

Včasný záchyt karcinómu prostaty – úloha všeobecného lekára

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Bratislava

Je pravdepodobné, že karcinóm prostaty (KP) sa stane čoskoro najčastejšou príčinou úmrtia na rakovinu u mužov. V článku je podaný stručný prehľad rizikových faktorov, diagnostiky, skríningu a možností prevencie KP pre potreby najmä všeobecných lekárov, s cieľom skorej diagnostiky tohto ochorenia. Vek je najvýznamnejším rizikovým faktorom KP, ale rasa, rodinná anamnéza, obezita majú určitý vplyv na vznik KP. V súčasnosti sa väčšina prípadov KP diagnostikuje na základe zvýšených hodnôt prostatického špecifického antigénu (PSA) v sére. V iniciálnej fáze býva KP asymptomatický alebo sú prítomné poruchy močenia. Pokročilé ochorenie sa môže prejaviť výraznejšími príznakmi obštrukcie na úrovni hrdla močového mechúra. Kostné metastázy sú príčinou skeletálnych bolestí a vzniku kostných fraktúr. Prognóza všetkých pacientov s KP závisí od viacerých faktorov, ale mimoriadne významná je včasná diagnostika nádoru. Dostatočné vedomosti všeobecných lekárov o KP napomáhajú zachytiť toto ochorenie vo fáze, keď je možné úplne vyliečenie postihnutých jedincov. **Kľúčová je úzka spolupráca všeobecných lekárov s urológmi.**

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, rizikové faktory, včasná diagnostika, prevencia

Early capture of prostate cancer – the role of general practitioner

It is likely that prostate cancer (PC) will soon become the leading cause of cancer death in men. This article summarizes a brief overview of risk factors, diagnostics, screening and prevention of PC for the needs of general practitioners for the early diagnosis of this disease. Age is the most important risk factor in PC, but race, family history, obesity have some influence on the development of PC. Currently, most cases of PC are diagnosed based on elevated prostate specific antigen (PSA) serum levels. In the initial phase, PC is asymptomatic or urinary disorders are present. Advanced disease may be manifested by more significant signs of obstruction at the level of the bladder neck. Bone metastases cause skeletal pains and developing bone fractures. The prognosis of all patients with PC depends on several factors, but early diagnosis of tumor disease is especially important. Sufficient knowledge of general practitioners helps capture this disease at a stage when it is possible to completely cure the affected individuals. The key is the close cooperation of general practitioners with urologists.

Key words: prostate cancer, risk factors, early diagnosis, prevention

Via pract., 2018;15(4):203-208

Úvod

Karcinóm prostaty (KP) je v súčasnosti považovaný za jeden z hlavných medicínskych problémov mužskej populácie.

Existujú pomerne veľké regionálne rozdiely vo výskyte KP. Medzi krajiny s vysokým rizikom vzniku KP patria: USA, Austrália, Nový Zéland, krajiny západnej a severnej Európy (1). Na Slovensku sa zaznamenáva signifikantný nárast incidencie ochorenia (z hodnôt 14,5/100 000 v roku 1980 na 54,9/100 000 v roku 2010), v posledných rokoch až o 6,7 % medziročne. Mortalita vykazuje pomalší vzostupný trend, z hodnôt 9,4/100 000 v roku 1980 na 13,6/100 000 zaznamenaných v roku 2010, pričom v posledných rokoch sa eviduje stabilizácia až mierny pokles hodnôt mortality. Tieto fakty prispievajú k tomu, že **KP sa stáva najviac prevalentným zhubným nádorom u slovenských mužov** (2). Všeobecný lekár, ktorý prichádza ako prvý do styku s pa-

cientom, by mal mať aspoň základné vedomosti o tomto ochorení, pretože včasná diagnostika KP dáva postihnutému mužovi veľkú šancu na kuratívnu terapiu s dobrou prognózou (1, 3).

Rizikové faktory

Rizikové faktory KP možno rozdeliť na tzv. **nepozmeniteľné** (vyšší vek, genetické faktory, etnické a geografické vplyvy) a na tzv. **pozmeniteľné** (hormonálne faktory, výživa, hmotnosť, fyzická aktivita, fajčenie, infekcie močového traktu, vonkajšie expozície, sexuálna aktivita, vazektómia a pod.) (1, 4). V čase diagnózy KP má 80 % mužov viac ako 65 rokov, 56 % je starších ako 70 rokov a iba 1 % mužov je mladších ako 50 rokov (1). Priemerný odhadovaný vek jedincov diagnostikovaných na Slovensku za rok 2010 bol 77,7 roka (2). Malá subpopulácia (okolo 9 až 10 %) mužov má skutočný vrodený (hereditár-

ny) KP, ktorý je definovaný buď ako postihnutie troch a viac príbuzných, alebo najmenej dvaja príbuzní mali KP zistený v skoršom veku (< 55 rokov) (tabuľka 1) (3). Pacienti s vrodeným KP sa identifikujú skôr (o 6 – 7 rokov) v porovnaní so spontánnymi (sporadickými) prípadmi rakoviny prostaty (od ktorých sa však inak neodlišujú) (1, 3, 4). **U černošskej rasy žijúcej v USA bol potvrdený nielen vyšší výskyt KP, ale aj viac agresívnejších foriem tohto ochorenia.** Incidencia KP u mužov vystahovaných z „nízkorizikových“ (juhovýchodná Ázia) do „vysokorizikových“ (USA, severná Európa) oblastí sa zvyšuje po dvoch generáciách na rovnako vysokú úroveň, aká je v oblasti, do ktorej sa presťahovali. To môže poukazovať na vplyv externého prostredia (diéta, strava, klimatické podmienky a pod.) (1, 3, 4). Už dlhšie obdobie **sa hľadá súvis medzi KP a hladinou pohlavných hormónov** (najmä

testosterónom a dihydrotestosterónom), obezitou, „západným“ štýlom stravovania (t. j. veľa živočišneho tuku, proteínov a mäsa a málo rastlinných potravín), nízkou expozíciou slnečnému žiareniu (a z toho vyplývajúcej nízkej hladiny vitamínu D) a ďalšími faktormi okolitého životného prostredia (1, 3). Exogénne faktory majú zrejme vplyv na progresiu z tzv. latentného do klinického štádia KP, ale presné závery na potvrdenie tohto tvrdenia ešte chýbajú. **Fajčenie** mierne zvyšuje riziko KP – u silných fajčiarov je riziko približne dvakrát vyššie ako u nefajčiarov (1, 3, 4). Jednoznačný súvis medzi **metabolickým syndrómom** (diabetes mellitus, obezita, hypertenzia, dyslipidémia) a rizikom vzniku KP nebol zatiaľ komplexne potvrdený. Ale u obeznych mužov (s obvodom pásu > 102 cm) bol zaznamenaný zvýšený (o 56 %) výskyt KP a niektoré práce poukazujú aj na zvýšený (o 15 %) výskyt KP pri prítomnej hypertenzii (1, 3, 5). Mechanizmus, ktorým by obezita mohla zvyšovať pravdepodobnosť úmrtia na KP, nie je známy, zrejme je to v dôsledku aktivácie IGF (insuline like growth factor) (1, 3, 6).

Klinický obraz a diagnostika

Z praktického hľadiska rozlišujeme viaceré štádia KP: **lokalizovaný KP** je stav, pri ktorom je ochorenie obmedzené len na prostatickú žľazu; **lokálne pokročilý KP** znamená, že karcinóm presiahol hranice (kapsulu) prostaty, ale ešte neprišlo k vzdialenejšiemu rozšíreniu choroby; **metastatický (diseminovaný) KP** charakterizuje rozsev do lymfatických uzlín, kostí, prípadne iných orgánov tela. Základnými výšetreniami v diagnostike KP sú anamnéza, fyzikálne vyšetrenie (vrátane digitálneho rektálneho vyšetrenia – DRV), stanovenie krvnej hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) a biopsia prostaty (1, 3, 4, 7).

Klinický obraz KP závisí od rozsahu ochorenia (tabuľka 2) (3). Vo včasnom štádiu je KP väčšinou asymptomatický, pretože sa vyvíja najmä v periférnej zóne prostaty, ktorá je vzdialená od močovej rúry. Prítomnú dyzúriu (ťažkosti pri močení – tzv. príznaky dolných močových ciest) má približne 50 % mužov vo veku nad 50 rokov a spôsobuje ju obvykle benígna hyperplázia prostaty (BHP),

Tabuľka 1. Riziko vzniku karcinómu prostaty u mužov s pozitívnou rodinnou anamnézou (3)

Príbuzní postihnutí KP	Riziko (násobne zvýšené)
jeden príbuzný v prvej línii	2,5x
viac ako jeden príbuzný v prvej línii	4,6x
otec	2,5x
brat	3,4x
vek ≤ 65 rokov pri diagnóze KP	4,3x
vek ≥ 65 rokov pri diagnóze KP	2,4x
KP – karcinóm prostaty	

prípadne KP alebo koincidencia oboch ochorení. Z mikčných príznakov bývajú najčastejšie prítomné: časté močenie cez deň (polakizúria) a v noci (noktúria), tenký a prerušovaný prúd moču, predĺžené močenie, potreba tlačiť pri mikcii, pocit neúplného vyprázdnenia mechúra, akútna retencia moču, nutkanie (urgencia) na mikciu a urgentné močenie, bolesti a pálenie pri močení a pod. Medzi pokročilejšie príznaky KP patria symptómy spôsobené lokálnym prerastaním nádoru do okolitých tkanív: prítomnosť krvi v moči (hematúria) alebo v semennej tekutine (hemospermia), bolesť na perineu alebo v suprapubickej oblasti, erektilná dysfunkcia, inkontinencia moču, alebo ide o príznaky spôsobené vzdialenými metastázami: bolesti kostí (najmä v oblasti chrbtice, panvy, rebier a stehien), kompresie miechy s následnou paraplégiou, patologické fraktúry, anémia, úbytok hmotnosti, renálna insuficiencia z obštrukcie ústí močovodov karcinómom alebo zo stlačenia ureterov lymfatickými uzlinami (LU), lymfedém dolných končatín pri metastázach v LU a iné (tabuľka 2) (1, 3, 4, 7, 8). Pre mužov starších ako 50 rokov platí: pri bolestiach v krížoch je potrebné urobiť DRV a vylúčiť prítomnosť KP vyšetrením PSA.

Štandardné fyzikálne vyšetrenie pri podozrení na KP zahŕňa aspekciu a palpáciu prednej brušnej steny v suprapubickej oblasti na zistenie prípadnej distenzie močového mechúra, palpáciu inguinálnych a supraklavikulárnych LU, vyšetrenie dolných končatín na zistenie opuchov (obrázok 1). DRV je jedným zo základných postupov v diagnostike KP. Podozrenie na karcinóm vyvolá každý hmatateľný tvrdý uzol v prostate. V pokročilejších štádiách je palpačný nález

Obrázok 1. Viditeľný a palpovateľný močový mechúr v podbruší u 74-ročného muža s karcinómom prostaty a retenciou moču



úplne jednoznačný – prostata je tvrdej konzistencie, jej povrch je nerovný, asymetrický, nie je ohraničená od okolia a môže byť pevne fixovaná. DRV je však vyšetrenie v značnej miere subjektívne. Nesprávne pozitívne DRV môže byť pri granulomatóznej prostatitíde, konkrétne v predstojnej žľaze, pri fibróznej forme BHP atď. Naopak, nesprávne negatívne DRV môže byť pri karcinómoch, ktoré majú normálnu konzistenciu, alebo pri centrálnej (per rektum nehmatateľnej) lokalizácii KP, prípadne pri koincidencii veľkej BHP s ložiskom menšieho karcinómu. Každý suspektný palpačný nález na prostate je indikáciou na urologické vyšetrenie a na biopsiu prostaty bez ohľadu na sérovú hodnotu PSA (1, 3, 4, 7, 8). Schému DRV ukazuje obrázok 2.

PSA je glykoproteín, ktorý produkujú bunky prostaty a ktorý sa dostáva vo zvýšenej miere do krvného systému aj v dôsledku narušenej bariéry medzi lúmenom žliazok prostaty a kapilármi pri KP. Pri PSA platí, že čím vyššia je jeho absolútna hodnota, tým väčšia je pravdepodobnosť prítomnosti KP (tabuľka 3) (3, 4). Hodnoty PSA v sére však môžu byť zvýšené aj pri BHP, prostatitíde, infarkte prostaty, masáži prostaty, biopsii prostaty, po ejakulácii a po transuretrálnych výkonoch. PSA nie je teda špecifický marker pre KP, ale špecifický pre prostatické tkanivo. PSA existuje vo viacerých formách, zistenie ktorých je tiež dôležité na stanovenie diagnózy a určenie pro-

Tabuľka 2. Klinický obraz a príznaky karcinómu prostaty (3)

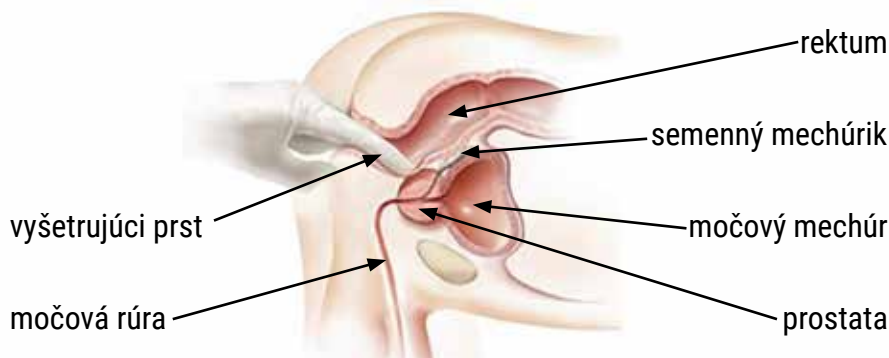
Lokalizovaný* KP	Lokálne pokročilý** KP	Metastatický*** KP
<ul style="list-style-type: none"> - asymptomatický - zvýšené PSA v sére - ťažkosti pri močení (slabý prúd moču, oneskorený štart močenia, močenie na dvakrát, časté močenie cez deň a v noci, nutkanie na močenie a pod.) - ... 	<ul style="list-style-type: none"> - hematúria - ťažkosti pri močení - perineálna a suprapubická bolesť - erektilná dysfunkcia - inkontinencia moču - bolesti v bedrách alebo anúria (v dôsledku obštrukcie močovodov) - príznaky RI - hemospermia - rektálne príznaky (vrátane tenezmov) - ... 	<ul style="list-style-type: none"> - kostná bolesť - paraplégia (v dôsledku kompresie miechy) - zväčšenie LU - bolesti v bedrách alebo anúria (v dôsledku obštrukcie močovodov) - letargia/apatia (v dôsledku anémie alebo urémie) - strata hmotnosti/kachexia - krvácanie do kože/čriev - ...

*nádor lokalizovaný na prostatickú žľazu

**nádor presahuje hranice (kapsulu) orgánu a infiltruje okolité tkanivá

***rozšírený do lymfatických uzlín, kostí a vnútorných orgánov (najmä do pečene)

KP – karcinóm prostaty, PSA – prostatický špecifický antigén, RI – renálna insuficiencia, LU – lymfatické uzliny

Obrázok 2. Schéma digitálneho rektálneho vyšetrenia prostaty**Tabuľka 3.** Referenčné sérové hodnoty („normálne rozpätie“) prostatického špecifického antigénu pre jednotlivé vekové skupiny podľa rasy (3, 4)

Vekové rozpätie (roky)	Hodnoty PSA (ng/ml)		
	belosi	černosi	Japonci
40 – 49	0,0 – 2,5	0,0 – 2,0	0,0 – 2,0
50 – 59	0,0 – 3,5	0,0 – 4,0	0,0 – 3,0
60 – 69	0,0 – 4,5	0,0 – 4,5	0,0 – 4,0
70 – 79	0,0 – 6,0	0,0 – 5,5	0,0 – 5,0

PSA – prostatický špecifický antigén

gnózy u mužov s KP. Ďalšie potenciálne markery (PCA3, molekulové formy PSA a pod.) potrebujú ešte čas na potvrdenie jednoznačnej užitočnosti v bežnej klinickej praxi (1, 3, 4, 7, 8).

Na potvrdenie prítomnosti KP je jednoznačne potrebný **histologický dôkaz prítomnosti KP**. Transrektálnu biopsiu prostaty pod ultrazvukovou kontrolou pomocou bioptickéj pištole robí urológ väčšinou v lokálnej anestézii (obrázok 3). Komplikácie (prechodná hematúria, proktorágia, infekcia) biopsie sú obvykle nezávažné a morbidita výkonu je nízka (1, 3, 4, 7, 8).

Na hodnotenie rozsahu KP sa používajú nasledovné postupy: DRV

na určenie lokálneho rozsahu ochorenia, vyšetrenie PSA, histopatologické parametre a zobrazovacie techniky: transrektálna ultrasonografia (TRUS), výpočtová tomografia (CT – computed tomography), magnetická rezonancia (MRI – magnetic resonance imaging), rádionuklidová scintigrafia skeletu, pozitronová emisná tomografia (PET) (1, 3, 4, 7, 8). V zásade treba odlišiť ochorenie lokalizované na prostatu, ochorenie lokálne pokročilé a ochorenie diseminované do LU, kostí a iných vzdialených orgánov, čo je úlohou pre urológa v spolupráci s inými medicínskymi špecialistami (rádiológom, patológom atď.).

Obrázok 3. Schéma biopsie prostaty pod kontrolou transrektálnej ultrasonografie

Diferenciálna diagnostika

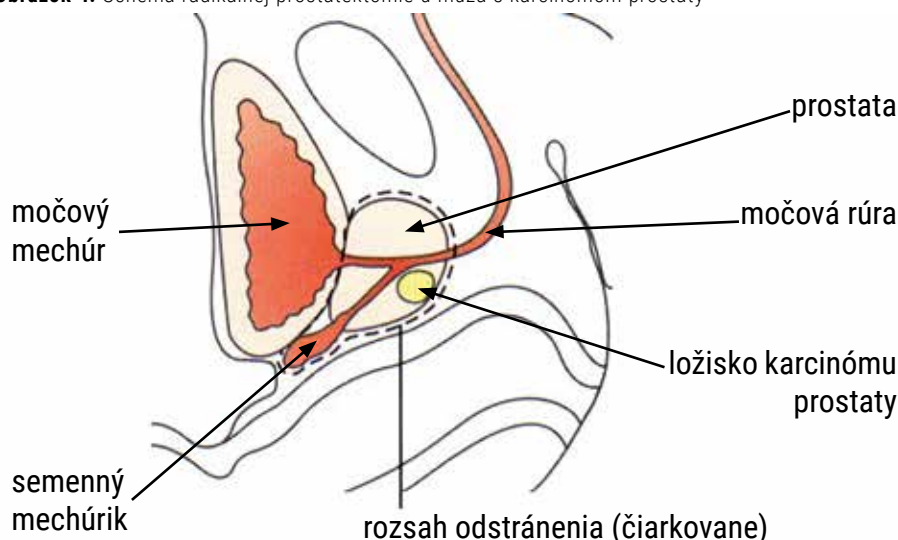
Pri diferenciálnej diagnostike je vždy je potrebné myslieť najmä na: BHP, ktorá býva častokrát spolu prítomná s KP, ďalej prostatolitiázu, prostatitídu (najmä granulomatóznú), abnormality semenných mechúrikov alebo ejakulačných kanálikov, polyp/nádor konečníka a iné. Sérová hladina PSA teda môže byť (okrem KP) zvýšená aj pri: BHP, prostatitíde, infekcii močových ciest, traume prostaty alebo oblasti perinea, po nedávnej ejakulácii, po intenzívnom bicyklovaní (1, 3, 4, 7, 8).

Zásady liečby

Spôsob liečby závisí od viacerých faktorov, ale **predovšetkým od štádia rakoviny prostaty**. V prípade zistenia KP v začiatočnom štádiu (t. j. zhubný nádor je prítomný len v prostatickej žľaze) je možné postihnuteho muža úplne (!) vyliečiť radikálnym odstránením celej prostaty (otvorenou operáciou, laparoskopicky, prípadne roboticky) (obrázok 4 a 5). Medzi kuratívne spôsoby terapie KP sa ráta aj liečba žiarením (externá aktinoterapia, prípadne brachyterapia). V pokročilejších štádiách sa využíva hormonálna liečba, prípadne iná moderná farmakoterapia. Liečba KP je plne v rukách urológa, ktorý ale musí rešpektovať a využívať intenzívnu medziodborovú spoluprácu s rádiológom, onkológom a ďalšími (1, 3, 4, 7, 8, 9, 10).

Prevenia

Prevenia KP úzko súvisí so stavom súčasného poznania vzniku a vývoja rakovinového bujnenia všeobecne a aj špeciálne s ohľadom na rakovinu prostaty. Aj keď je KP **takmer ideálnym**

Obrázok 4. Schéma radikálnej prostatektómie u muža s karcinómom prostaty

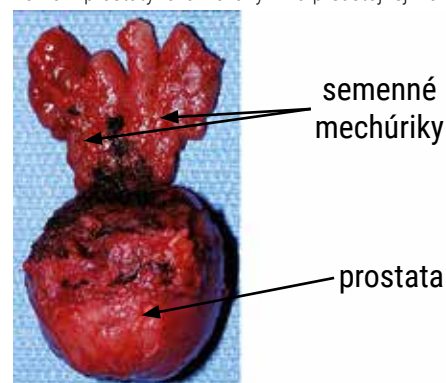
Radikálna prostatektómia (RAPE) sa robí pri lokalizovanom štádiu karcinómu prostaty, aby sa predišlo ďalšiemu šíreniu rakoviny; pri RAPE sa odstráni celá prostata spolu s pužrom a semennými mechúrikmi (na rozdiel od prostatektómie pri benígnej hyperplázii prostaty, pri ktorej sa odstráni len vnútorná časť prostaty) a celistvosť močových ciest sa obnoví spojením močového mechúra s prerušenou močovou rúrou

zhubným nádorom na prevenciu (vysoký výskyt v staršej populácii mužov, väčšinou dlhý čas do objavenia sa klinických príznakov, hormonálna závislosť, dostupnosť sérových markerov (PSA), histologické „predrakovinové“ charakteristiky nádoru) zatiaľ nemáme dostatok presvedčivých údajov na vytvorenie jednoznačných odporúčaní pre prevenciu KP (1, 3, 5, 11).

Niektoré farmaká (napríklad inhibítory 5alfa-reduktázy (I-5AR): finasterid, dutasterid) boli skúmané s ohľadom na ich možný efekt na zníženie rizika vývoja KP (1, 3, 4, 5, 11). Už dávnejšie je známe, že testosterón (T) a dihydrotestosterón (DHT) sú podstatné pre normálny rast predstojnej žľazy a pre progresiu už prítomného KP. Vie sa aj to, že KP sa nikdy nevyvinie u mužov kastrovaných pred pubertou alebo u jedincov s deficitom enzýmu 5alfa-reduktázy (12). Farmakoterapia s využitím I-5AR má potenciálny benefit v prevencii vzniku a vývoja KP (zníženie o 25 %, ale len pri určitých, histologicky menej agresívnych typoch s Gleasonovým skóre $\leq 6 - 7$) (obrázok 6). Pri tejto medikamentóznej prevencii (tzv. chemoprevencii) je potrebné zobrať do úvahy aj možné vedľajšie účinky aplikovaných liečiv a tiež možnosť zvýšeného rizika výskytu histologicky agresívnejších typov (Gleasonovo skóre 8 - 10) KP (13). Aj z týchto dôvodov žiadny z dostupných I-5AR nebol

zatiaľ schválený na prevenciu rakoviny prostaty (1, 3, 4, 5, 11).

Niektoré štúdie upozornili na zvýšený výskyt KP u jedincov dlhodobo konzumujúcich potravu s vysokým obsahom živočíšnych tukov, bielkovín, mäsa, spracovaných sacharidov a s nízkym obsahom rastlinných potravín (1, 3, 5, 11, 14). Rovnako sa predpokladá, že kyselina alfa-linolová a omega-3 nenasýtené mastné kyseliny môžu zvyšovať riziko vývoja a tiež vyšší počet pokročilých KP, a to v dôsledku oxidatívneho stresu a následného poškodenia deoxyribonukleovej kyseliny (DNK). Omega-3 mastné kyseliny prítomné v morských produktoch však zrejme naopak riziko vývoja KP znižujú (3, 5, 11, 15). Riziko úmrtia na KP môže geograficky súvisieť s expozíciou (vystavením sa) ultrafialovému svetlu. Hladiny vitamínu D sú závislé od jeho príjmu v potrave a tiež konverziou v koži v dôsledku vplyvu ultrafialového žiarenia. Malé štúdie poukázali na fakt, že hladiny vitamínu D sú nižšie u mužov s KP v porovnaní so zdravou populáciou (1, 3, 5, 11). Mechanizmus, ktorým vitamín D chráni pred vznikom KP, je však neznámy. Dôkaz efektivity medikamentóznej aplikácie vitamínu D (kalcitrol) však chýba (3, 11). Výsledok štúdie SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) nepriniesol očakávané výsledky a podobne aj metaanalýza 8 randomizovaných klinických štúdií porovnávajúcich lykopény s placebom nezistila

Obrázok 5. Radikálne odstránená prostata aj so semennými mechúrikmi u 62-ročného muža s karcinómom prostaty lokalizovaným na predstojnej žľaze

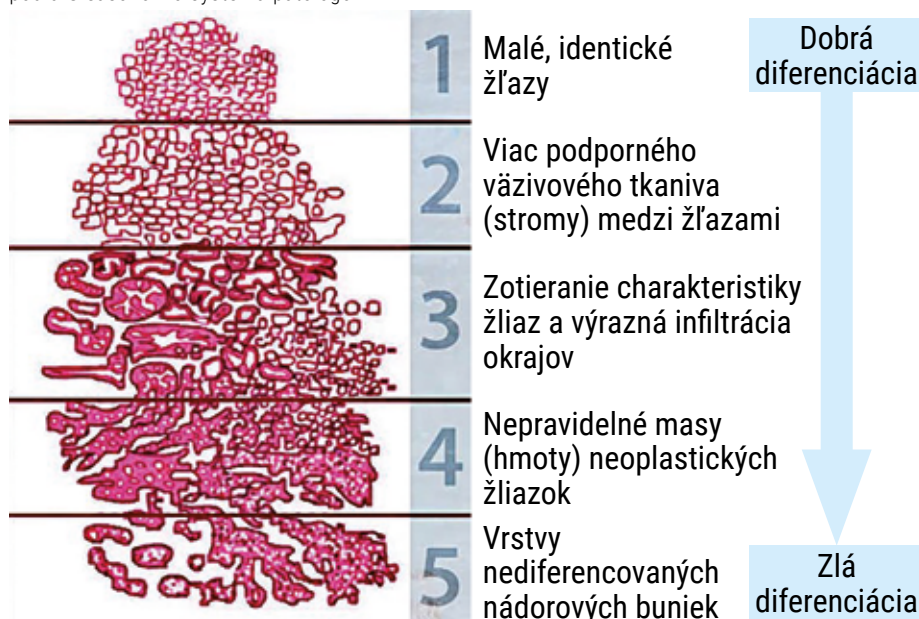
signifikantné zníženie v incidencii KP (1, 3, 5, 11). Aj na tomto poli však prebieha **intenzívny výskum** so zaujímavými predbežnými výsledkami (napríklad úloha statínov v prevencii KP) (1, 3, 5, 6, 11).

Veľmi málo štúdií skúma účinok diéty a zmeny životosprávy na progresiu už prítomného KP. Skúšaných bolo viacero látok (napríklad zelený čaj, vitamín D, serenoa repens a pod.), ale bez jednoznačného dôkazu efektivity (3, 5, 11). Vrodené (genetické) faktory zvyšujú riziko vývoja klinického KP, zatiaľ čo exogénne faktory môžu mať významný vplyv na progresiu už prítomnej rakoviny prostaty. Treba si však uvedomiť, že hlavnou príčinou úmrtia u mužov s alebo bez KP sú kardiovaskulárne choroby, takže **dodržiavanie zásad zdravého životného štýlu** (zníženie obezity, zlepšenie lipidového profilu, zdravá výživa, zvýšenie fyzickej aktivity pravidelným cvičením a pod.) **môže byť aj všeobecnou prevenciou KP** (1, 3, 4, 5, 11).

Skríning

Vyhľadávanie (skríning) jedincov s KP v zdravej populácii mužov patrí v súčasnosti medzi najkontroverznejšie témy v urológii vôbec (1, 3, 4, 5, 6, 16, 17, 18, 19, 20). **Populačný alebo masový skríning** zahŕňa celú rizikovú skupinu mužskej populácie a obvykle je organizovaný celoplošne v rámci výskumného projektu a/ lebo financovaný štátom. **Individuálne vyhľadávanie prípadov** (tzv. case findings) predstavuje ten typ včasnej diagnostiky, ktorý vyhľadávajú samotní muži alebo ho odporúčajú lekári. **Na skríning KP sa využíva DRV a stanovenie PSA v sére pacienta.** Ak je jedno z uvedených vyšetrení suspektné

Obrázok 6. Hodnotenie stupňa diferenciácie nádorových buniek z odobratého prostatického tkaniva podľa Gleasonovho systému patológom



1 až 5 – stupne diferenciácie nádorových buniek na stanovenie skóre podľa Gleasona
 Gleasonov systém je založený na stupni glandulárnej diferenciácie a identifikuje 5 typov žľazových nádorových formácií: v prvom type je dobre diferencovaný a v piatom anaplastický karcinóm; patológ spočíta dva najčastejšie sa vyskytujúce typy a súčet primárneho (dominantného) a sekundárneho (nedominantného) typu vzhľadu nádoru je výsledné Gleasonovo skóre pohybujúce sa v rozpätí 2 – 10 (od najlepšej po najhoršiu diferenciáciu); pričom dominantný typ sa zaznamenáva ako prvý (napr. 3 + 4 je rozdielne od 4 + 3), a ak je v histologickom materiáli iba jeden vzor, potom je výsledné skóre jeho súčet; najnižšie skóre, ktoré sa nájde, je 3 + 2 = 5, predstavuje najmenej agresívny nádor; skóre 6 je viac agresívne; skóre 7 má ešte vyššiu agresivitu a vyskytujú sa v dvoch variáciách: 3 + 4 a 4 + 3, pričom variácia 4 + 3 je agresívnejšia; Gleasonovo skóre 8, 9 a 10 sú najagresívnejšie nádory, spravidla v čase diagnózy sú rozšírené mimo prostatu; nádory s výsledným skóre 2 – 4 sú najmenej agresívne, ale v punkčnej biopsii sú zriedkavé; Gleasonovo skóre nemožno hodnotiť napríklad po hormonálnej liečbe a rádioterapii, pretože hrozí riziko nadhodnotenia

Tabuľka 4. Odporúčania Európskej urolologickej spoločnosti v roku 2017 pre skrining karcinómu prostaty (1)

Smernice a odporúčania EAU	LE	GR
Individualizovaná, riziku prispôsobená stratégia pre včasnú diagnostiku KP by mala byť ponúknutá dobre informovanému mužovi, v dobrom celkovom stave a s očakávaným obdobím prežitia najmenej 10 – 15 rokov; neponúknúť pacientovi PSA testy bez objasnenia prospechu/rizík	3	B
Včasný stanovenie PSA u mužov so zvýšeným rizikom vzniku KP: – muži vo veku > 50 rokov – muži vo veku > 45 rokov s pozitívnou rodinnou anamnézou KP – afroameričania (černosi) – muži so sérovou hladinou PSA > 1,0 ng/ml v 40. roku ich života – muži so sérovou hladinou PSA > 2,0 ng/ml v 60. roku ich života	2b	A
Skriningový interval (na základe iniciálnej hladiny PSA v sére): každé dva roky u tých, ktorí sú iniciálne v riziku KP, alebo môže byť skrining odložený na každých 8 rokov u tých, ktorí nie sú v riziku KP	3	C
Veková hranica, pri ktorej by mali byť zastavené všetky skriningové aktivity, je ovplyvnená predpokladaným časom dožitia a celkovým zdravotným stavom jedinca; je nepravdepodobné, že muži s očakávaným prežitím < 15 rokov budú mať prospech zo skriningu	3	A

EAU – European Association of Urology (Európska urológická spoločnosť), LE – level of evidence (úroveň dôkazu: 1 najvyššia; 4 najnižšia), GR – grade of recommendation (stupeň odporúčania: A najvyšší; D najnižší), KP – karcinóm prostaty, PSA – prostatický špecifický antigén, > viac ako, < menej ako

na prítomnosť KP, je indikovaná biopsia prostaty pod ultrazvukovou kontrolou. Efektívnosť skriningu KP sa vyjadruje predovšetkým redukciami mortality, ale aj kvalitou života tých, ktorí podstupujú skriningové vyšetrenia a sú liečení na KP diagnostikovaný v skriningu. V súčasnosti však neexistujú spoľahlivé uka-

zovatele na rozlíšenie biologicky agresívneho od neagresívneho KP, ktoré by umožnili použiť liečbu iba u tých, ktorým prinesie úžitok (1, 3, 4, 5, 16, 17, 18, 19, 20). Naopak, masový skrining u asymptomatických mužov zvyšuje **riziko nadbytočnej diagnostiky a terapie**. Začatie masového, ekonomicky mimoriadne ná-

ročného skriningového programu pre včasné zistenie KP v celkovej populácii nie je teda dnes opodstatnené (1, 3, 16, 17, 18, 19, 20). Podľa odporúčaní Európskej urolologickej asociácie (EAU – European Association of of Urology) je **včasná detekcia KP** užitočná pre jedincov dobre informovaných o prospechu a prípadných nežiaducich prejavoch skriningu s predpokladom prežívania aspoň 10 – 15 rokov. Tieto odporúčania sa týkajú mužov vo veku od 50 do 70 rokov a mužov od 40 – 45 rokov, ktorí sú vo vysokom riziku vývinu KP (napríklad potvrdený výskyt KP v prvostupňovom príbuzenstve) (1). Vo vyššom riziku sú aj muži, ktorí vo veku 40 rokov majú PSA vyššie ako 1,0 ng/ml, a tiež muži, ktorí majú vo veku 60 rokov PSA vyššie ako 2,0 ng/ml. Intervaly kontrolných vyšetrení u mužov vo vysokom riziku majú byť dvojročné (1). Kompletné odporúčania EAU ohľadom skriningu KP ukazujú tabuľka 4 (1).

Čo môže a má urobiť všeobecný lekár

Napriek všetkým rozporom v otázkach skriningu a prevencie KP je potrebné **u každého staršieho muža podrobne analyzovať prípadné klinické príznaky** – najmä mikčné poruchy, hematuriu (aj mikroskopickú), hemospermiiu a pod. Kostná bolesť, paraplégia, zväčšenie lymfatických uzlín, anúria, letargia, strata hmotnosti až kachexia patria už medzi symptómy pokročilého ochorenia (tabuľka 2) (3). **V prípade pozitívnej rodinnej anamnézy je nutný ešte aktívnejší postup.** Každý muž starší ako 50 rokov má na Slovensku nárok na jedno preventívne urológické vyšetrenie každé tri roky a všeobecný lekár, ale aj pacient by nemali na túto možnosť zabúdať. **Konzultácia u urológa je rovnako potrebná pri akomkoľvek podozrení na prítomnosť KP.** Upozornenie na dodržiavanie zásad zdravého životného štýlu (zníženie obezity, zlepšenie lipidového profilu, zdravá výživa, zvýšenie fyzickej aktivity pravidelným cvičením, obmedzenie fajčenia a pod.) znamená súčasne všeobecnú prevenciu úmrtia aj na KP.

Záver

Napriek tomu, že v súčasnosti neexistujú žiadne dôkazy, ktoré by podpo-

rovali začatie masového skriningového programu pre včasné zistenie KP v celkovej populácii, je potrebné využiť zákonné možnosti preventívneho urologického vyšetrenia u asymptomatických starších mužov jedenkrát za tri roky. Samozrejmosťou by toto vyšetrenie malo byť u tých jedincov, ktorí majú nejaké príznaky, pozitívnu rodinnú anamnézu výskytu KP alebo si takéto vyšetrenie žiadajú. Je známe, že v prípade zistenia rakoviny prostaty v začiatočnom štádiu je v súčasnosti možné **väčšinu postihnutých mužov úplne (!) vyliečiť**. Efektivita a klinické uplatnenie chemoprevenencie KP sú stále otáznne, a to aj napriek tomu, že v početných randomizovaných klinických štúdiách boli skúšané viaceré preparáty a látky (napríklad inhibítory 5alfa-reduktázy, selén, zinok, vitamín D a E, cox-2 inhibítory, izoflavonoidy/sója, vlákniny, zelený čaj, lykopény/karotenoidy, ovocie, paradajky atď.). **Multidisciplinárna spolupráca všeobecného lekára s ďalšími odborníkmi (urológom, onkológom, rádioterapeutom, psychológom) a s dobre informovaným pacientom by mala byť samozrejmosťou.**

Literatúra

- Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on prostate cancer. In: Guidelines of European Association of Urology. Arnhem, the Netherlands: EAU Guidelines Office; 2017.
- Ondrušová M, Ondruš D. Epidemiológia karcinómu prostaty. *Klin Urol*. 2017;13(1):4-8.
- Kirby R, Patel M. Fact Facts: Prostate cancer. 9th ed. Oxford: Health Press; 2017.
- Kliment J. Karcinóm prostaty. In: Breza J, Haruštiak S, Kothaj P, et al. Princípy chirurgie IV. 1. vyd. Bratislava: SAP; 2015.
- Marenčák J. Karcinóm prostaty a možnosti jeho prevencie. *Medical Practice*. 2017;12(5):5-8.
- Dong D, Ji Z. Current controversies in prostate cancer management. *Chin Med J*. 2017;130(24):2991-2995.
- Marenčák J. Ako včas diagnostikovať urologickú malignitu v ambulancii praktického lekára. *Via Pract*. 2014;11(5):165-170.
- Loeb S, Eastham J. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Wein A, Kavoussi L, Partin A, et al. Campbell – Walsh Urology. 11th ed. Saunders Elsevier; 2016.
- Catalona W, Han M. Management of localized prostate cancer. In: Wein A, Kavoussi L, Partin A, et al. Campbell – Walsh Urology. 11th ed. Saunders Elsevier; 2016.
- Nelson J. Hormonal therapy for prostate cancer. In: Wein A, Kavoussi L, Partin A, et al. Campbell – Walsh Urology. 11th ed. Saunders Elsevier; 2016.
- Stephenson A, Klein E. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. In: Wein A, Kavoussi L, Partin A, et al. Campbell – Walsh Urology. 11th ed. Saunders Elsevier; 2016.
- Haider A, Zitzmann M, Doros G, et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median follow-up of 3 registries. *J Urol*. 2015;193(1):80-86.
- Thompson I, Goodman P, Tangen C, et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *New Engl J Med*. 2013;369(7):603-610.
- Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz P, et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population – based case-controlled study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*. 2015;15:913. doi: 10.1186/s12889-015-2260-x.
- Nail-Shalliker V, Yap S, Nunez C, et al. Adult body size, sexual history and adolescent sexual development may predict risk of developing prostate cancer: results from the New South Wales Cancer Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR). *Int J Cancer*. 2017;140(4):565-574.
- Schröder F, Hugosson J, Roobol M, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow – up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-2035. doi:10.1016/S0140-6736(14)60525-0.
- Shoag J, Mittal S, Hu J. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1795-1796.
- Preventive Services Task Force. Recommendation Statement: Screening for prostate cancer [online]. Available from: <www.uspreventiveservicestaskforce.org/prostatecancer-screening/prostatefinalrs.htm>. Accessed March 7, 2017.
- Ilic D, Neuberger M, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD004720. doi: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.
- Godtman R, Holmberg E, Lilja H, et al. Opportunistic testing versus organized prostate specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population based prostate cancer screening trial. *Eur Urol*. 2015;68(3):354-360.

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.
Zadunajská cesta 6/A,
851 01 Bratislava
jozef.marencak@gmail.com

