

# Která vyšetření vedou k diagnóze karcinomu prostaty

**MUDr. Petr Morávek jr.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Petr Morávek, CSc. sen.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Urologické oddělení, Městská nemocnice, Dvůr Králové nad Labem

<sup>2</sup>Urologická klinika FN a LF UK v Hradci Králové

Karcinom prostaty představuje v ČR jednu z nejzávažnějších urologických malignit s trvale rostoucí incidencí. V roce 2000 byla 60/100 000, v roce 2010 111/100 000 mužů (NOR). Z pohledu mortality je karcinom prostaty (CaP) druhá nejčastější příčina úmrtí na maligní onemocnění u mužů. Vzhledem k tomu, že časná stadia tohoto onemocnění jsou léčitelná i vyléčitelná, je nutná časná diagnóza. Článek je souhrnnou informací o metodách, které vedou k diagnóze karcinomu prostaty.

**Klíčová slova:** karcinom prostaty, diagnóza.

## Examinations leading to prostate cancer diagnosis

Prostate cancer is one of most serious urologic malignancies with increasing incidence in Czech Republic. Overall incidence according to National Oncologic Registry (NOR) in the year 2000 was 60/100000 and 111/100000 in the year 2011. Prostate Cancer presents the second most common cause of the death between the malignant disorders of the men. Initial stage of this malignancy is treatable and curable. So early diagnose is urgent. This article gives the informations about the diagnostic methods of the prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer, diagnose.

Urol. praxi, 2015; 16(5): 214–217

## SCREENING

Screening je plošné vyšetřování skupiny asymptomatických mužů s možným vznikem nádoru prostaty využitím stanovení hodnoty PSA a rektálního vyšetření DRE (digital rectal examination). Myšlenka screeningu vznikla v začátku devadesátých let minulého století po zjištění, že při přítomnosti symptomů má již 70% mužů metastázy. V té době začaly dvě významné studie – ERSCP a PCLO. The European Randomized Screening of Prostate Cancer (ERSCP) začala v roce 1990 a byla ukončena v roce 2003. Do programu zařadila PSA a DRE. Cílem studie byl průkaz snížení mortality na karcinom prostaty (CaP). Ve screeningové skupině byla incidence CaP 8,2% a v kontrolní skupině 4,8%. Po 11 letech byl ve screeningové skupině zjištěn pokles mortality o 21% ve srovnání s kontrolní skupinou. Screening zvýšil diagnostiku CaP a snížil stadium nádoru v době v době diagnózy (1, 2). Studie Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Trial screening (PCLO) začala v roce 1993 a byla ukončena 2003. AUA do programu studie zařadila jen PSA, DRE považuje za vhodný sekundární test jen u mužů se zvýšeným PSA. PCLO sledovala obdobné cíle jako ERSCP. Po 10 letech byl počet úmrtí větší o 11% ve screeningové skupině. Incidence CaP ve screeningové skupině byla 8% a v kontrolní skupině 7%. PSA screening vedl k indikaci biopsie, kurativní léčby a potažmo ke snížení morbidita a mortality (3). Intervaly pro screening mohou být různé dle základní hodnoty PSA. Nové studie ukázaly, že screening nemusí vést ke snížení mortality, že má negativní výsledky v nadbytečné diagnostice a léčbě nesignifikantních a indolentních nádorů, u kterých je možné aktivní sledování. Přínos screeningu byl prokázán jen ve věkové skupině 55–69 let (4). Z uvedených důvodů není plošný screening obecně doporučován.

## ČASNÁ DETEKCE (OPORTUNISTICKÝ SCREENING)

**Časná detekce** karcinomu prostaty představuje vyšetření, které je požadováno pacientem nebo lékařem na podkladě mikčních potíží po 50. roce i časněji, nebo při výskytu CaP v rodinné anamnéze i když nejsou přítomny symptomy. Má být provedeno vždy urologem (5). COCHRAN v roce 2013 publikoval souhrn údajů ze studií o screeningu CaP. Zjistil, že screening vedl k časnější diagnóze, častější diagnóze lokálního CaP, ke snížení rizika metastatického onemocnění, nepřinesl benefit v době celkového ani specifického přežití a byl spojen s nadbytečnou diagnostikou a léčbou a s újmou psychického i fyzického zdraví. Doporučuje provádět časnou detekci (oportunistický screening) u mužů s větším rizikem karcinomu, s předpokládaným přežitím 15 let (6). Obecně lze říci, že větší riziko karcinomu prostaty je u mužů nad 50 let a u mužů s rodinnou anamnézou CaP nad 45 let. Podrobnější údaje jsou uvedeny v tabulkách 1, 2, 3: Časná detekce CaP Guidelines EAU (7), Časná detekce CaP Guidelines AUA (8), doporučení pro klinickou praxi v ČR (9, 10).

Cílem časné detekce je časně zahájení léčby bez rizika léčby nadbytečné, vyléčení malého, lokálního, signifikantního karcinomu nízkého stadia, indolentního karcinomu, dobrá kvalita života po delší řadu let a snížení mortality. Signifikantní karcinomy jsou takové, které znamenají ohrožení pacienta a je třeba je léčit. Indolentní karcinomy (ILDE – indolent Lesions of Epithelial Origin) do velikosti 0,5 cm<sup>3</sup> s GS 5 je možné léčit i sledovat (9). Časná detekce využívá stejně jako plošný screening digitální rektální vyšetření (DRE), stanovení PSA a pro definitivní diagnózu transrektální biopsii žlázy při ultrasonografii (TRUS).

V USA rozhoduje o časně detekci (screeningu) praktický lékař nebo urolog ve věku 40 let u mužů bez symptomů na podkladě zdravotního stavu, hodnoty PSA a rodinné anamnézy. V rozhodování o biopsii v rámci screeningu pomáhají izoformy PSA (free, density, velocity), DRE, rodinná anamnéza, etnická příslušnost, PCA3. Ukončení screeningu je doporučováno v 70–75 letech věku na podkladě současného zdravotního stavu a očekávané délky života (8).

**Tabulka 1. Doporučení pro screening a časnou detekci CaP – Guidelines EAU 2014 (7)**

Informovaným mužům v dobrém zdravotním stavu s očekávaným přežitím 10–5 let – indikace PSA u mužů s vyšším rizikem

- u mužů starších 50 let
- u mužů s rodinnou anamnézou CAP starších 45 let
- u Afroameričanů
- u mužů, kteří mají ve věku 40 let vyšší PSA než 1 ng/ml
- u mužů, kteří mají ve věku 60 let vyšší PSA než 2 ng/ml
  - na základě počáteční hodnoty PSA, individuálního rizika může být PSA opakováno
  - po dvou až osmi letech
  - rozhodnutí o ukončení časné detekce CaP závisí na očekávané délce života a stavu
  - pokud se očekává délka kratší než 15 let, nemá další časná detekce benefit

**Tabulka 2. Doporučení pro časnou detekci CaP – Guidelines AUA 2015 (8)**

- benefit pro PSA screening CaP je u mužů ve věku 55–69 let
- benefit může mít PSA screening u mužů pod 40 let i přes nízkou prevalenci CAP
- muži mezi 40–55 lety věku podstupují často PSA screening v rámci prevence i doporučení praktického lékaře. Muži mladší než 55 let mají vyšší riziko výskytu CaP zejména při pozitivní rodinné anamnéze a etnické příslušnosti – v těchto případech by rozhodnutí mělo být individuální
- u mužů nad 70 let je vysoká prevalence CaP, ale vyšší riziko komorbidit. Screening by měl být dle zdravotního stavu a očekávání přežití ukončen.

## STANOVENÍ DIAGNÓZY

Za základní metody vedoucí ke stanovení diagnózy jsou považovány DRE, stanovení hodnoty PSA a biopsie prostaty s vyšetřením odebraného vzorku tkáně.

## DIGITÁLNÍ REKTÁLNÍ VYŠETŘENÍ (DRE)

Karcinom prostaty je obvykle lokalizován v periferní zóně prostaty. Pokud nádor svým objemem mění tvar žlázy nebo ovlivňuje její konsistenci, může být detekován při DRE asi u 18% nemocných bez ohledu na hodnotu PSA (7). V případě abnormálního nálezu DRE by měla být indikována biopsie i v případě normální hodnoty PSA (riziko vyššího GS).

## STANOVENÍ HODNOTY PSA

Prostatický specifický antigen je proteináza, kterou produkují pouze prostatické epiteliální buňky. V séru může být hladina PSA zvýšena u benigní hyperplazie, prostatitidě aj., ale především u karcinomu. Představuje lepší predikční faktor při podezření na CaP než DRE nebo TRUS. Pro výši hladiny PSA v séru nejsou žádné mezinárodní standardy – existují různé metody. Obecně lze říci, že každé zvýšení hladiny při opakovaném vyšetření na stejných podmínkách a stejnou metodou potvrzuje podezření na karcinom (7).

V klinické praxi se pro odlišení CaP od BHP využívá stanovení specifity – poměru volného PSA (fPSA) a celkového PSA (tPSA), ale jen v rozmezí PSA 4–10 ng/ml. CaP byl detekován u mužů s poměrem více než 0,25 v 8% a s poměrem méně než 0,10 v 56%. Specifitu zvyšuje především denzita a věk (pro věk jsou stanovena rozmezí hodnot) (7).

Důležitý význam mají dvě metody, které měří změnu hodnoty PSA v průběhu času. Velocita PSA (PSAV) – zvýšení hladiny PSA v séru za 1 rok. Riziko CaP je PSAV 0,75 ng/ml/rok při celkovém PSA 4 ng/ml. Senzitivita metody je 72% a specifita 90%. Doubling time PSA (PSADT) – doba pro zdvojnásobení výše hladiny PSA v séru v průběhu času. Obě tyto metody mají význam především pro dispenzární péči a pro aktivní sledování (7, 9).

## STANOVENÍ PROPSA

Jde o marker, který je získán z buněk prostaty – prekurzor PSA a dále je enzymaticky přeměněn na PSA. Je velice senzitivní u nemocných s celkovým PSA 4–10 ng/ml, má predikční hodnotu pro ohrožení pacienta. Může být indikován pro opakovanou negativní biopsii při vysokém PSA. Není hrazen (7, 9).

## STANOVENÍ PCA3

Nevýhodou PSA v diagnostice CaP je nízká specifita, zejména při hladině PSA do hodnoty ng/ml. Proto byly hledány pro CaP nové specifické markery. Vhodným markerem se ukázal gen PCA3 (gen karcinomu prostaty) (7, 9, 11). V normální tkáni prostaty a v tkáni BHP byla exprese CAP3 nízká, v tkáni karcinomu prostaty byla exprese vysoká. RT-PCR (polymerázová řetězová reakce spojená s reverzní transkripcí) prokázala, že PCA3 je specifický gen pro prostatu. PCA3 se stal biomarkerem pro diagnózu karcinomu prostaty. Má vysokou senzitivitu i specifitu. Test RT – PCR PCA3 je vhodný pro detekci buněk CaP v močovém sedimentu. Nejvyšší koncentrace sekretu z prostaty je v prvním vzorku moče po DRE. Test modifikovaný na TMA (transcription mediated amplification) mohou provádět nejen výzkumné ale i klinické laboratoře. PCA3 prokázal význam pro predikci výsledku opakované biopsie, je vhodný před opakovanými, často zbytečnými, biopsiemi. Nebyla zjištěna žádná závislost PCA3 na GS, objemu nádoru ani patologickém stadiu. PROGENSA je dostupný finančně náročný test (není hrazen (12, 13, 14)).

## ZOBRAZOVACÍ METODY V DIAGNOSTICE CaP

V případech, kdy se nedaří objasnit diagnózu CaP zřejmou z klinických, laboratorních a biopsických vyšetření, mohou být přínosné i zobrazovací metody (7).

## TRANSREKTÁLNÍ ULTRASONOGRAFIE PROSTATY (TRUS-P)

TRUS nemá příliš velký význam, jistě ne zásadní. Vykazuje nesprávnou pozitivitu i negativitu. Ne vždy musí být ložisko CaP hypoechogenní, což je po CaP typické, ale často může být izoechogenní nebo dokonce hyperechogenní (1–5 %). TRUS lze využít zejména pro odběr vzorku k biopsii (7, 9).

## MAGNETICKÁ REZONANCE (MRI)

Magnetická rezonance je vhodná při opakovaně negativní biopsii prováděné při TRUS. Má 100% senzitivitu a 74% specifitu. Obě metody (TRUS a MRI) je možno provést jedním přístrojem a využít je k cílené biopsii. V ČR je dosud omezená dostupnost přístroje a vysoká cena pro běžné klinické využití (7, 9).

## POZITRONOVÁ EMISNÍ TOMOGRAFIE (PET, PET/CT)

V současnosti se PET vyšetření využívá s použitím značeného metylcholinu (**C-cholin PET**) a značeného gadolinia (**Ga-PSMA PET**) k časné detekci lokálního relapsu CaP po radikální léčbě a při průkazu vzdálených metastáz. V současnosti je možné provést i PET/MRI vyšetření jedním přístrojem a využít ho k cílené biopsii. V ČR je omezená dostupnost (7, 9).

## BIOPSIE PROSTATY

Pro stanovení diagnózy je rozhodující biopsie a potažmo i pro zahájení léčby. Biopsie je indikována na podkladě PSA nebo DRE s pohledem na věk (věková specifita pro hodnoty PSA 40–49 let do 2,5 ng/ml, 50–59 let do 3,5 ng/ml a nad 60 let 4,5 ng/ml), komorbidit, celkový klinický stav (ASA) a možné následky léčby (stratifikace pacientů). Biopsie by neměla být provedena ihned při prvním zvýšení PSA. Hodnota PSA musí být ověřena stejnou metodou za stejných podmínek s odstupem 3–4 týdnů.

Za standardní je považována transrektální biopsie při TRUS naváděnou jehlou. Perineální přístup je vhodný jen u malé skupiny nemocných po amputaci rekta apod. Při znalosti anatomie žlázy by měly být vzorky odebrány z periferní zóny (výskyt CaP v 68%) a z podezřelých oblastí dle DRE a TRUS. Sextantová biopsie (6 vzorků) se již nepovažuje za dostatečnou. Dle velikosti žlázy se doporučuje odběr 8, 10 nebo 12 vzorků. Zcela výjimečně se provádí saturační biopsie transperineálním přístupem, která však nese větší riziko infekce a retence moče. TUR-P není v rámci diagnostiky CaP vhodná (7, 9, 15).

Biopsie má být zajištěna přípravou konečníku (nemocný po stolici), vysazením léků ovlivňujících krevní srážlivost, podáním antibiotik (nejlépe i.v.) před výkonem. Dnes jsou preferovány chinolony. Optimální je provedení v lokální anestezii – periprostatický blok za kontroly TRUS. I přes zmíněná opatření může být biopsie prostaty provázena komplikacemi (makroskopická hematurie, hematospermie, závažná infekce s příznaky sepse, v minulosti do 1 %, dnes častěji). U rizikových pacientů je vhodná hospitalizace.

Při zpracování biopsických vzorků je vyžadován jejich počet, velikost, procentuální vyjádření pozitivních vzorků, určení grade tumoru a GS (Gleasonovo score).

## Tabulka 3. Doporučení pro klinickou praxi v ČR (9, 10)

Zlatým standardem v pro časnou detekci CaP je stanovení hladiny PSA a DRE

- první vyšetření DRE a PSA je vhodné provést ve 40 letech u nemocných s prostatickými potížemi a pozitivní rodinnou anamnézou
- při PSA pod 1 ng/ml je další vyšetření až po 5 letech
- při PSA nad 1,5–2,5 je další odběr s odstupem 2 let
- při postupném nárůstu PSA nad věkově specifické hodnoty a při suspektním nálezů při DRE je indikována vždy biopsie

## Tabulka 4. Doporučení pro diagnostiku CaP – Guidelines EAU 2014 (7)

- pozitivní hodnota PSA, pozitivní nález DRE
- biopsie prostaty – standard TRUS-biopsie (8–12 vzorků)
- vyšší hodnota PSA – před biopsií po 1 měsíci opakovat
- biopsie při opakovaném vysokém PSA i negativním DRE
- separované odeslání vzorků z různých oblastí žlázy
- stanovení grade a GS (Gleasonovo score) ve vzorcích
- při opakované negativní biopsii jsou vhodná další vyšetření – scintigrafie kostí, MRI, PET, PET/CT, PET/MRI 8

## Literatura

1. Smart J. Screening karcinomu prostaty. Urol List 2010; 8(1): 5–14.
2. Potma R, Schroder FH, van Leenders, et al. Cancer detection and cancer characteristics in the European Randomized Study of screening for Prostate Cancer (ERSPC) section Rotterdam. Eur Urol 2007; 52: 89–97.

3. Grub RL, Pinski P, Greinert RT, et al. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer Trial: Update on findings from the initial four round of screening in randomized Trial. BJU Int 2008; 102(11): 1524–1530.
4. Murphy AM, McKiernan JM, Olson CCA. Controversies in prostate cancer screening. J Urol 2004; 172: 1822–1824.

5. Mottes N (chair), et al. European Association of Urology 2014. Guidelines pro léčbu karcinomu prostaty, 1. část. Urol List 2014; 12(2): 75–76.
6. Illic D, Neuberger MM, Djulbergeric M, et al. Screening for prostate cancer. Cochrane database Syst Rev 2013; 1: CD004720.

7. Mottes N (chair), et al. European Association of Urology 2014. Guidelines pro léčbu karcinomu prostaty, 1. část. Urol List 2014; 12(2): 77–83.
8. AUA University. Early detection of prostate cancer. AUA Guideline. J Urol; Guidelines Annual Meeting 2015.
9. Wasserbauer R. Aktivní přístup k časné detekci karcinomu prostaty – Co je smysluplné a co již škodlivé. Urol List 2014; 12(2): 19–28.
10. Belej K. Screening karcinomu prostaty. Onkologie 2009; 3(6): 351–356.
11. Schalken JA. Diagnostika karcinomu prostaty a role PCA3. Urol List; 9(2): 18–23.
12. Hessels D, Rittenhouseh, Schalken J, et al. Molecular Diagnostics in Prostate Cancer. EUA Update Series 2005; 6(3): 200–213.
13. Van Gils MP, Cornel EB, Hessels D, et al. Molecular PCA3 diagnostic on prostate fluid. Prostate 2007; 67(8): 881–887.
14. Macks LS, Pradet Y, Derus IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. Urology 2007; 69(3): 532–537.
15. Fulgham PF. Transrektální biopsie prostaty naváděná ultrazvukovým vyšetřením. Urol List 2011; 9(2): 18–23.

Článek přijat redakcí: 28. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 8. 11. 2015

Autor prohlašuje, že zpracování článku  
nebylo podpořeno žádnou společností.

---

**MUDr. Petr Morávek**

Urologické oddělení, Městská nemocnice  
Vrchlického 1 504, 544 01 Dvůr Králové nad Labem  
moravek.petr@centrum.cz

---