

Aktivní sledování karcinomu prostaty s nízkým rizikem – současný pohled

MUDr. Ladislav Mašek, MUDr. Lubomír Hyršl

Urologické oddělení Oblastní nemocnice Kladno

V léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty s nízkým rizikem se uplatňuje několik modalit. Vedle radikální prostatektomie a radioterapie se začíná stále více hovořit o možnosti aktivního sledování – active surveillance (AS) vybraných pacientů, kteří mají velmi nízké riziko progresu onemocnění. Vhodní kandidáti k aktivnímu sledování jsou pacienti se stabilní hladinou PSA pod 10 ng/ml, s GS maximálně 6 a nízkobjemovým karcinomem prostaty klinického stadia T1 až T2a. AS představuje u těchto nemocných, kde je předpoklad minimální či velmi pozvolné progresu onemocnění, alternativu k primárně kurativní radikální léčbě s cílem tuto léčbu oddálit, případně se jí zcela vyhnout. Jakkoliv lze na jedné straně z této strategie u přísně vybraných jedinců profitovat oddálením léčby se všemi jejími nežádoucími účinky, je na druhé straně pro tyto pacienty velkým rizikem podhodnocení GS v primární biopsii, které může rezultovat v pozdní načasování aktivní léčby. V článku jsou shrnuty výstupy z některých recentních studií zabývajících se AS a jejich dopad na denní praxi.

Klíčová slova: karcinom prostaty, aktivní sledování, odložená léčba.

Active surveillance for low-risk prostate cancer – current view

The therapy of localized prostate cancer consists of several modalities. Besides radical prostatectomy and radiotherapy, active surveillance (AS) of strictly selected patients with low-risk disease is discussed. Candidates for AS are patients with stable PSA level below 10 ng/mL, with GS not more than 6 and low volume carcinoma of clinical stage T1 to T2a. In these patients, where no or very slow progression is assumed, AS is a good alternative to primary radical treatment. On the other hand there is a risk of prostate biopsy undergrading, which could result in disease progression. In this review, we summarize current possibilities of this modality and its use in daily practice.

Key words: prostate cancer, active surveillance, delayed therapy.

Urolog. pro Praxi, 2010; 11(5): 262–265

Úvod

Karcinom prostaty je v celkovém měřítku druhý nejčastější solidní nádor, jehož incidence neustále roste. V České republice byla v roce 2007 incidence karcinomu prostaty 58,68/100 000 obyvatel s mortalitou 15,15/100 000. Nejvyšší incidence celosvětově je ve Švédsku a USA (180,1 resp. 168,9/100 000 obyvatel). Zatímco nejvyšší mortalita na karcinom prostaty, kolem 28/100 000 je v Norsku a Švédsku, v USA je při srovnatelné incidenci mortalita asi 16/100 000 (1). Tato čísla naznačují, že se jedná o velký problém, a to nejen medicínský, ale také socioekonomický. Data z pitevních materiálů ukazují, že karcinom prostaty byl při autopsii zjištěn zhruba u třetiny mužů ve věku kolem 60 let a u více jak 50 % mužů v sedmé dekádě, přičemž četnost nálezů jednoznačně stoupá s věkem (2). Diskrepance mezi asi 16% celoživotním rizikem diagnózy karcinomu prostaty a pouze 3% celoživotním rizikem úmrtí na karcinom prostaty vznáší otázku, zda je nutné u všech nově diagnostikovaných pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty s nízkým rizikem ihned indikovat radikální léčbu (3). Zásadním problémem zůstává přesně identifikovat nemocné, kteří budou pro vysoké

riziko progresu onemocnění z radikální léčby profitovat, a současně rozpoznat pacienty, u kterých je výrazně nízká pravděpodobnost, že karcinom ovlivní jejich délku života a u nichž by byl eventuální radikální léčebný zákrok nadbytečný (tzv. „overtreatment“).

Definice

Aktivní sledování se zásadně odlišuje od konceptu „watchful waiting“, který ve své podstatě představuje vyčkávání s terapií (androgenní deprivací či lokální paliativní léčbou) do doby objevení se symptomů z lokální progresu či metastatického onemocnění a uplatňuje se hlavně u starších nemocných, často s dalšími komorbiditami. Naproti tomu AS představuje alternativu k primárně kurativní radikální léčbě u přísně vymezené skupiny

pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty s nízkým rizikem, u kterých je předpoklad žádné či velmi pozvolné progresu onemocnění s cílem oddálit definitivní radikální léčbu, popř. se této léčbě zcela vyhnout. V souvislosti s již zmiňovanými pitevními a histologickými nálezy v preparátech po radikálních prostatektomiích se vymezil pojem tzv. klinicky nesignifikančního karcinomu prostaty. V současnosti se za nesignifikanční karcinom prostaty považuje nádor o objemu nižším než 0,2 cm³, klinického stadia T1 až T2a s maximálně 2 pozitivními bioptickými válečky a méně než 50 % zachyceného karcinomu v každém z nich, s PSAD ≤ 0,15 ng/ml a PSA < 10 ng/ml, s GS ≤ 6, bez přítomnosti Gleasonova gradu 4 či 5. U pacientů s takovou charakteristikou karcinomu můžeme uvažovat o možnosti AS.

Tabulka 1. Nejčastější kritéria pro zahájení aktivního sledování

Gleasonovo skóre	≤ 6 (nesmí být přítomen Gleason grade 4 a 5)
PSA	≤ 10 ng/ml
% pozitivních vzorků v punkční biopsii	≤ 33 %
% postižení jednotlivého válečku	≤ 50 %
dynamika PSA	stabilní
PSA – prostatický specifický antigen	

Tabulka 2. Studie zabývající se aktivním sledováním karcinomu prostaty

Hlavní autor	Vstupní kritéria	Kritéria pro začátek léčby	Věk (medián)	Aktivní léčba	Délka sledování v měsících (medián)	DSS (%)	Riziko metastáz (%)	Výsledky odložené léčby
Prospektivní nerandomizované studie								
Carter 2007	T1c–T2a, GS ≤ 6 PSAD < 0,15 ≤ 2 pozit. vzorky ≤ 50 % pozitivních vzorků	GS ≥ 7, > 2 pozitivní vzorky, > 50 % postižení vzorků	65,7	103 (25 %)	41	100	NA	ve 20 % pokroč. stadium (> T3a), pozitivní okraje GS ≥ 7 (4+3)
Dall-Era 2008	T1–2, GS < 6, PSA < 10 ng/ml, < 33 % pozitivních vzorků	GS ≥ 7, progresse PSA, zvětšení objemu tumoru	63,4	78 (24 %)	43	100	0	biochemické selhání po RRP v 1,3 %
Klotz 2008	T1c–T2a, GS ≤ 6, PSA ≤ 10 ng/ml	PSADT < 3 roky, PSA > 10 ng/ml, PSAV > 2 ng/ml/rok	70	101 (34 %)	72	99	NA	histol. nález po RRP: ≥ T3a ve 41 %, pN+ ve 3 %
van As 2008	T1–T2a, GS ≤ 3 + 4, PSA < 15 ng/ml, ≤ 50 % pozitivních vzorků	GS ≥ 4 + 3, PSAV > 1 ng/ml/rok, > 50 % pozitivních vzorků	67	65 (20 %)	22	100	0	biochemické selhání po RRP v 5 %
Retrospektivní zhodnocení multicentrických nerandomizovaných studií								
van den Bergh 2008	T1c–T2, GS ≤ 6, PSA ≤ 10 ng/ml, PSAD < 0,2 ng/ml/cm ³ , ≤ 2 pozitivní vzorky	PSADT < 3 roky	66,3	182 (32 %)	47	100	0,3	biochemické selhání po RRP v 7,7 %
Eggene 2009	věk < 75 let, očekávaná doba přežití > 10 let, T1–T2a, PSA ≤ 10, < 3 pozitivní vzorky, GS ≤ 6	progrese PSA, gradingu, nebo objemu tumoru, změna v DRE, přání pacienta	64	43 (16 %)	29	100	0,8	biochemické selhání po RRP v 9 %
GS – Gleasonovo skóre; RRP = radikální retropubická prostatektomie; PSA – prostatický specifický antigen; PSADT – PSA doubling time – zdvojnásobovací čas PSA; DRE – digitální rektální vyšetření; PSAD – denzita PSA; PSAV – velocita PSA; DSS – disease specific survival – onemocnění specifické přežívání; NA – not available – není k dispozici								

Klinické studie

Dostupné studie zabývající se AS jsou poměrně heterogenní skupinou lišící se vzájemně vstupními kritérii, věkem či celkovým zdravotním stavem pacientů, GS, absolutní hodnotou i kinetikou PSA, frekvencí kontrol a kritérii pro zahájení léčebné intervence, což činí jejich vzájemné porovnání velice obtížné, ne-li nemožné. Recentní data z multicentrických studií ukazují, že u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty nízkého rizika s GS 6 a méně je 15 let po radikální prostatektomii nádorově specifická úmrtnost kolem 1 % (4). Horní hranice GS 6 se zdá být velice důležitou. Studie Thaxtona (5), kde byli do skupiny AS zařazováni i pacienti s GS 7 ukazuje, že GS více jak 6 je nejsilnější predikátor biochemické progresse a tudíž je nutné striktně limitovat pacienty vhodné pro AS hranicí GS maximálně 6. Zásadní roli při stratifikaci pacientů hraje přesná klasifikace nádorové diferenciaci (GS) a klinického stadia. Berglund s kolektivem popisuje u biopsií provedených 3 měsíce po diagnostické biopsii zvýšení GS či zhoršení klinického stadia u 27 % pacientů (65). Sheridan ve své práci udává 19 % progresi v nálezech z opakované biopsie prostaty u aktivně sledovaných pacientů

(7). U obou studií se jednalo o časně rebiopsie ve velmi krátkém časovém úseku, což více než na skutečnou progresi poukazuje spíše na understaging původních nálezů. Proto u pacientů, kde uvažujeme o AS, se ukazuje časně provedení rebiopsie po stanovení diagnózy jako faktor, který může zpřesnit vyhodnocení skutečného GS a stadia onemocnění, což přispívá k lepší selekci vhodných pacientů a zlepšení dlouhodobých výsledků u pacientů na AS. Další studie, která poukazuje na výraznou možnost podhodnocení GS v biopsii je práce Mufarrije. V definitivní histologii po radikální prostatektomii u pacientů, kteří splňovali kritéria pro AS, došlo ke zhoršení gradingu na GS ≥ 7 u více jak 46 % pacientů. Ve 13 % případů byl dokonce zastižen Gleason grade 4 či 5 (8).

V prospektivní randomizované skandinávské studii Bill-Axelson porovnává výsledky pacientů po radikální prostatektomii a pečlivě sledovaných pacientů. Pacienti ve studii měli PSA < 50 ng/ml, stadium T1–T2, dobře až středně diferencované tumory s očekávanou dobou přežití více jak 10 let, přičemž více jak 50 % pacientů mělo hodnoty PSA přes 10 ng/ml a téměř tři čtvrtiny měli palpovatelný tumor. S mediánem sle-

dování 12 let zemřelo na karcinom prostaty 13 % pacientů po radikální prostatektomii oproti 18 % pouze sledovaných pacientů s relativním rizikem 0,65 (9). Roemeling s kolektivem ve skupině 278 mužů s detekovaným karcinomem prostaty v rámci studie ERSPC (European Randomized study of Screening for Prostate Cancer) udává, že 30 % mužů podstoupilo odloženou radikální léčbu s mediánem sledování 40 měsíců. U žádného z mužů ve skupině s aktivním sledováním nebyly přítomny vzdálené metastázy a žádný ani nezemřel na karcinom prostaty s mediánem sledování 82 měsíců od stanovení diagnózy (10). Klotz v jedné z největších publikovaných sérií s délkou sledování 8 let udává celkové přežití pacientů 85 % s tím, že nádorově specifická mortalita byla méně než 1 % (11). Hardie s kolektivem popisuje 80 % mužů zůstávajících na AS při střední době sledování 42 měsíců. Neudává žádné úmrtí na karcinom prostaty, žádné metastatické onemocnění a 6 % úmrtí z jiných příčin. Přibližně 73 % mužů mělo PSA < 10 ng/ml a přes 90 % mělo GS ≤ 6. Průměrná hodnota PSA doubling time (PSADT) byla ve skupině AS 12 let (12). Přehled klinických studií zabývajících se aktivním sledováním ukazuje tabulka 2.

Tabulka 3. Doporučené schéma aktivního sledování pacientů

PSA	každé 3–4 měsíce
DRE	každých 3–6 měsíců
Biopsie prostaty	po jednom roce a následně á 1–2 roky nebo při progresi PSA či zhoršení nálezu při DRE
TRUS	každých 9–12 měsíců*

PSA – prostatický specifický antigen; DRE – digitální rektální vyšetření; TRUS – transrektální ultrasonografie; *v některých studiích nebyl prokázán benefit zobrazovacích metod

Jakkoliv nesourodé jsou skupiny pacientů v jednotlivých studiích zabývajících se AS, lze na jejich základě učinit několik závěrů. Za prvé, pouze velmi malé procento pacientů na AS vykazuje progresi onemocnění s rizikem vzdálených metastáz < 1 % do 8 let od stanovení diagnózy (13). Za druhé, dobře informovaní pacienti s karcinomem prostaty s nízkým rizikem (klinické stadium ≤ T2a, GS ≤ 6 bez gradu 4 či 5 a PSA < 10 ng/ml), kteří se rozhodnou pro aktivní sledování mají 8 let od stanovení diagnózy riziko úmrtí na karcinom kolem 1 % (14). Za třetí, sledovaní pacienti, kteří podstoupí do 2 let od stanovení diagnózy radikální léčbu, ať už pro progresi onemocnění či z vlastního rozhodnutí, nemají horší prognózu či patologické nálezy oproti pacientům podstoupivším radikální prostatektomii okamžitě po zjištění diagnózy (15). Je nutno vzít v úvahu, že vzhledem k přirozeně dlouhému průběhu tohoto onemocnění je délka sledování ve všech dosud publikovaných studiích relativně krátká. Bez dalších výsledků z dlouhodobějších sledování musí být zatím uveřejněná data hodnocena s velkou opatrností.

Schéma sledování

Včasné a správné identifikování známek progresi onemocnění je při taktice aktivního sledování zcela klíčové k poskytnutí odpovídající léčby v době, kdy je onemocnění ještě stále léčitelné. V jednotlivých studiích se mezi sebou liší jak schémata sledování pacientů, tak kritéria, která vedou k zahájení samotné léčby. Carter (16) popisuje pravidelné kontroly s náběry PSA a klinickým vyšetřením včetně digitálního rektálního vyšetření (DRE) po 6 měsících s punkční rebiopsií prostaty v ročních intervalech. V jiných studiích se udávají první dva roky AS intervaly sledování PSA každé 3 měsíce s opakovanou biopsií prostaty po roce sledování. Rozpětí doporučovaných termínů kontrol v rámci AS shrnuje tabulka 3.

Kritéria pro zahájení oddálené léčby

Nejčastějšími důvody k zahájení léčby při AS jsou zhoršení GS v rebiopsii, zhoršení nálezu při DRE, zvyšující se PSA či samotné rozhodnutí pacienta. Co se týče histologických nálezů v re-

biopsii, vede k zahájení léčby zhoršení gradingu či vyšší počet pozitivních vzorků v rebiopsii. V rámci biochemického monitorování nesledujeme pouze absolutní hodnotu PSA, ale i PSA doubling time a PSA velocitu. Retrospektivní analýza 88 mužů v protokolu aktivního sledování ukázala, že pozitivní nález v první rebiopsii predikuje progresi onemocnění. Zatímco k progresi došlo pouze u 11 % mužů s negativní první rebiopsií, ve skupině s pozitivním nálezem v rebiopsii došlo k progresi až ve 40 % případů (17). V kanadské studii jsou popisována jako kritéria progresi onemocnění zhoršení GS v rebiopsii na 4 + 3 či PSADT menší než 3 roky. Zatímco na základě zhoršení GS byla zahájena léčba pouze u 4 %, hlavním z důvodů započetí léčby byl PSA doubling time, kde byla léčba zahájena u 21 % mužů s PSADT < 3 roky (9). Stephenson popisuje, že PSADT < 2 roky koreluje se zhoršením lokálního nálezu při rektálním vyšetření. To, že hlavním důvodem k započetí terapie byla progresi PSA ukazují i data ze studie CaPSURE (18). Zeitman udává progresi PSA jako jediný důvod k intervenci dokonce u 71 % aktivně sledovaných mužů, u kterých byla zahájena léčba (19). Naproti tomu ve skupině více jak 500 aktivně sledovaných mužů v Univerzitě v San Franciscu bylo hlavním důvodem k zahájení léčby zhoršení Gleasonova skóre v rebiopsii, a to u 38 % pacientů. Celkem došlo k zahájení léčby po 3 letech od začátku sledování u 24 % mužů ve skupině.

Absolutní hodnotu PSA i jeho kinetiku ovšem nelze přeceňovat. Některé studie ukazují, že na základě vstupního PSA či PSA velocity nelze bezpečně určit pacienty, kteří budou v budoucnu progredovat. Velkou roli v zahájení léčby hraje i rozhodnutí pacienta. AS vyžaduje od dobře informovaného pacienta pochopení celého problému a jeho úzkou spolupráci. Celkem 2 roky na aktivním sledování zůstává až 90 % pacientů, zatímco 5 let od zahájení diagnózy zůstává v režimu AS asi 75 % pacientů (20). Úzkost či strach z progresi onemocnění vede k zahájení radikální léčby u více jak 10 % pacientů.

Závěr

Aktivní sledování s možností oddálené léčby se ukazuje být schůdnou alternativou okamži-

té terapeutické intervence u přísně vybraných pacientů s nízkorizikovým karcinomem prostaty. Očekávaná data z velkých randomizovaných studií jako START, ProtecT či PIVOT by měla potvrdit či upřesnit kritéria výběru vhodných pacientů, schémata sledování a indikátory zahájení oddálené léčby. Ačkoliv tyto výsledky budou k dispozici až za několik let, můžeme na základě současných poznatků shrnout základní doporučení ohledně AS. Vhodní kandidáti na aktivní sledování by měli mít nízkou a stabilní hladinu PSA (pod 10 ng/ml), GS ne více jak 6, klinické stadium T1 až T2a a nízkooobjemový karcinom (méně než 0,2 cm³) ve validní biopsii (12 a více vzorků). Sledování by mělo zahrnovat klinické vyšetření včetně DRE a odběry PSA každé 3 až 4 měsíce a opakování punkční biopsie prostaty 12 měsíců od stanovení diagnózy nebo při zhoršení nálezu per rektum či progresi PSA. Doporučení dalších rebiopsií se dle protokolů různých studií liší, většinou jsou v rozmezí 12–48 měsíců. Léčba se obvykle zahajuje při zhoršení histologického nálezu, při nárůstu PSA s doubling time méně než 3 roky nebo na přání pacienta. Přestože významný počet mužů vyžaduje vzhledem k charakteristice onemocnění okamžitou radikální léčbu, nabízí aktivní sledování pro vybranou skupinu jedinců oddálení léčby se všemi jejími nežádoucími účinky do průkazu progresi onemocnění. Jakkoliv jsou dostupné výsledky aktivního sledování a odložené léčby slibné, další studie a delší doba sledování jsou k dalšímu vyhodnocení a upřesnění této modality zcela nezbytné.

Seznam použitých zkratk

- AS – aktivní sledování (active surveillance)
- PSA – prostatický specifický antigen
- PSADT – čas do zdvojení PSA – PSA doubling time
- PSAV – PSA velocita
- GS – Gleasonovo skóre
- DRE – digitální rektální vyšetření – digital rectal examination
- ERSPC – European Randomized study of Screening for Prostate cancer
- START – Standard Treatment Against Restricted Treatment
- ProtecT – Prostate testing for cancer and Treatment
- PIVOT – Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial

Literatura

1. Databáze Globocan 2002. Dostupná na WWW: <http://www-dep.iarc.fr/>.

2. Yin M, Bastacky S, Chandran U, et al. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: A study of healthy organ donors. *J Urol* 2008; 179: 892–895.
3. Ries LA, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005. Dostupná na WWW: <http://seer.cancer.gov/csr/1975–2005/>.
4. Stephenson AJ, Klein EA, Kattan MW, et al. Predicting the long-term risk of prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009; 27(15S): 236 s.
5. Thaxton CS, Loeb S, Roehl KA, Kan D, Catalona WJ. Treatment outcomes of radical prostatectomy in potential candidates for 3 published active surveillance protocols. *Urology*. 2010; 75(2): 414–418. Roub 2008 Dec 5.
6. Berglund RK, Masterson RA, Vora KC, et al. Pathological upgrading and upstaging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008; 180: 1964–1968.
7. Sheridan TB, Carter BH, Wang W, et al. Change in prostate cancer grade over time in men followed expectantly for stage T1c disease. *J Urol* 2008; 179: 901–905.
8. Mufarrij P, Sankin A, Godoy G, Lepor H. Pathologic Outcomes of Candidates for Active Surveillance Undergoing Radical Prostatectomy. *Urology*. 2010 May 20. (Epub ahead of print).
9. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: The Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1154–1164.
10. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in 3 subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol* 2007; 51: 1244–1250; discussion, 1251.
11. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2006; 24: 46–50.
12. Hardie C, Parker C, Norman A, et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int*. 2005; 95: 956–996.
13. Van den Bergh RCN, Roemling S, Roobol MJ, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009; 55: 1–8.
14. Klotz L. Active Surveillance for favorable risk prostate cancer: What are the results, and how safe is it? *Semin in Rad Oncol* 2008; 18: 2–6.
15. Freedland SJ, Kane CJ, Amling, et al. Delay of radical prostatectomy and the risk of biochemical progression in men with low risk prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 1298–1302.
16. Carter HB, Walsh PC, Landis P, Epstein JI. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol* 2002; 167: 1231–1234.
17. Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler T, Scardino PT. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004; 171: 1520–1524.
18. Meng MV, Elkin EP, Harlan SR, Mehta SS, Lubeck DP, Carroll PR. Predictors of treatment after initial surveillance in men with prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol* 2003; 170(6 pt 1): 2279–2283.
19. Zietman AL, Thakral H, Wilson L, Schellhammer P. Conservative management of prostate cancer in the prostate specific antigen era: the incidence and time course of subsequent therapy. *J Urol* 2001; 166: 1702–1706.
20. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2009; 181: 1635–1641.

Článek přijat redakcí: 19. 5. 2010
Článek přijat k publikaci: 24. 6. 2010

MUDr. Ladislav Mašek

Urologické oddělení
Oblastní nemocnice Kladno
Vančurova 1348, 272 04 Kladno
masekl@centrum.cz

