

PREDIKČNÍ NOMOGRAMY U KARCINOMU PROSTATY

MUDr. Milan Král, doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D., MUDr. Martin Hrabec

Urologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Sdělení uvádí přehled nejčastěji užívaných předpovědních tabulek a nomogramů u karcinomu prostaty. Jejich zapojení do praxe by mělo být v dnešní době již standardem, neboť napomáhají v rozhodovacím algoritmu nejen lékařům, ale také pacientovi. Správné odhadnutí případných rizik (pozitivní okraje, invaze vezikul, biochemické selhání po původně kurativní léčbě a další) nám umožňuje optimalizovat terapii s ohledem na radikalitu léčby i pacientovy preference.

Klíčová slova: karcinom prostaty, predikce, nomogram, léčba.

Urolog. pro Praxi, 2008; 9(1): 33–36

Úvod

Stejně jako v jiných oblastech medicíny i v urologii jsou v široké míře užívány nejrůznější pomůcky doporučující možný způsob léčby případně určující její výsledek, které pomáhají i při výběru formy léčby. Jde o tzv. nomogramy umožňující odhadnout míru rizika recidivy či výsledek léčby při předem stanovených a známých hodnotách určitých parametrů. Nomogram je definován jako geometrické znázornění vztahu mezi několika proměnnými, z něhož lze odečíst hodnotu jedné z nich při známých hodnotách ostatních proměnných. Ověřené výsledky, zanesené do tabulky či grafu, umožňují v další době pouhé čtení výsledných hodnot. Výhoda nomogramů spočívá v tom, že poskytují rychlý a spolehlivý údaj, zmenšují možnost omylu a zlepšují orientaci v problematice. Zpravidla vycházejí z velkých souborů pacientů.

V urologii existuje řada nomogramů pro různá onemocnění (karcinom prostaty, benigní hyperplazie prostaty, karcinom měchýře, subvezikální obstrukce a další), přičemž nejčastěji jsou nomogramy sestavovány právě pro karcinom prostaty. Základním prvkem při diagnostice a terapii karcinomu prostaty je dotaz, zda či s jakou pravděpodobností je onemocnění lokalizované na prostatu, lokálně pokročilé či metastatické, s jakou pravděpodobností bude léčba s kurativním záměrem účinná, jaká je předpokládaná doba do progresu onemocnění atd. Na vytvoření nomogramů pracují četné skupiny vědců, prakticky všechny však vycházejí ze stejných parametrů: bývá to klinické či patologické stadium, Gleasonovo skóre (GS) z biopsie či preparátu z radikální prostatektomie, sérový PSA, případně další.

Obecně lze riziko progresu onemocnění odhadnout z klasifikace dle D'Amico a spol. (tabulka 1). Tato zahrnuje klinické stadium karcinomu, iniciační PSA a Gleasonovo skóre. Pravděpodobnost progresu je pro nízkorizikovou skupinu nižší než 20 %, pro středněrizikovou skupinu 40–65 % a vysocerizikovou skupinu 50–100 % (1).

Zatímco rozdělení do rizikové skupiny se může odvíjet od jediného nepříznivého parametru, nomogramy umožňují mnohem přesnější odhad rizika.

Vlastní nomogramy lze rozdělit dle oblasti zaměření na nomogramy predikující:

1. rozsah provedení biopsie prostaty a s ní související okolnosti,
2. stadium pT a pN po radikální prostatektomii,
3. pravděpodobnost klinické či biochemické recidivy po radikální prostatektomii (RP) či radioterapii (RT).

Do první z uvedených skupin můžeme například zařadit nomogramy, určující počet odebraných vzorků při punkční biopsii prostaty s ohledem na její velikost, s cílem získat validní histologický nálezn. Příkladem je tzv. vídeňský nomogram, který je dnes na řadě pracovišť standardně používán (tabulka 2).

Karakiewicz a spol. (8) v roce 2006 zhodnotil předpovědní nomogramy používané u karcinomu prostaty a rozdělil je do několika skupin. V „biopstické sekci“ prezentoval výtěžnost sextantové biopsie, rozšířených biopstických schémata, saturační biopsie a případně pravděpodobnost úmrtí do 120 dní od biopsie. V další části zpracoval nomogramy predikce Gleasonova skóre po biopsii, extraprostatického šíření, nádorové infiltrace vezikul či riziko postižení lymfatických uzlin. V poslední části se soustředil na riziko biochemické recidivy po radikální prostatektomii či radioterapii a na pooperační mortalitu. Ve většině případů vycházel z prací jiných autorů (obrázek 1).

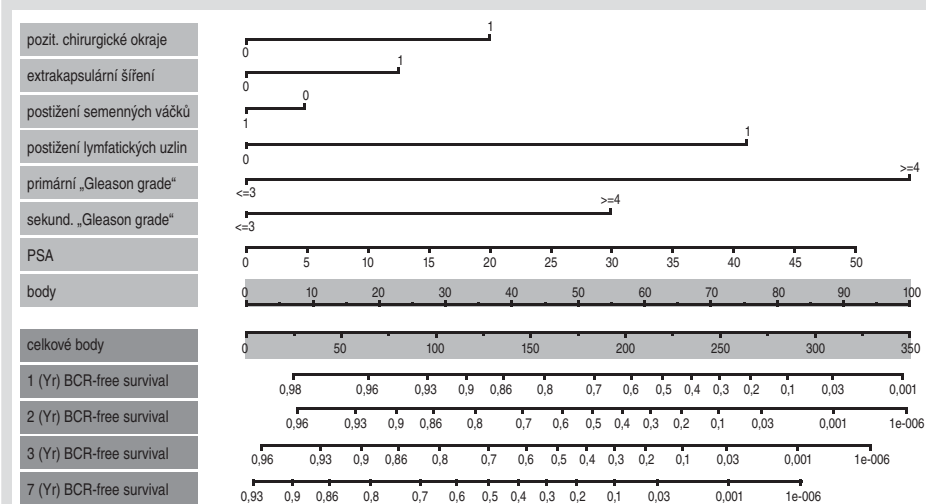
Tabulka 1. Riziko nádorové progresu (D'Amico a spol.)

Riziko progresu	Klinické stadium	Iniciační PSA	Gleasonovo skóre
nízké	T1c-T2a	< 10 ng/ml	≤ 6
střední	T2b-T2c	10–20 ng/ml	7
vysoké	T3a	> 20 ng/ml	> 7

Tabulka 2. Vídeňský nomogram (Remzi a spol. (12) – upraveno)

Velikost prostaty (ml)	Věk (roky)			
	< 50	50–60	60–70	> 70
20–29	8	8	8	6
30–39	12	10	8	6
40–49	14	12	10	8
50–59	16	14	12	10
60–69	–	16	14	12
> 70	–	18	16	14

Obrázek 1. Riziko biochemické recidivy po radikální prostatektomii (Kattanův nomogram)



Vysvětlivky: (Yr) BCR-free surv. – pravděpodobnost přežití bez biochemické progresy (v roce od operace)

Způsob použití: Na ose „PSA“ v místě odpovídajícím jeho hodnotě spustíme kolmici na osu „body“, totéž provedeme pro ostatní osy (chirurgické okraje, extrakapsulární extenze atd.); poté sečteme body pro jednotlivé osy a výsledný součet bodů pak vyneseme na osu „celkové body“ a zde spuštěním kolmice na osy 1, 2, 3 a 7 BCR získáme pravděpodobnost, s jakou bude pacient v daném roce po radikální prostatektomii bez biochemické recidivy.

Upraveno dle: Chun FKH et al. (5)

Tabulka 3. Srovnání vstupních dat Partinových tabulek dle historického vývoje (upraveno dle Makarova (9))

Publikování	1993	1997	2001	2007
období	1982–1991	1982–1996	1994–2000	2000–2005
počet pacientů	703 (100 %)	4 133 (100 %)	5 076 (100 %)	5 730 (100 %)
PSA skupiny				
0–2,5	x	x	356 (7 %)	452 (8 %)
2,6–4,0	284 (40 %)	943 (23 %)	508 (10 %)	946 (17 %)
4,1–6,0	X	X	1371 (27 %)	1 994 (35 %)
6,1–10	246 (35 %)	2 006 (48 %)	1778 (35 %)	1 671 (29 %)
> 10	173 (25 %)	1 184 (29 %)	1067 (21 %)	667 (12 %)
bioptické GS				
2–4	64 (9 %)	222 (5 %)	30 (0,6 %)	O
5–6	471 (67 %)	2 783 (67 %)	4 012 (79 %)	4 402 (77 %)
3 + 4 = 7	S	S	660 (13 %)	816 (14 %)
4 + 3 = 7	130 (19 %)	906 (22 %)	223 (4,4 %)	348 (6 %)
8–10	38 (5 %)	222 (5 %)	152 (3 %)	164 (3 %)
klinické stadium				
T1a	31 (4 %)	74 (1 %)	O	O
T1b	71 (10 %)	149 (3 %)	O	O
T1c	NA	1 358 (33 %)	3 250 (64 %)	4 419 (77 %)
T2a	326 (46 %)	1 186 (29 %)	1 524 (30 %)	998 (17 %)
T2b	179 (26 %)	852 (21 %)	203 (4 %)	279 (5 %)
T2c	60 (9 %)	398 (10 %)	102 (2 %)	34 (1 %)
T3a	36 (5 %)	116 (3 %)	O	O
Pozn.:	x – dohromady PSA 0–4 ng/ml X – dohromady PSA 4–10 ng/ml S – kombinace 3 + 4 a 4 + 3 O – nezahrnuto			

Změny v rozložení pacientů jsou zobrazeny v tabulce 3; základní rozdíly byly v počtu pacientů, rozdělení do skupin dle PSA a v rozdělení GS 7 na 3 + 4 a 4 + 3.

Poslední a v současné době používaná verze je z r. 2007. Příklad aktualizovaných Partinových tabulek pro stadium T1c je uveden v tabulce 4. Již verze z r. 2001 se lišila od předchozích rozdělení skupin PSA do dalších podskupin a vyřazením klinických

stadií T1a, T1b a T3a. Novinkou i ve srovnání s verzí z 2001 pak bylo vyřazení skupiny GS 2–4 (pozn.: GS 2 dle nového hodnocení neexistuje – jde o adenózu – a GS 4 je v biopsii krajně nepravděpodobné pro extrémní vzácnost výskytu). Migrace stadií je zřejmá z výše uvedené tabulky, ze které vyplývá, že v nomogramu z r. 1997 bylo pouze 33 % pacientů klasifikováno jako T1c, zatímco podle poslední verze je již

těchto nemocných 77 %. Z Partinových nomogramů vyplývá zásadní informace pro praxi a to, že pacienti s GS 8–10 byli do souboru pečlivě vybíráni. 75 % z nich podstoupilo předoperační vyšetření k vyloučení metastáz (CT pánve, scintigrafie skeletu či pánevní lymfadenektomie). Z tohoto důvodu je nutno brát výsledky získané z nomogramů pro GS 8–10 jako nejlepší, jakých je možné dosáhnout a tedy ne vždy reálné. Stejně, jak docházelo k migraci stadií klinických, došlo i k migraci stadií pooperačních.

Na internetových stránkách John Hopkins Hospital jsou k dispozici Partinovy tabulky, jejichž aktualizace do nejnovější verze proběhla teprve před nedávkem (<http://urology.jhu.edu/prostate/partin-tables.php>).

Kattanovy nomogramy

Zatímco Partinovy tabulky zohledňují výsledek operace s cílem určit pooperační staging, Kattanovy nomogramy vycházející ze stejných vstupních parametrů, hodnotí časový faktor pravděpodobnosti do vzniku lokální recidivy či systémového postižení. Tyto nomogramy jsou sestaveny zvlášť pro predikci předoperační, predikci pooperační, po teleradioterapii a brachyterapii (6).

Pooperační nomogram byl sestaven z dat od 996 pacientů klinického stadia T1a–T3 Nx Mo, kteří byli léčeni radikální prostatektomií (jedním operátorem) v Memorial Sloan-Kettering cancer center, NY. Jako selhání po této radikální léčbě bylo definováno zvýšení PSA $\geq 0,4$ ng/ml ve dvou po sobě následujících měřeních, klinické známky progresu, či nutnost zahájení adjuvantní terapie, přičemž nomogram hodnotí pravděpodobnost nepřítomnosti biochemické recidivy po dobu 84 měsíců. Pooperační Kattanův nomogram je na obrázku 2.

Obdobnou formu má i nomogram pro predikci selhání po brachy- a teleradioterapii, přičemž zde je ukazatelem selhání léčby (klinicky či biochemicky prokázané) 3x po sobě zjištěná progresu PSA s nutností zahájení adjuvantní hormonální léčby (7). Rozdíl je pouze v době sledování do vzniku recidivy – zde je toto období 60 měsíců. Kattanovy nomogramy vznikaly v období 1983–1997 (pooperační) a 1988–2000 (pro RT). Vzhledem k tomu, že jedním ze základních parametrů je Gleasonovo skóre, je pravděpodobné, že v důsledku změn v gradingu karcinomů, (a to v některých případech poměrně významných – na podkladě úprav plynoucích z konsenzu patologů na ISUP 2005 (2)), by mělo dojít i k úpravám v rámci těchto nomogramů. Zda a jak výrazné změny by měly nastat, je otázkou.

Hanovy nomogramy a další

Dalším z nomogramů jsou nomogramy Hanovy. Udávají pravděpodobnost biochemické recidivy

karcinomu prostaty 3, 5, 7 a 10 let od operace. Obdobně jako v případě Kattanových nomogramů existují ve formě před- i pooperační a informují, s jakou pravděpodobností nedojde při daných hodnotách proměnných k biochemické progresi v tom kterém pooperačním roce (3).

Mimo tyto, pro urology a onkology vypracované nomogramy, lze najít na internetových stránkách informace i pro širokou veřejnost. Příkladem jsou nomogramy na stránkách Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY, USA – MSKCC (4). Jejich nevýhoda spočívá v některých případech v tom, že využívají jiných onkologických klasifikací než Evropská urologická společnost.

Závěr

Pro nomogramy všeobecně platí, že je všechny nutno brát pouze jako pomocné, tzn. že napomáhají lékaři i pacientovi při volbě léčby a stanovení dalšího postupu; nelze je však považovat za neomylné či dogma. Jedním z faktorů, které mohou snižovat diagnostickou a prognostickou hodnotu nomogramů obecně je diskrepance mezi GS prokázaným biopsií a zjištěným v preparátu po RP. Tyto faktory je nezbytné zahrnout do rozhodovacího procesu stejně jako eventuální přítomnost dalších rizikových parametrů v biopsii či po prostatektomii, samozřejmě s ohledem na biologický stav pacienta a jeho preference. Nomogramy se tak mohou stát ve zkušených rukou velmi užitečnou pomůckou.

MUDr. Milan Král

Urologická klinika LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: milan.kral@fnol.cz

Literatura

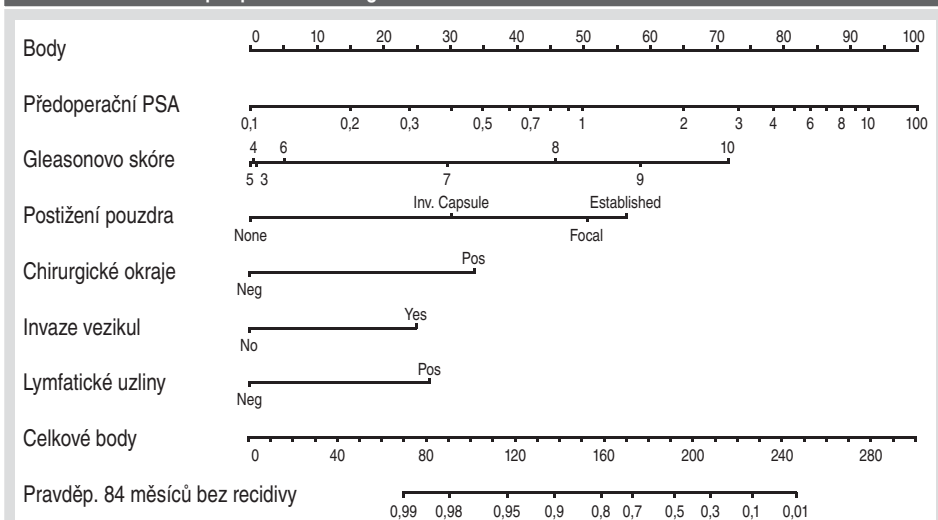
1. D' Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, Chen MH, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Richie JP. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 2002 Jul 15; 95 (2): 281–286.
2. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, Egevad LL, and The ISUP grading committee (2005a). Consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228–1242.
3. Han M, Partin AW, Zahurak M et al. Biochemical (PSA) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 517–523.
4. <http://www.mskcc.org>.
5. Chun FKH et al. Postoperative nomogram predicting the probability of biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy. In: Karakiewicz. Convenience in prostate cancer risk assessment. 2006, <http://lip.bioinfo.pl/pmid:16705126>.
6. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 1999; 17(5): 1499–1507.
7. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Cho D, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2003; 21(24): 4568–4571.

Tabulka 4. Partinovy tabulky pro karcinom stadia T1c

Klinické stadium T1c (nepalpovatelné, elevace PSA) N = 4 419

PSA (ng/ml)	Patologické stadium	Biopické Gleasonovo skóre			
		5–6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8–10
0–2,5	Ohraničené na prostatu (N = 226)	93 (91–95)	82 (76–87)	73 (64–80)	77 (65–85)
	Extraprostatická extenze (N = 19)	6 (5–8)	14 (10–18)	20 (14–28)	16 (11–24)
	Semenné vajíčky (+) (N = 1)	0 (0–1)	2 (0–5)	2 (0–5)	3 (0–8)
	Lymfatické uzliny (+) (N = 3)	0 (0–1)	2 (0–6)	4 (1–12)	3 (1–12)
2,6–4,0	Ohraničené na prostatu (N = 619)	88 (86–90)	72 (67–76)	61 (54–68)	66 (57–74)
	Extraprostatická extenze (N = 92)	11 (10–13)	23 (19–27)	33 (27–39)	26 (19–34)
	Semenné vajíčky (+) (N = 8)	1 (0–1)	4 (2–7)	5 (2–8)	7 (3–13)
	Lymfatické uzliny (+) (N = 1)	0 (0–0)	1 (0–1)	1 (0–3)	1 (0–3)
4,1–6,0	Ohraničené na prostatu (N = 1 266)	83 (81–85)	63 (59–67)	51 (45–56)	55 (46–64)
	Extraprostatická extenze (N = 297)	16 (14–17)	30 (26–33)	40 (34–45)	32 (25–40)
	Semenné vajíčky (+) (N = 37)	1 (1–1)	6 (4–8)	7 (4–10)	10 (6–15)
	Lymfatické uzliny (+) (N = 12)	0 (0–0)	2 (1–3)	3 (1–6)	3 (1–6)
6,1–10,0	Ohraničené na prostatu (N = 989)	81 (79–83)	59 (54–64)	47 (41–53)	51 (41–59)
	Extraprostatická extenze (N = 281)	18 (16–19)	32 (27–36)	42 (36–47)	34 (26–42)
	Semenné vajíčky (+) (N = 36)	1 (1–2)	8 (6–11)	8 (5–12)	12 (8–19)
	Lymfatické uzliny (+) (N = 5)	0 (0–0)	1 (1–3)	3 (1–5)	3 (1–5)
> 10,0	Ohraničené na prostatu (N = 324)	70 (66–74)	42 (37–48)	30 (25–36)	34 (26–42)
	Extraprostatická extenze (N = 165)	27 (23–30)	40 (35–45)	48 (40–55)	39 (31–48)
	Semenné vajíčky (+) (N = 25)	2 (2–3)	12 (8–16)	11 (7–17)	17 (10–25)
	Lymfatické uzliny (+) (N = 13)	1 (0–1)	6 (3–9)	10 (5–17)	9 (4–17)

Obrazek 2. Kattanův pooperační nomogram



Způsob použití: S nomogramem pracujeme vztyčováním kolmic z os údajů na osu „body“. Pravděpodobnost odečteme spuštěním kolmice z osy „celkové body“ na osu poměrného zlomku. Na ose „postižení pouzdra“ znamená „Inv. Capsule“ jeho postižení bez prorůstání, „Focal“ prorůstání pouzdem v místním rozsahu (menším než 1 zorné pole při velkém zvětšení maximálně ve 2 řezech) a „Established“ každé větší prorůstání pouzdem.

8. Karakiewicz PI. Convenience in prostate cancer risk assessment. Nomograms for doctors, September 2006, Internet – u autora.
9. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. 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(6): 1095–1100.
10. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*, 1997; 277 (18): 1445–1451.
11. Partin AW, Mangold LA et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomogram for the new millenium. *Urology*, 2001; 58: 843–848.
12. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M, Harik M, Marihart S, Marberger M, Djavan B. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol*, 2005; 174 (4 Pt 1): 1256–1260.