 1999;38:83–91.
9. Horňák M. Skrínung karcinómu prostaty: čo vieme a čo potrebujeme vedieť. *Medicínsky monitor*. 1998;1:12–16.
10. Kaušitz J. Prostatický špecifický antigén. In: Kliment J, Horňák M. *Karcinóm prostaty*. Martin: Osveta, 1999. 98–108 s. ISBN 80-88824-03-6.
11. Partin AW, Carter HB. The use of prostate specific antigen in the diagnosis of localized prostate cancer. *Urol. Clin. N. Am.* 1993;20:531–540.
12. Horňák M, Zvara V. Prečo sa odporúča začať skrínung karcinómu prostaty už po štyridsiatke? *Klinická urológia*. 2010;6:18–21.
13. Loeb S, Roehl KA, Antoner JAV. Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk men younger than 60 years old. *Urology*. 2006;67:316–320.
14. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: Prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:268–278.
15. Screening for prostate cancer. US Preventive Services. Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008;149:185–191.

**Prof. MUDr. Peter Bujdák, CSc.**  
Urologická klinika Lekárska fakulta  
Slovenskej zdravotníckej univerzity  
UN Bratislava, NsP akad. L. Dézera  
Limbová 5, 831 01 Bratislava  
bujdak@gmail.com

