

Prediktivní a prognostické nástroje pro karcinom prostaty

MUDr. Otakar Čapoun, FEBU, Urologická klinika VFN a 1. LF UK
Praha

Úvod

V současné době je kladen velký důraz na individualizaci léčby pacientů nejen s onkologickým onemocněním. Pro volbu nejvhodnějšího postupu by mělo být možné odhadnout samotnou přítomnost malignity, výsledek radikální operace nebo radioterapie, může být také stanoveno riziko recidivy nebo případné progrese, včetně pravděpodobnosti přežití v definovaném čase od zachytu nebo léčby onemocnění. K hodnocení těchto parametrů je možné využívat různé nástroje, například rizikové skupiny, predikční tabulky a nomogramy. Složitější a méně dostupné jsou klasifikační a regresní strom (CART) nebo arteficiální neuronální sítě. Nejčastěji jsou pro svou jednoduchost využívány rizikové skupiny, v současnosti se stále více uplatňují on-line dostupné nástroje, které jsou vlastně počítačovými aplikacemi původních modelů. Tyto nástroje jsou důležitým pomocníkem pro komunikaci s pacientem, který by měl být součástí rozhodovacího procesu v léčbě svého závažného onemocnění. V publikaci Rosse (2002) bylo prokázáno, že přesnost nomogramu převyšuje klinický úsudek jednotlivce a je ekvivalentní k odhadu skupiny expertů. Lékař totiž často předpovídá spíše požadovaný výsledek, vybavuje si jen některé případy (většinou velmi úspěšné nebo zcela neúspěšné) a obtížně zvažuje relativní důležitost daných faktorů.

Cílem této publikace je přinést specialistům nejen v urologii přehled nejčastěji užívaných a pokud možno uživatelsky příznivých on-line dostupných nástrojů, které mohou pomoci

k individuálnímu výběru nejvhodnější léčby ve smyslu pravidla „primum non nocere“.

1. Ross PL, Gerigk C, Gonen M, et al. Comparisons of nomograms and urologists' predictions in prostate cancer. *Semin Urol Oncol*. 2002 May;20(2):82-8.

Rizikové skupiny

Nejčastěji užívaným prognostickým nástrojem je stratifikace pacientů do několika skupin podle míry rizika, nejčastěji se jedná o recidivu po radikální prostatektomii nebo radioterapii. Původně byly tyto skupiny vytvořeny pro potřeby optimálního výběru pacientů pro zajištění homogenní populace v klinických studiích. Nejznámější je klasifikace podle d'Amica, která dělí pacienty do skupiny nízkého, středního a vysokého rizika. V poslední době je také občas zmiňována skupina pacientů s velmi vysokým rizikem. Problémem rizikových skupin je neefektivní využití dat a snížení přesnosti predikce, protože kontinuální proměnné (např. PSA) kategorizujeme v různém rozmezí. Jistě tak není velký rozdíl v riziku pro pacienta s PSA 19 nebo 21 ng/ml, ačkoliv je každý zařazen do jiné rizikové skupiny. Není možné také uplatnit různou prognostickou sílu proměnných, např. pacient s GS 6 a PSA 30 ng/ml má jistě lepší prognózu než pacient s PSA 18 a GS 10, byť jsou spolu ve skupině vysokého rizika.

Rizikové skupiny podle d'Amica (modifikováno dle Guidelines EAU)

Riziková skupina	PSA		Gleason skóre		cTNM
Nízké riziko	< 10ng/ml	a	≤6	a	T1 – T2a

Střední riziko		10 – 20 ng/ml	nebo	7	nebo	T2b-T2c
Vysoké riziko		> 20 ng/ml	nebo	8-10	nebo	T3a
Velmi vysoké riziko		–		–		T3b-T4 (N1)

1. D'Amico AV. Combined-modality staging for localized adenocarcinoma of the prostate. *Oncology (Williston Park)*. 2001 Aug;15(8):1049-59

Predikční tabulky

Predikční tabulky využívají data z podobných souborů pacientů, ale jsou přesnější než klasifikace dle rizikových skupin. Nejznámější jsou Partinovy tabulky, které kombinují stejné parametry, jako předchozí nástroj, výsledkem kombinace je procentuální odhad pravděpodobné patologické klasifikace po radikální prostatektomii. Původní tabulky vznikly ze souboru radikálních operací mezi lety 1982-1991, poslední revize tabulek byla publikována teprve před několika měsíci a vychází z analýzy celkem 5629 výkonů provedených v letech 2006-2011 na pracovišti James Buchanan Brady Urological Institute v John Hopkins Hospital. V posledním souboru se již začíná uplatňovat update v Gleasonově skórování, v biopsiích se objevuje více nálezů GS 4+3 a vyšší, zatímco průměrná hodnota PSA spíše klesá. K vyšší hodnotě GS před radikální prostatektomií také přispívá využívání protokolů aktivního sledování (pacienti s nízkým rizikem nejsou operováni) a také častější provádění operací u pokročilých nádorů a karcinomů velmi vysokého rizika. Autoři zmiňují zajímavý fakt, že většina pacientů s GS 3+3 a řada s GS 3+4 nepotřebuje pánevní lymfadenektomii. Další posun nastal ve skupině vysokého rizika, pacienti s GS 8 mají stejné definitivní nálezy jako pacienti s GS 4+3. Je možné, že ve skupině vysokého rizika v budoucnu zůstanou pouze nádory

s bioptickým nálezem GS 9-10. On-line verze tabulek je dostupná na webových stránkách kliniky:

<http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php>



Do rolovacích oken doplňujeme hodnoty PSA, Gleasonova skóre a klinické klasifikace (nelze T3-T4), výsledkem jsou procenta pacientů, kteří měli se shodnými vstupními parametry definovaný nález po radikální prostatektomii. Čísla v závorkách definují 95% konfidenční interval. Číslo v závorce pod patologickou klasifikací určuje reálný počet hodnocených pacientů z celého souboru.

1. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. BJU Int. 2013 Jan;111(1):22-9.

Odhad přítomnosti karcinomu prostaty v biopsii

Na základě platných doporučení není možné zahájit léčbu karcinomu prostaty bez histologického potvrzení. Indikací k provedení biopsie prostaty je zvýšená hladina PSA a/nebo suspektní nález per rectum. Senzitivita PSA testu dosahuje rozmezí 78-100 % při relativně nízké specificitě 6-66 %. Obecně platí, že se stoupající hodnotou PSA roste také riziko pozitivního nálezu v biopsii. Suspektní per rektum vyšetření zvyšuje riziko zachytu karcinomu prostaty, bez ohledu na hladinu PSA. V současnosti ale stále platí, že více než polovina pacientů podstoupí biopsii prostaty zbytečně, protože výsledek je buď negativní, nebo nedignostický. Z vlastního souboru máme zkušenosti, že v první biopsii je nález pozitivní u 44,5 % pacientů, v první a druhé rebiopsii 28,0 % resp. 24,3 %, v dalších biopsiích ale postupně klesá až na 12,5 %. Na základě velkých skrínigových studií, které zahrnuly

desetitisíce pacientů, byly zkonstruovány on-line dostupné modely, které umožňují v ambulantní praxi zhodnotit individuální riziko přítomnosti KP a směřovat tak pacienta spíše k biopsii nebo spíše vyčkávat na další vývoj sledovaných parametrů.

ERSPC prostate cancer risk calculator

Jeden z nejznámějších kalkulátorů pro odhad rizika KP v biopsii podporuje i Evropská urologická asociace na svých stránkách www.uroweb.org. Nomogram byl vytvořen na základě analýzy jedné skupiny pacientů, kteří se zúčastnili multinárodního evropského skrínigového programu European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). V letech 1990–2003 bylo do protokolu zařazeno přes 162 000 mužů ve věku 55–69 let. Cílem studie bylo prokázat snížení mortality ve vyšetřované skupině proti kontrolám. Při střední době sledování devět let byla mortalita na KP snížena o 20 %, podle nejnovějších dat v göteborgské části protokolu s delším sledováním byl dosažen pokles dokonce o 44 %. Vedlejším produktem této práce je zhodnocení celkem 19970 pacientů z rotterdamského pracoviště, kteří byli zařazeni v aktivní skrínigové větvi ERSPC.

Celkem 10191 mužů bylo skrínováno podle protokolu B (jediným kritériem pro provedení biopsie bylo $PSA \geq 3$ ng/ml). Kritérium pro další vyšetřování splnilo 2147 pacientů, z toho 1850 skutečně podstoupilo biopsii prostaty. Karcinom prostaty byl zjištěn u 541 pacientů (25,2 %). Na stránkách <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com> je k dispozici kalkulátor o celkem šesti úrovních, z nichž první dvě jsou určeny pro pacienty, další pro odborníky. V první úrovni je hodnocena rodinná anamnéza, věk a odpovědi na jednotlivé body dotazníku IPSS. Na druhé úrovni může pacient zadat pouze hodnotu PSA. Další úrovně kalkulátoru byly zkonstruovány na základě subanalýz skrínigového programu v Rotterdamu,

vyžadují zadání nálezů per rectum a TRUS, hodnoty PSA a velikosti prostaty. Lze využít nomogramu pro pacienty, kteří již byli v minulosti skrínováni (úroveň č. 4), nebo zhodnotit pravděpodobnost nesignifikantního KP u již zjištěného onemocnění (úroveň č. 5). Dále je dokonce možné odhadnout pravděpodobnost diagnózy KP za čtyři roky od původní skrínovací návštěvy (future risk calculator – úroveň č. 6). Smyslem této sady on-line dostupných nástrojů je zhodnotit riziko KP a snížit počet zbytečných biopsií prostaty nebo dokonce PSA testů.



Ukázka úrovně č. 3 – kalkulátor pro odborníky při první skrínovací návštěvě. Po zadání potřebných informací je stanovena pravděpodobnost pozitivní biopsie a pravděpodobnost detekce signifikantního KP ($GS \geq 7$ a/nebo T2c-T3). Podle procentuálního výsledku také autoři doplnili doporučení, která vychází z dílčích analýz souborů. Volbu úrovně kalkulátoru je možné provést v pravém horním rohu webové stránky. Pravděpodobnost detekce KP v úrovních pro odborníky pokrývá rozsah 0-100 %, pro laiky dosahuje maximálně 17 %.

PCPT risk calculator

Na University of Texas Health Science Center v Texasu byl vytvořen multifunkční nomogram, který vychází z výsledků často citované studie Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). V této studii bylo randomizováno 18882 mužů s normálním per rectum nálezem a hladinou PSA ≤ 3 ng/ml k podávání finasteridu nebo placebo. Smyslem studie bylo zhodnotit preventivní účinky finasteridu na vznik KP. Na konci studie byli všichni pacienti, u kterých nebyl KP zatím zjištěn, požádáni o souhlas s biopsií prostaty. Bylo provedeno celkem 5519 biopsií, z toho pouze 150 pacientů mělo PSA > 6 ng/ml. Celkem 1211 (21,9 %)

biopsií bylo pozitivních, z toho ale například v rozmezí PSA 3,1-4,0 ng/ml byl KP zachycen u 30 % pacientů, z nichž třetina měla v biopsii GS 7 a vyšší. Nevýhodou nomogramu je věkové omezení, do studie totiž vstoupili pouze muži ve věku 55 let a více. Původní nástroj byl podrobně rozpracován a nabízí možnosti doplnění hodnot PSA3, body mass indexu, hladiny free-PSA, hodnoty prostate health indexu apod. Nomogram je dostupný na stránkách univerzitního vědeckého centra: <http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/uroriskcalc.jsp>



K dispozici je původní kalkulátor a řada modifikací s uvedenou citací, které je možné využít pro zpřesnění predikce pozitivní biopsie. Věkové omezení je 55-95 let. Výsledná kalkulace představuje procentuální pravděpodobnost detekce KP v biopsii včetně rozmezí 95% konfidenčního intervalu. Další informací je riziko KP vysokého Gleasonova skóre (≥ 7) v biopsii. Při vysokých hodnotách PSA je sděleno, že pravděpodobnost pozitivní biopsie přesahuje 75 %.

Další nomogramy

K dispozici je také řada nomogramů, které vytvořily renomované zahraniční kliniky a které vychází z jejich vlastních dat. Na ukázkou vybíráme nástroj, který prezentoval na letošní ESOU konferenci v Římě profesor Eric Klein z Cleveland Clinic. Autoři vychází z celkem 1551 primobiopsií provedených v letech 2000-2010 u pacientů s $PSA \leq 10$ ng/ml. Bylo odebíráno celkem 8-14 vzorků. Karcinom byl detekován v 606 (39,1 %) případech. Současně bylo provedeno i srovnání vlastních výsledků s PCPT kalkulátorem, shoda však byla zjištěna pouze u 57 % ze všech případů a u 60 % karcinomů vysokého rizika. Problém těchto institucionálních nomogramů spočívá v jejich retrospektivní povaze, dlouhé době sběru dat, navíc třeba na jediné klinice,

čímž nemusí být zajištěna přesnost při použití na jiných pracovištích. Nomogram je on-line dostupný z webových stránek Cleveland Clinic: www.ccf.org/prostatecancerrisk



V rolovacích kolonkách vybíráme předvolené možnosti, do dalších doplňujeme známé údaje, z nichž pouze věk a hladina celkového PSA je povinná. Výsledkem je procentuální stanovení pravděpodobnosti přítomnosti KP v biopsii včetně možného karcinomu s vysokým stupněm Gleasonova skóre.

1. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. Eur Urol. 2010 Jan;57(1):79-85.

2. Roobol MJ, Zhu X, Schröder FH, et al. A Calculator for Prostate Cancer Risk 4 Years After an Initially Negative Screen: Findings from ERSPC Rotterdam. Eur Urol. 2012 Jul 20. In Press.

3. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst. 2006 Apr 19;98(8):529-34.

4. Zaytoun OM, Kattan MW, Moussa AS, et al. Development of improved nomogram for prediction of outcome of initial prostate biopsy using readily available clinical information. Urology. 2011 Aug;78(2):392-8.

Odhad patologické klasifikace a výsledků léčby KP – MSKCC nomogramy

Patrně nejkomplexnější nomogram, který pokrývá všechny úrovně radikální léčby, je uveden na stránkách newyorského Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. S tímto pracovištěm od roku 1998 úzce spolupracuje jeden z nejznámějších statistiků Michael W. Kattan. Výsledky jeho práce, tzv. Kattanovy nomogramy, jsou v současnosti nejčastěji užívanými nástroji

k odhadu výsledků radikální prostatektomie. Nomogram se dělí na několik úrovní, z nichž nejčastěji odborníci využijí úroveň Pre-treatment. Na této úrovni je k dispozici odhad patologické klasifikace po radikální prostatektomii včetně pěti- a desetiletého přežití bez progresu nebo nádorově specifického přežití v 10-15 letech od výkonu. Dále je možné hodnotit pravděpodobnost nesignifikativního KP na základě údajů z biopsie nebo výsledky brachyterapie či zevní radioterapie na základě plánované dávky záření. V rozšířené verzi kalkulátoru je dokonce možné zadávat data z biopsie, která pomohou určit stranovou predikci rozsahu KP v definitivním preparátu a lépe tak plánovat nervy-šetřící výkon. Další z nomogramů hodnotí přežití bez progresu po salvage radioterapii nebo celkové přežití pacientů s kastročně-refrakterním KP (CRPC) na základě performance status a laboratorních hodnot. Každý z nástrojů je podpořen řadou publikací, které vychází ze souborů pacientů léčených v MSKCC. Nevýhodou webové stránky www.mskcc.org je relativně malá přehlednost, k on-line nástrojům se odborník dostane až po řadě prokliků. Často je také nutné zadat řadu údajů, z nichž některé nemusí být dostupné. Přímý link na nomogramy ohledně KP je <http://nomograms.mskcc.org/Prostate/index.aspx>



Na úvodní stránce zvolíme oblast zájmu, do formuláře poté doplníme dostupné údaje. Výsledná kalkulace je uvedena jako procento pravděpodobnosti jisté patologické klasifikace v definitivním preparátu, pravděpodobné přežití bez progresu ve stanoveném časovém úseku nebo např. medián přežití v měsících v případě CRPC. Výsledky je možné vytisknout pro potřeby konzultace s pacientem nebo na onkologické semináře, ačkoliv formát a rozsah tisku není oproti předchozím verzím uživatelsky příjemný (cca 6 stran tisku).

1. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. J Urol. 2003 Nov;170(5):1792-7.
2. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Natl Cancer Inst. 2006 May 17;98(10):715-7.
3. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2007 May 20;25(15):2035-41.

Pomocné nástroje

PSA doubling time

Čas zdvojení PSA (PSADT) je jedním z nejsilnějších parametrů při hodnocení prognózy pacientů s již diagnostikovaným KP, po radikální léčbě nebo v průběhu terapie hormonální. V jedné práci bylo hodnoceno více než 8600 pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii nebo radioterapii pro nemetastatický KP. Desetileté nádorově specifické přežití u pacientů s PSADT $\leq$ 3 měsíce dosáhlo pouze 32,2 % po prostatektomii, resp. 23,4 % po radioterapii. Hodnota PSADT je také považována za surrogate end-point (náhradní cíl), podle kterého je možné hodnotit konečný efekt radikální léčby ve vztahu k přežití. Podle času zdvojení PSA lze také předpovědět přítomnost lokální nebo metastatické recidivy po radikální prostatektomii, PSADT $\leq$ 12 měsíců a GS $\geq$ 8 je indikací k časnému zahájení androgenní blokady při PSA relapsu. Hodnota PSADT je také využívána v protokolech aktivního sledování, dle NCCN guidelines je PSADT $\leq$ 3 roky jedním z kritérií pro vyřazení z protokolu a indikaci aktivní léčby. Čas zdvojení je také prediktorem přežití pacientů léčených hormonální blokadou nebo ve stádiu CRPC. Kalkulátor PSADT je dostupný např. na výše zmíněném webu MSKCC v doplňkových nástrojích:



On-line dostupné kalkulátory jsou vlastně matematickou funkcí hodnot a času, které mohou při rozdílném zadání dat vykázat dosti odlišné výsledky. Obecně platí, že nejdůležitější pro výsledek jsou hodnoty získané v posledních 12 měsících. Není také možné zadat pouze první a poslední hodnotu, platí totiž, že větší množství dat dá přesnější výsledek. Pokud hodnotíme PSADT např. po zahájení hormonální léčby nebo po radikální léčbě, vždy bychom měli použít jako první nejmenší dosaženou hodnotu (nadir). Doporučení NCCN je takové, že k výpočtu PSADT by měly být použity nejméně tři hodnoty PSA v rozmezí 18-24 měsíců. Většina kalkulátorů není schopná počítat s hodnotami PSA $\geq 0,1$ ng/ml, v tomto případě by totiž mohlo dojít k výraznému zkreslení výsledku. Obecně se doporučuje počítat s hodnotami o jeden řád vyšší, než je limit metody detekce PSA (např. pro detekční limit 0,01 ng/ml počítáme od hodnoty $\geq 0,1$ ng/ml, pro ultrasensitivní test PSA může být výchozí hodnota řádově nižší).

1. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. J Natl Cancer Inst. 2003 Sep 17;95(18):1376-83.

Očekávaná doba přežití (life expectancy)

V současné medicíně se stále více uplatňuje zhodnocení očekávané doby dožití pacientů a jejich celkový zdravotní stav, nejčastější skórovací systémy jsou Charlson comorbidity index, Karnofsky index a ECOG skóre. Nejjednodušší kalkulátory využívají ke zhodnocení pouze věk pacienta, opět např. na webu MSKCC: <http://nomograms.mskcc.org/Prostate/LifeExpectancy.aspx>



Kombinace věku a Charlsonova indexu komorbidit je méně používaný nástroj, nicméně na internetu jsou dostupné více či méně uživatelsky příjemné aplikace, např. <http://tools.farmacologiaclinica.info/index.php>



Na tomto webu volíme z řady on-line skórovacích systémů „Charlson combined age-comorbidity Index“, po vyplnění otázek získáme hodnotu indexu a pravděpodobnost přežití ve 12 měsících a 10 letech od hodnocení. Výše zmíněný příklad odpovídá 55letému pacientovi s vředovou chorobou GIT, diabetem bez orgánového poškození a solidním nemetastatickým tumorem, CCI má hodnotu 5, desetileté přežití dosahuje 21 %. Problém u KP je často jeho indolentní povaha. Pokud tedy považujeme za nízkorizikový KP takový, který neovlivní délku života a vyřadíme jej z indexu, pak ten samý pacient má CCI = 3 a desetiletou pravděpodobnost přežití 77 %. <http://tools.farmacologiaclinica.info/index.php>

1. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.