

---

# klinická onkologie

---

4/2001

ROČNÍK 14

VYDÁVÁ  
ČESKÁ  
LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ

V NAKLADATELSTVÍ  
ApS BRNO, spol. s r. o.

REDAKCE:  
Masarykův onkologický ústav Brno  
Žlutý kopec č. 7  
656 53 Brno

Sekretář redakce:  
ing. Zdeněk Bouša

Grafická a technická úprava:  
Bohuslav Havlíček

Tiskne Moravská typografie, a. s.  
Brno, Moravské náměstí 13

Vychází 6krát ročně  
Roční předplatné 180 Kč  
pro studenty LF 90 Kč

Expedici na základě roční objednávky  
vyřizuje redakce

F 5158 Mič 46-772  
ISSN 0862-495 X

INTERNET – vstupní adresa:  
<http://www.linkos.cz>

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI  
A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK  
ONCOLOGICAL SOCIETIES

VEDOUcí REDAKTOR: REJTHAR ALEŠ

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO  
REDAKTORA: KOZA IVAN  
VÝKONNÝ REDAKTOR: FAIT VUK

---

## REDAKTOŘI:

BEDNAŘÍK OTAKAR	HÁJEK ROMAN
MAYER JIŘÍ	KOCÁK IVO
ČOUPEK PETR	ŽALOUĐÍK JAN

---

## REDAKČNÍ RADA

ADAM ZDENĚK, Brno	KOZA IVAN, Bratislava
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava	LAGINOVÁ VIERA, Bratislava
BEDNAŘÍK OTAKAR, Brno	MAYER JIŘÍ, Brno
BEŠKA FRANTIŠEK, Ostrava	MECHL ZDENĚK, Brno
BILDER JOSEF, Brno	NĚMEC JAROSLAV, Brno
ČOUPEK PETR, Brno	ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava
DRBAL JOSEF, Brno	PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno
ECKHARDT SANDOR, Budapešť	PLEŠKO IVAN, Bratislava
FAIT VUK, Brno	PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha
HÁJEK ROMAN, Brno	REJTHAR ALEŠ, Brno
JURGA LUDOVIT, Trnava	SIRACKÝ JÁN, Bratislava
KALLAY JOZEF, Bratislava	SPURNÝ VLADIMÍR, Brno
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava	UJHÁZY VILIAM, Bratislava
KLASTERSKÝ JAN, Brusel	VORLÍČEK JIŘÍ, Brno
KLENER PAVEL, Praha	VYZULA ROSTISLAV, Brno
KOCÁK IVO, Brno	WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice
KOUTECKÝ JOSEF, Praha	ŽALOUĐÍK JAN, Brno
KOVAŘÍK JAN, Brno	

---

**Přehled**

Goncalves F., Breza J.  
Význam amaximálnej (kombinovanej, totálnej) androgénovej blokády v liečbe pokročilého karcinomu prostaty: analýza randomizovaných štúdií ..... 109

Lukeš M., Záleský M., Zachovcal R., Urban M., Heráček J.  
Prostatický specifický antigen a karcinom prostaty ..... 114

**Původní práce**

Horníáka M., Kliment J.ml, Novotný V.  
Karcinóm prostaty z prechodných buniek u pacientov s povrchovými nádormi mechúra:retrospektívna štúdia ..... 119

Ptáčková B. (společně se všemi, kteří se na léčbě podíleli)  
Karcinom děložního čípku – 60leté období léčby ..... 122

Cuniková M., Ondruš D., Pleško I., Maťoška J., + s vedoucími urologických odd. a Slovensku  
Epidemiológia nádorov testis na Slovensku (1993-1997)-předbežná správa ..... 131

**Sdělení**

Svobodník A., Abrahamová J., Kubala E., Dušek L., Foretová L., Vyzula R., Smékal V., Žaloudík J.  
Predikce rizika vzniku karcinomu prsu u žen v České republice – metodika sběru dat pro validaci matematického prediktivního modelu ..... 135

**Informace**

Vorlíčková H.  
Spokojenost nemocných s ambulantní péčí v Masarykově onkologickém ústavu ..... 142

- knihy ..... 113, 121

Onkologické společnosti ..... 144

**CONTENTS****Reviews**

Goncalves F., Breza J.  
The value of maximal (combined, total) androgen blockade in the treatment of advanced prostate cancer: analysis of randomised study 109

Lukeš M., Záleský M., Zachovcal R., Urban M., Heráček J.  
Prostate – specific antigen and prostate cancer ..... 114

**Original Publication**

Horníáka M., Kliment J.ml, Novotný V.  
Transitional cell carcinoma of the prostate in patients with superficial bladder tumors: a retrospective study ..... 119

Ptáčková B.  
Carcinoma cervicis uteri – sixty years- treatment period ..... 122

Cuniková M., Ondruš D., Pleško I., Maťoška J.  
Epidemiology of testicular tumors in Slovakia (1993-1997) preliminary repor ..... 131

**Communication**

Svobodník A., Abrahamová J., Kubala E., Dušek L., Foretová L., Vyzula R., Smékal V., Žaloudík J.  
Prediction of origin risk of breast cancer in women in the Czech Republic – methodology of the data Collection for validation of the mathematic predictive model ..... 135

**Notification**

Vorlíčková H.  
The satisfaction of patients in the Outpatient Clinic of the Masaryk Memorial Cancer Institute ..... 142

- book ..... 113, 121

Oncological Association ..... 144

## VÝZNAM MAXIMÁLNEJ (KOMBINOVANEJ, TOTALNEJ) ANDROGÉNOVEJ BLOKÁDY V LIEČBE POKROČILÉHO KARCINÓMU PROSTATY: ANALÝZA RANDOMIZOVANÝCH ŠTÚDIÍ

### THE VALUE OF MAXIMAL (COMBINED, TOTAL) ANDROGEN BLOCKADE IN THE TREATMENT OF ADVANCED PROSTATE CANCER: ANALYSIS OF RANDOMISED STUDIES

GONCALVES, F., BREZA, J.

UROLOGICKÁ KLINIKA LFUK, FAKULTNÁ NSP AKAD. L. DÉRERA, BRATISLAVA

**Súhrn:** Autori informujú o význame maximálnej androgénovej blokády v liečbe pokročilého karcinómu prostaty. Analyzujú a hodnotia výsledky najdôležitejších randomizovaných medzinárodných štúdií a definujú súčasné miesto maximálnej androgénovej blokády.

**Kľúčové slová:** pokročilý karcinóm prostaty, maximálna androgénová blokáda, analýza medzinárodných štúdií

**Summary:** Authors inform on the value of maximal androgen blockade in the treatment of advanced prostate cancer. They analyse and interpret the results of the most prominent international randomised studies and define the actual place of maximal androgen blockade.

**Key words:** advanced prostate cancer, maximal androgen blockade, analysis of international randomised studies

#### Úvod

Koncept maximálnej androgénovej blokády (MAB) predpokladá kombináciu chirurgickej alebo medikamentózneho kastrácie s inhibíciou účinku nadobličkových androgénov v cieľovej bunke antiandrogénmi.

Myšlienka MAB nie je nová. Huggins a Bergenstal (1952) v snahe vyvolať remisiu ochorenia pred 50 rokmi odstránili nadobličku pacientom s pokročilým karcinómom prostaty, ktorí relapsovali po primárnej hormonálnej manipulácii, prípadne robili hypofyzektómiu. Žiaľ, ani bilaterálna adrenalectómia a hypofyzektómia, ale ani odstránenie prolaktínu a rastového hormónu neprinesli očakávaný účinok a nezvrátili prirodzený priebeh ochorenia (Brandler, 1973; Denis a Griffiths, 2000). MAB sa stala populárnou po nevelmi významnej otvorenej nerandomizovanej štúdií Labrieho a spol. (1982), v ktorej autori opisali úspešnosť kombinovanej liečby až u 97 % pacientov. Prvé skúsenosti s MAB opísal Bracchi už v r. 1977 (Newling, 1996). Autor podával CPA 236 pacientom s karcinómom prostaty po orchiektómii a zistil, že pacienti liečení kombinovanou terapiou progredujú podstatne neskoršie, ako pacienti liečení orchiektómiou. Táto práca sa neskoro stala základom pre EORTC štúdiu 30805. V r. 1986 Oesterling a spol. dokázali, že nadobličkové androgény majú iba marginálny význam pre rast prostatickej žľazy. Labrie a spol. však v r. 1993 postavili vedecké základy MAB (Labrie a spol., 1993a; Labrie a spol., 1993b). Za ostatné roky sa publikovalo 25 randomizovaných dvojito slepých štúdií a sledovala sa účinnosť tohto terapeutického prístupu na dostatočnom množstve pacientov s pokročilým karcinómom prostaty. Počas dvadsiatich rokov sa MAB stala štandardnou liečbou lokálne pokročilého a metastázujúceho karcinómu prostaty. Na Slovensku prvé výsledky s kombinovanou liečbou (orchiektómia + nilutamid) opísali Zvara

a Horňák (1991). Pre veľký počet štúdií, ktoré hodnotili výsledky MAB, ako aj pre rozporuplné výsledky týchto štúdií sa niektorí autori rozhodli homogenizovať jednotlivé práce a zhodnotiť ich výsledky v rámci meta-analýzy.

#### Nerandomizované štúdie

Labrie a spol. (1988) analyzovali súbor 186 pacientov s metastázujúcim ochorením liečených triptorelínom v kombinácii s flutamidom. Zistili 5,7-krát vyššiu objektivnú odpoveď u pacientov liečených MAB, ako u pacientov liečených monoterapiou (orchiektómia alebo leuprolid). Ďalej autori udali signifikantne dlhšie obdobie bez progresie a dvakrát dlhšie prežívanie u pacientov s MAB. V doplnenej práci, ktorá vyšla v r. 1989 Labrie a spol. opäť potvrdzujú svoje výsledky, ale opäť pacienti neboli randomizovaní. Výsledky svojej práce autori porovnávali s výsledkami iných autorov, ktorí použili monoterapiu v liečbe metastázujúceho karcinómu prostaty (historické súbory).

#### Randomizované štúdie

Namer a spol. v 1988 publikovali prvé výsledky randomizovanej dvojito slepej štúdie (orchiektómia + placebo vs orchiektómia + nilutamid). V tejto práci hodnotili účinnosť kombinovanej terapie u 98 pacientov s metastázujúcim karcinómom prostaty, 53 pacientov s orchiektómiou a placebom a 45 s orchiektómiou a nilutamidom (300 mg denne). Charakteristika súborov pacientov bola porovnateľná z hľadiska štádia ochorenia, veku pacientov, celkového stavu v čase diagnózy, bolesti v kostiach, príznakov dolných močových ciest (LUTS) a hladiny hemoglobínu. Pacientov hodnotili podľa kritérií National Prostate Cancer Project (NPCP). Pacientov sledovali 23,4±8,9 mesiacov. Subjektívne kritériá (bolesti kostí, LUTS a celkový

stav) nevykazovali \_tatisticky signifikantné rozdiely medzi oboma skupinami. Pri hodnotení objektívnych kritérií (kompletná + parciálna remisia, stabilizované ochorenie a progresia ochorenia) autori zistili lepšie výsledky na strane pacientov liečených kombinovanou liečbou, ale tieto nedosiahli štatistickú významnosť. Autori opierali svoje pozitívne hodnotenie MAB o skutočnosť, že v skupine pacientov liečených MAB iba 8 % progredovalo oproti 18 % v druhej skupine ( $p=0,17$ ). Hodnotenie obdobia bez progresie ochorenia udali iba za prvých 6 mesiacov liečby 92 % (MAB) oproti 82 % (OE) ( $p<0,07$ ). Keď sa však pozorne sledovali výsledky sa zistilo, že za 18 mesiacov liečby 25 % pacientov so samotnou orchiektómiou bolo bez príznakov progresie oproti 11 % v skupine liečených aj nilutamidom. Na základe týchto výsledkov nemožno jednoznačne hovoriť o výhode MAB oproti orchiektómii samotnej. Naviac pacienti liečení MAB mali podstatne viac vedľajších účinkov: poruchy videnia ( $p<0,008$ ), poruchy GIT ( $p<0,013$ ) a kutánnny erytém ( $p<0,023$ ). Béland a spol. (1988) publikovali podobnú prácu, v ktorej porovnávali u 149 pacientov s karcinómom prostaty a objektívnym dôkazom metastáz účinnosť orchiektómie a nilutamidu (72 pacientov) s orchiektómiou samotnou (77 pacientov). Autori hodnotili výsledky liečby podľa kritérií NPCP. Za pozitívnu odpoveď na liečbu považovali kompletnú a parciálnu remisiu, ale aj stabilizované ochorenie. Pozitívnu odpoveď zistili u 61 % pacientov po orchiektómii a u 84 % pacientov v súbore s kompletnou blokádou; tento rozdiel je štatisticky významný na hladine významnosti  $p<0,004$ . Výsledky odzrkadľujú však stav iba po 6 mesiacoch liečby; výsledky za 12 mesiacov, resp. za 18 mesiacov nie sú štatisticky významné (42 % vs 48 %, resp. 24 % vs 24%). Prežívanie pacientov bolo lepšie v skupine pacientov liečených MAB ( $p<0,048$ ). Autori však neudali špecifické prežívanie pacientov v jednotlivých skupinách a keďže autori v práci neuvádzajú charakteristiky súborov, rozdiely treba brať s rezervou.

Prvú rozsiahlu randomizovanú placebo kontrolovanú štúdiu v r. 1989 uverejnili Crawford so skupinou z National Cancer Institute Intergroup Study (INT-0036). Štúdia porovnávala účinnosť leuprolidu s placebom oproti leuprolidu s flutamidom u 603 pacientov. Tristo pacientov randomizovali do skupiny s placebom a 303 pacientov do skupiny s flutamidom; súbory boli porovnateľné z hľadiska štádia ochorenia, stupňa diferenciácie buniek karcinómu, veku, celkového stavu pacienta, biochemických a krvných parametrov. Výsledky hodnotili podľa kritéria NPCP: kompletnú remisiu dosiahlo 7,9 % pacientov v kombinovanej liečbe, oproti 7,1 % pacientov liečených monoterapiou. Parciálnu remisiu dosiahlo 35,7 % v MAB a 28,2 % v monoterapii. Tieto rozdiely nevykazovali štatistickú významnosť. Podstatné rozdiely našli autori pri hodnotení času do progresie 16,5 mesiacov pre MAB, resp. 13,9 mesiacov pre monoterapiu ( $p<0,05$ , oproti 28,3 mesiacov u pacientov liečených monoterapiou ( $p<0,035$ )). Rozdiely v účinnosti liečby medzi oboma skupinami neboli výrazné, avšak pri oddelenom hodnotení pacientov s minimálnym počtom metastáz sa tieto rozdiely zvýraznili v prospech MAB. Žiaľ, nízky počet randomizovaných pacientov s minimálnym ochorením nedovoľuje robiť odvážne závery. Autori pozitívne hodnotia rýchlejšie zlepšenie subjektívnych a objektívnych parametrov za prvých 12 mesiacov liečby u pacientov v ramene MAB. Uvedomujú si, že rozdiely medzi oboma ramenami sú malé, ale považujú ich za dôležité. Vzhľadom na dobré výsledky u pacientov v ramene MAB s minimálnym ochorením odporúčajú ďalej sledovať túto skupinu pacientov prospektívnymi randomizovanými štúdiami. O rok neskôr Crawford a Allen (1990) prezentujú rozšírené výsledky predošlej štúdie u 617 pacientov. Celkové výsledky sa stotožňujú s predchádzajúcimi. U pacientov s minimálnym ochorením a dobrým celkovým stavom zistili prežívanie 51,9 mesiacov v ramene MAB oproti 39,6 mesiacov v ramene monoterapie.

Približne v rovnakom čase, ako vznikla štúdia INT (0036) zača-

la európska štúdia (International Prostate Cancer Study Group) porovnávajúca goserelin s flutamidom oproti samotnému goserelinu u 571 pacientov s lokálne pokročilým a metastázujúcim karcinómom prostaty. Metastázy boli prítomné u 55 % pacientov a 45 % malo iba lokálne pokročilé ochorenie. Od r. 1989 autori postupne podávajú informácie o výsledkoch štúdie. Lunglmayr (1989) ešte na začiatku tejto prospektívnej randomizovanej štúdie nezbadal žiadne subjektívne alebo objektívne zlepšenie príznakov u pacientov v skupine MAB oproti monoterapii. Zaznamenal však podstatne menší výskyt vzplanutia ochorenia (flare) za prvých 4 týždne liečby u pacientov liečených aj flutamidom. Ďalej zistil, že kombinácia LHRH a antiandrogén rýchlejšie znižuje hladinu nádorových markerov. Toxicita flutamidu bola vysoká a viedla k prerušeniu liečby. V r. 1991 Tyrrell a spol. hodnotili horeuvedenú štúdiu po 2 rokoch (medián) liečby a nezistili žiadne významný rozdiel medzi oboma skupinami pacientov v subjektívnej a objektívnej odpovedi, obdobie do progresie ochorenia, zlyhaní liečby a prežívaní. Ďalej potvrdili predošlé výsledky Lunglmayra (1989) o tom, že pacienti v kombinovanej liečbe nemajú príznaky vzplanutia ochorenia v období prvých 4 týždňov od zahájenia liečby. Signifikantne rýchlejšie dochádza k zostupu nádorových markerov u pacientov v MAB. Zaznamenali takmer 20 % (44 pacientov) prerušenie liečby v dôsledku vedľajších účinkov v MAB ramene. Autori nevidia výhody kombinovanej liečby oproti monoterapii pri dlhodobej liečbe pacientov s pokročilým karcinómom prostaty. V r. 2000 Tyrrell a spol. vydali definitívne výsledky tejto dlhodobej štúdie a nezistili, významný rozdiel v prežívaní pacientov medzi randomizovanými skupinami ani vtedy, keď výsledky analyzovali s ohľadom na štádium ochorenia (M0, M1) ( $p=0,685$ ). Autori v závere konštatujú, že po 10 rokoch liečby u pacientov s MAB badať mierne, ale nesignifikantné zlepšenie.

V r. 1990 vyšlo niekoľko prác, ktoré hodnotili kombinovaný liečebný prístup oproti monoterapii (chirurgická alebo chemická kastrácia) u pacientov s pokročilým karcinómom prostaty. Denis a spol. (1990) hodnotili výsledky liečby goserelinom + flutamidom oproti orchiektómii u 327 pacientov. Obe ramená štúdie boli vyvážené z hľadiska štatistického spracovania, ale do ramena so samotnou orchiektómiou sa dostalo viac pacientov s mnohočetnými metastázami (80 % vs 71 %). Medián sledovania pacientov bol 2,5 roka. Za toto obdobie autori zistili významný rozdiel v čase do progresie ochorenia (subjektívne príznaky  $p<0,001$  a objektívne príznaky  $p<0,04$ ). Prežívanie pacientov nevykazovalo podstatné rozdiely medzi oboma sledovanými ramenami ( $p<0,89$ ). Kombinovaná liečba významne predlžuje čas do progresie ochorenia (subjektívne aj objektívne) v porovnaní s orchiektómiou. Predĺženie času do progresie ochorenia nepredlžuje prežívanie pacientov, naopak po progresii ochorenia prežívanie je podstatne kratšie u pacientov v kombinovanej liečbe ( $p<0,02$ ).

Iversen a spol. (1990) randomizovali 262 pacientov (133 orchiektómia samotná a 129 LHRH + antiandrogén), medián sledovania bol 39 mesiacov. Autori nenašli podstatné rozdiely v dĺžke času bez progresie ochorenia a v prežívaní medzi oboma skupinami pacientov. Toxicita kombinovanej liečby sa javila podstatne vyššia, ako pri orchiektómii. Fourcade a spol. (1990) v multicentrickej randomizovanej placebo kontrolovanej štúdií porovnával goserelin + flutamid oproti goserelinu samotnému v liečbe pokročilého karcinómu prostaty. Sledovanie pacientov bolo krátke, v priemere 211 dni. Autori opäť nezistili podstatné rozdiely medzi MAB a monoterapiou a to ani pri hodnotení subjektívneho a objektívneho zlepšenia pacientov za prvých 6 mesiacov liečby. Boccardo a spol. (1990) liečili 304 pacientov s lokálne pokročilým a metastázujúcim ochorením, 152 pacientov dostalo kombináciu goserelinu s flutamidom a 152 iba goserelin. V sledovanom čase (medián sledovania pacientov bol 18 mesiacov) nezistili žiadne rozdiely medzi oboma liečebnými postupmi. Signifikantne viac pacientov s metastázujúcim ochorením v kombinovanej liečbe

Tab. 1. Závěry niektorých randomizovaných štúdií porovnávajúcich monoterapiu s maximálnou androgénovou blokádou (Goptas a Crawford, 1999)

Štúdia	Počet chorých	Sledovanie	Liečby	PBP (mes.)	CP (mes.)	Výsledky
NCI INT 0036	300 303	48 mes. (max)	LEUP+PLA LEUP+FLU	13,9 16,5	28,3 35,6	PBP a CP lepšie pre MAB
EORTC 30853	163 164	5 r. (med)	ORC GOS+FLU	19,6 30,7	27,1 34,4	PBP a CP lepšie pre MAB
ANAND INT STU	232 225	35 mes. (med) 4,5 r. (max)	ORC+PIA ORC+NIL	14,9 19,0	24,2 27,3	PBO lepšie pre MAB
DAPROCA	133 129	57 mes. (max)	OCR GOS+FLU	16,8 16,5	27,6 22,7	NS (PBP a CP)
PONCAP	186 187	24 mes. (med)	GOS GOS+FLU	18 24	32 34	NS (PBP a CP)
NCI INT 0105	681 690	5 r. (max)	ORC+PLA ORC+FLU	18 21	30 31	NS (PBP a CP)
IPCSG	284 287	10 r. (max)	GOS GOS+FLU	NS	37,7 42,2	NS (PBP a CP)

Vysvetlivky: NCI-National Cancer Institute; INT-Intergroup; IPCSG-International Prostate Cancer Study Group; PONCAP- Italian Prostate Cancer Project; DAPROCA-Danish Prostatic Cancer Group; ANAND INT STU-Anadron International Study; LEUP-Leuprolid acetát; PLA-Placebo; FLU-Flutamid; ORC-Orchiektómia; Nil-Nilutamid; GOS-Goserelin acetát; PBP-prežívanie bez progresie; CP-celkové prežívanie; PBO-prežívanie bez príznakov ochorenia; MAB- Maximálna androgénová blokáda

dosiahlo parciálnu remisiu ( $p < 0,015$ ). Tento rozdiel však sa neodzrkadlil na dĺžke remisie, ale ani na prežívaní pacientov. Autori zaznamenali významnejší výskyt vedľajších účinkov (od  $p < 0,00002$  do  $p < 0,06$ ). Di Silverio a spol. (1990) sledovali účinnosť kombinovanej liečby (goserelin + CPA) oproti goserelinu u 328 pacientov a opäť nezistili významné rozdiely medzi oboma skupinami i napriek rýchlejšej klinickej odpovedi u pacientov v kombinovanej liečbe. Tento rozdiel bol evidentný iba 6 mesiacov od zahájenia liečby. Po 24 mesiacoch malo parciálnu remisiu viac pacientov v monoterapii. V r. 1991 Béland a spol. a Denis a spol. sumarizovali kanadské a európske (EORTC 30853) skúsenosti. Obidvaja autori zistili významne rýchlejšiu subjektívnu a objektívnu klinickú odpoveď u pacientov v MAB, ale nezistili rozdiely v dĺžke remisie. Európska štúdia dokonca ukázala, že po progresii ochorenia pacienti v kombinovanej liečbe prežívajú podstatne kratšie ( $p < 0,078$ ). Keuppens a spol. (1993) publikovali výsledky EORTC štúdie 30853 po 4 rokoch sledovania pacientov. V nej potvrdili vo všetkých sledovaných parametroch (subjektívna a objektívna klinická odpoveď, trvanie remisie a prežívanie pacientov) štatisticky významnú výhodu kombinovanej liečby oproti samotnej orchiektómii. Výsledky potvrdili aj Denis a spol. (1998) po definitívnom hodnotení štúdie EORTC 30853 (sledovanie 10 rokov). Z tejto liečby predovšetkým profitovali pacienti s minimálnym ochorením (relatívne riziko 0,6) (Sylvester a spol., 1998). V r. 1993 ďalšia prominentná štúdia (dvojito slepá randomizovaná placebom kontrolovaná) potvrdila výhodu MAB (Janknegt a spol., 1993). Boccardo a spol. (1993) vo svojej práci (medián sledovania 24 mesiacov) potvrdili len čiastočnú výhodu MAB (dĺžka remisie) a neodporučili MAB u pacientov s metastázujúcim ochorením. EORTC štúdia 30853 podobne ako štúdia INT (0036) potvrdili výhodu kombinovanej liečby iba u pacientov s minimálnym ochorením. Janknegt a spol. (1993) naopak nehodnotili pacientov podľa štádia ochorenia (minimálne a rozsiahle ochorenie). Niekoľko menších štúdií porovnávajúcich LHRH a antiandrogén s LHRH alebo bilaterálnou orchiektómiou a antiandrogénom nedokázali výhodu kombinovanej liečby (Ferrari a spol., 1996; Zalcberg a spol., 1996). Eisenberger a spol. (1998) publikovali vôbec najväčšiu dvojitoslepú štúdiu (INT 0105) porovnávajúcu bilaterálnu orchiektómiu a flutamid s bilaterálnou orchiektómiou a placebom. Autori randomizovali 1387 pacientov, z ktorých 1371 spĺňa

lo vstupné kritéria (690 v kombinovanej liečbe a 681 v monoterapii) a nezistili výhodu MAB (relatívne riziko úmrtia v MAB bolo 0,91), dokonca ani po stratifikácii pacientov podľa štádia ochorenia (minimálne – 283 pacientov alebo rozsiahle metastatické ochorenie – 1088 pacientov) a celkového stavu pacienta. Zistili však významný rozdiel v prospech skupiny s placebom z hľadiska toxicity liečby – hnačky ( $p < 0,001$ ) a anémia ( $p < 0,046$ ).

Výsledky štúdií sú kontroverzné, ich závery rozporuplné a stále nedávajú jasnú odpoveď o výhodách MAB oproti monoterapii (tab. 1). Samotné štúdie nie sú homogénne z hľadiska sledovanej populácie, metodológie a štruktúry štúdie, doby sledovania, sledovaných parametrov a štatistického spracovania. Názory o MAB sa v urologickej verejnosti rôznia a tento stav trvá už takmer dvadsať rokov.

### Meta-analýzy

V ostatnom čase sa rozhodla skupina autorov preskúmať tieto práce a zjednotiť ich tak, aby sa mohli robiť konkrétne, vecné a záväzné závery (meta-analýza). Prečo robiť meta-analýzu, keď randomizované štúdie majú byť najvalidnejším spôsobom testovania terapeutických prístupov. V podstate nie sú, ak sa dosahujú iba malé rozdiely medzi sledovanými terapeutickými skupinami. V tomto sa ako optimálna ukazuje analýza čo najväčšieho počtu subjektov. Klinické štúdie, aj randomizované, majú zriedka dostatočnú štatistickú silu. V tejto situácii sa môže stať, že i metodologicky podobné štúdie dávajú rôzne výsledky. Odhaduje sa, že pravdepodobnosť dosiahnuť pozitívny alebo negatívny výsledok tam kde existujú len malé rozdiely je  $\approx 10\%$ . Meta-analýza môže túto chybu vylúčiť, a vylúčiť aj jej skreslenie (bias). Meta-analýza berie do úvahy aj publikácie, ktoré vyšli v domácich časopisoch, ako aj výsledky nepublikovaných prác. Tým sa vylučuje publikačný bias, ktorý vzniká tým, že autori a vydavatelia majú predsudky publikovať práce s negatívnym výsledkom (Schröder, 1999). Bertagna a spol. (1994) po prvýkrát robili meta-analýzu siedmich randomizovaných štúdií porovnávajúcich orchiektómiu a nilutamid so samotnou orchiektómiou (1056 pacientov). Subjektívne a objektívne zlepšenie príznakov a zlepšenie nádorových markerov bolo štatisticky významné pre MAB, avšak autori hodnotili výsledky iba za prvých 6 mesiacov liečby. Dĺžka remisie bola len hranične významná ( $p < 0,05$ ) a prežívanie pacientov nebolo rozdielne medzi oboma skupinami. Dru-

Tab. 1. Závěry niektorých randomizovaných štúdií porovnávajúcich monoterapiu s maximálnou androgénovou blokádou (Goetas a Crawford, 1999)

Štúdia	Počet chorých	Sledovanie	Liečby	PBP (mes.)	CP (mes.)	Výsledky
NCI INT 0036	300 303	48 mes. (max)	LEUP+PLA LEUP+FLU	13,9 16,5	28,3 35,6	PBP a CP lepšie pre MAB
EORTC 30853	163 164	5 r. (med)	ORC GOS+FLU	19,6 30,7	27,1 34,4	PBP a CP lepšie pre MAB
ANAND INT STU	232 225	35 mes. (med) 4,5 r. (max)	ORC+PIA ORC+NIL	14,9 19,0	24,2 27,3	PBO lepšie pre MAB
DAPROCA	133 129	57 mes. (max)	OCR GOS+FLU	16,8 16,5	27,6 22,7	NS (PBP a CP)
PONCAP	186 187	24 mes. (med)	GOS GOS+FLU	18 24	32 34	NS (PBP a CP)
NCI INT 0105	681 690	5 r. (max)	ORC+PLA ORC+FLU	18 21	30 31	NS (PBP a CP)
IPCSG	284 287	10 r. (max)	GOS GOS+FLU	NS	37,7 42,2	NS (PBP a CP)

Vysvetlivky: NCI-National Cancer Institute; INT-Intergroup; IPCSG-International Prostate Cancer Study Group; PONCAP- Italian Prostate Cancer Project; DAPROCA-Danish Prostatic Cancer Group; ANAND INT STU-Anadron International Study; LEUP-Leuprolid acetát; PLA-Placebo; FLU-Flutamid; ORC-Orchiektómia; Nil-Nilutamid; GOS-Goserelin acetát; PBP-prežívanie bez progresie; CP-celkové prežívanie; PBO-prežívanie bez príznakov ochorenia; MAB- Maximálna androgénová blokáda

dosiahlo parciálnu remisiu ( $p < 0,015$ ). Tento rozdiel však sa neodzrkadlil na dĺžke remisie, ale ani na prežívaní pacientov. Autori zaznamenali významnejší výskyt vedľajších účinkov (od  $p < 0,00002$  do  $p < 0,06$ ). Di Silverio a spol. (1990) sledovali účinnosť kombinovanej liečby (goserelin + CPA) oproti goserelinu u 328 pacientov a opäť nezistili významné rozdiely medzi oboma skupinami i napriek rýchlejšej klinickej odpovedi u pacientov v kombinovanej liečbe. Tento rozdiel bol evidentný iba 6 mesiacov od zahájenia liečby. Po 24 mesiacoch malo parciálnu remisiu viac pacientov v monoterapii. V r. 1991 Béliand a spol. a Denis a spol. sumarizovali kanadské a európske (EORTC 30853) skúsenosti. Obidvaja autori zistili významné rýchlejšiu subjektívnu a objektívnu klinickú odpoveď u pacientov v MAB, ale nezistili rozdiely v dĺžke remisie. Európska štúdia dokonca ukázala, že po progresii ochorenia pacienti v kombinovanej liečbe prežívajú podstatne kratšie ( $p < 0,078$ ). Keuppens a spol. (1993) publikovali výsledky EORTC štúdie 30853 po 4 rokoch sledovania pacientov. V nej potvrdili vo všetkých sledovaných parametroch (subjektívna a objektívna klinická odpoveď, trvanie remisie a prežívanie pacientov) štatisticky významnú výhodu kombinovanej liečby oproti samotnej orchiektómii. Výsledky potvrdili aj Denis a spol. (1998) po definitívnom hodnotení štúdie EORTC 30853 (sledovanie 10 rokov). Z tejto liečby predovšetkým profitovali pacienti s minimálnym ochorením (relatívne riziko 0,6) (Sylvester a spol., 1998). V r. 1993 ďalšia prominentná štúdia (dvojito slepá randomizovaná placebo kontrolovaná) potvrdila výhody MAB (Janknegt a spol., 1993). Boccardo a spol. (1993) vo svojej práci (medián sledovania 24 mesiacov) potvrdili len čiastočnú výhodu MAB (dĺžka remisie) a neodporučili MAB u pacientov s metastázujúcim ochorením. EORTC štúdia 30853 podobne ako štúdia INT (0036) potvrdili výhodu kombinovanej liečby iba u pacientov s minimálnym ochorením. Janknegt a spol. (1993) naopak nehodnotili pacientov podľa štádia ochorenia (minimálne a rozsiahle ochorenie). Niekoľko menších štúdií porovnávajúcich LHRH a antiandrogén s LHRH alebo bilaterálnou orchiektómiou a antiandrogénom nedokázali výhodu kombinovanej liečby (Ferrari a spol., 1996; Zalberg a spol., 1996). Eisenberger a spol. (1998) publikovali vôbec najväčšiu dvojitoslepú štúdiu (INT 0105) porovnávajúcu bilaterálnu orchiektómiu a flutamid s bilaterálnou orchiektómiou a placebo. Autori randomizovali 1387 pacientov, z ktorých 1371 spĺňa-

lo vstupné kritéria (690 v kombinovanej liečbe a 681 v monoterapii) a nezistili výhodu MAB (relatívne riziko úmrtia v MAB bolo 0,91), dokonca ani po stratifikácii pacientov podľa štádia ochorenia (minimálne – 283 pacientov alebo rozsiahle metastatické ochorenie – 1088 pacientov) a celkového stavu pacienta. Zistili však významný rozdiel v prospech skupiny s placebo z hľadiska toxicity liečby – hnačky ( $p < 0,001$ ) a anémia ( $p < 0,046$ ).

Výsledky štúdií sú kontroverzné, ich závery rozporuplné a stále nedávajú jasnú odpoveď o výhodách MAB oproti monoterapii (tab. 1). Samotné štúdie nie sú homogénne z hľadiska študovanej populácie, metodológie a štruktúry štúdie, doby sledovania, sledovaných parametrov a štatistického spracovania. Názory o MAB sa v urologickej verejnosti rôznia a tento stav trvá už takmer dvadsať rokov.

#### Meta-analýzy

V ostatnom čase sa rozhodla skupina autorov preskúmať tieto práce a zjednotiť ich tak, aby sa mohli robiť konkrétne, vecné a záväzné závery (meta-analýza). Prečo robiť meta-analýzu, keď randomizované štúdie majú byť najvalidnejším spôsobom testovania terapeutických prístupov. V podstate nie sú, ak sa dosahujú iba malé rozdiely medzi sledovanými terapeutickými skupinami. V tomto sa ako optimálna ukazuje analýza čo najväčšieho počtu subjektov. Klinické štúdie, aj randomizované, majú zriedka dostatočnú štatistickú silu. V tejto situácii sa môže stať, že i metodologicky podobné štúdie dávajú rôzne výsledky. Odhaduje sa, že pravdepodobnosť dosiahnuť pozitívny alebo negatívny výsledok tam kde existujú len malé rozdiely je  $\approx 10\%$ . Meta-analýza môže túto chybu vylúčiť, a vylúčiť aj jej skreslenie (bias). Meta-analýza berie do úvahy aj publikácie, ktoré vyšli v domácich časopisoch, ako aj výsledky nepublikovaných prác. Tým sa vylučuje publikačný bias, ktorý vzniká tým, že autori a vydavateľia majú predsudky publikovať práce s negatívnym výsledkom (Schröder, 1999). Bertagna a spol. (1994) po prvýkrát robili meta-analýzu siedmich randomizovaných štúdií porovnávajúcich orchiektómiu a nilutamid so samotnou orchiektómiou (1056 pacientov). Subjektívne a objektívne zlepšenie príznakov a zlepšenie nádorových markerov bolo štatisticky významné pre MAB, avšak autori hodnotili výsledky iba za prvých 6 mesiacov liečby. Dĺžka remisie bola len hranične významná ( $p < 0,05$ ) a prežívanie pacientov nebolo rozdielne medzi oboma skupinami. Dru-

há meta-analýza a možno prvá, ktorá jednoznačne spochybnila MAB pochádza zo skupiny Prostate Cancer Trialists Cooperative Group (PCTCG, 1995). Táto meta-analýza brala do úvahy 22 z 25 publikovaných randomizovaných štúdií, ktoré začali pred decembrom 1989. Analýza zhrňuje údaje 5710 pacientov, z ktorých zomrelo 3283 pacientov a sleduje prežívanie za 5 rokov. Autori analyzovali práce podľa použitého spôsobu liečby (chemická alebo chirurgická kastrácia a použitý antiandrogén). Z celkového počtu pacientov 13 % nemalo metastázujúce ochorenie; títo pacienti sa hodnotili zvlášť, ale výsledky nezmenili celkové závery meta-analýzy. Rozdiely v prežívaní pacientov za 5 rokov liečby sa zistili medzi jednotlivými štúdiami podľa použitého antiandrogénu (flutamid, nilutamid alebo CPA). V týchto podskupinách sa nezistili rozdiely v prežívaní pacientov medzi MAB a monoterapiou. Závery tejto práce jasne ukazujú, že MAB má oproti monoterapii iba 3,5 % výhodu v prežívaní za 5 rokov, tento rozdiel nie je však štatisticky významný. Aj iní autori sa venovali hodnoteniu výsledkov klinických štúdií o účinnosti MAB (Soloway, 1998; Goktas a Crawford, 1999). PCTCG v r. 2000 publikovali rozšírenú analýzu randomizovaných štúdií kombinovanej liečby oproti monoterapii. V tejto práci hodnotili 27 randomizovaných štúdií a záznamy 8275 mužov s metastázujúcim ochorením (88 %) alebo lokálne pokročilým karcinómom prostaty (12 %). Polovica pacientov bola staršia ako 70 rokov a hlavný cieľ meta-analýzy bolo sledovanie celkového prežívania pacientov za 5 rokov. 5932 (72 %) pacientov zomrelo, z nich až u 80 % príčinou smrti bol karcinóm. 5-ročné prežívanie bolo 25,4 % pre MAB a 23,6 % pre monoterapiu, prežívanie o 1,8 % nebolo štatisticky významné ( $p < 0,11$ ).

Kombinovaná liečba s CPA, ktorá tvorila iba pätinu všetkých analyzovaných štúdií, mala mierne horšie výsledky ako monoterapia (15,4 % resp. 18,1 %;  $p < 0,04$ ). Výsledky MAB s flutamidom alebo nilutamidom boli lepšie ako monoterapia (27,6 % resp. 24,7 %;  $p < 0,005$ ). Pri liečbe pokročilého karcinómu prostaty pridanie antiandrogénov zlepšuje prežívanie pacientov o 2-3 % (v závislosti od toho, či sa používa CPA alebo nesteroidný antiandrogén) za 5 rokov. Pravdepodobnosť, že tento rozdiel je skutočný sa pohybuje od 0-5 %.

#### Záver

Kombinovaná liečba nepriniesla očakávaný výsledok a nevedla k predĺženiu obdobia bez remisie a života pacienta. Tieto práce však ukázali, že MAB má indikácie v liečbe pokročilého karcinómu prostaty:

- ak sa v liečbe používa LHRH analóg ako spôsob potlačenia testosterónu, odporúča sa pridať antiandrogén pred zahájením liečby, aby sa predišlo vzplanutiu ochorenia (flare disease),
- viaceré štúdie dokázali, že MAB rýchlejšie vedie ku klinickej odpovedi a k normalizácii nádorových markerov. Neovplyvňuje však dĺžku remisie a ani prežívanie pacientov. Preto sa odporúča dočasná MAB u pacientov, ktorí v čase diagnózy majú závažné príznaky karcinómu prostaty (bolesti kostí, neurologická symptomatológia a mikčné ťažkosti),
- úloha MAB v liečbe druhej línie (step-up therapy) si v budúcnosti vyžiada randomizované štúdie,
- potenciálna výhoda MAB v niektorých podskupinách pacientov vyžaduje ďalší výskum na veľkom súbore pacientov.

#### Literatúra

- Béland, G., Elhilali, M., Fradet, Y., Laroche, B. et al.: Total androgen blockade for metastatic cancer of the prostate. *Am. J. Clin. Oncol.*, 11, 1988, suppl. č. 2, s. S187-S190
- Béland, G., Elhilali, M., Fradet, Y., Laroche, B., Ramsey, E. W., Trachemberg, J., Venner, P. M., Tewari, H. D.: Total androgen ablation: canadian experience. *Urol. Clin. N. Am.*, 18, 1991, č. 1, s. 75-82
- Bertagna, C., De Géry, A., Hucher, M., Francois, J. P., Zanirato, J.: Efficacy of the combination of nilutamide plus orchidectomy in patients with metastatic prostatic cancer. A meta-analysis of seven randomized double-blind trial (1056 patients). *Br. J. Urol.*, 73, 1994, č. 4, s. 396-402
- Boccardo, F., Decensi, A., Guarneri, D., Rubagotti, A., Oneto, F. and the italian prostatic cancer project (PONCAP) investigators. Zoladex with or without flutamid in the treatment of locally advanced or metastatic prostate cancer: interim analysis of an ongoing PONCAP study. *Eur. Urol.*, 18, 1990, suppl. č. 3, s. 48-53
- Boccardo, F., Pace, M., Rubagotti, A., Guarneri, A., Decensi, F., and the members of the italian prostatic cancer project (PONCAP) study group. *Eur. J. Cancer*, 29A(8), 1993, č. 8, s. 1088-1093
- Brendler, H.: Adrenalectomy and hypofysectomy for prostatic cancer. *Urology*, 2, 1973, č. 2, s. 99-102
- Crawford, D. E., Eisenberg, M. A., McLeod, D. G., Spaulding, J. T., Benson, R., Andrew Dorr, F., et al.: A controlled trial of leuprolide with or without flutamid in prostatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 321, 1989, č. 7, s. 419-424
- Crawford, E. D., Allen, J. A.: Treatment of newly diagnosed state D2 prostate cancer with leuprolide and flutamide or leuprolide alone, phase III, intergroup study 0036. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 37, 1990, č. 6, s. 961-963
- Denis, L., Smith, P. H., Carneiro de Moura, J. L., Newling, D. W. W., Bono, A., Keuppens, F., Robinson, M., Mahler, C., Sylvester, R., De Pauw, M., Vermeylen, K., Ongeda, P. and members of the EORTC GU group. Orchidectomy vs. Zoladex plus flutamid in patients with metastatic prostate cancer. *Eur. Urol.*, 18, 1990, suppl. č. 3, s. 34-40
- Denis, L., Smith, P., Carneiro de Moura, J. L., Newling, D., Bono, A., Keuppens, F., Mehler, C., Robinson, M., Sylvester, R., De Pauw, M., Vermeylen, O., Ongena, P. et al.: Total androgen blockade: european experience. *Urol. Clin. North Am.*, 18, 1991, č. 1, s. 65-73
- Denis, L. J., Keuppens, F., Smith, P. H., Whelan, P., Carneiro de Moura, J. L., et al.: Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. *Eur. Urol.*, 33, 1998, č. 2, s. 144-151
- Denis, L. J., Griffiths, K.: Endocrine treatment in prostate cancer. *Surg. Oncol.*, 18, 2000, č. 1, s. 52-74
- Di Silverio, F., Serio, M., DeEramo, G., Sciarra, F.: Zoladex vs. Zoladex plus cyproteron acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: a multicenter italian study. *Eur. Urol.*, 18, 1990, suppl. č. 3, s. 54-61
- Eisenberger, M. A., Blumenstein, B. A., Crawford, E. D., Miller, G., McLeod, D. J., et al.: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 339, 1998, č. 15, s. 1036-1042
- Ferrari, P., Castagnetti, G., Ferrari, G., Baisi, B., Dotti, A.: Combination treatment versus LHRH alone in advanced prostate cancer. *Urol. Int.*, 56, 1996, suppl. č. 1, s. 13-17
- Fourcade, R. O., Cariou, G., Coloby, P., Colombel, P., Coulangue, C., Grise, P., Mangin, P., Soret, J. Y., Poterre, M.: Total androgen blockade with Zoladex plus flutamide vs. Zoladex alone in advanced prostatic carcinoma: interim report of a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. Urol.*, 18, 1990, suppl. č. 3, s. 45-47
- Goktas, S., Crawford, E. D.: Optimal hormonal therapy for advanced prostatic carcinoma. *Sem. Oncol.*, 26, 1999, č. 2, s. 162-173
- Huggins, C., Bergenstal, D.M.: Effect of bilateral adrenalectomy on certain human tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 38, 1952, č. 1, s. 73-76
- Iversen, P., Danish prostatic cancer group (DAPROCA). Zoladex plus flutamide vs. Orchidectomy for advanced prostatic cancer. *Eur. Urol.*, 18, 1990, suppl. č. 3, s. 41-44
- Janknegt, R. A., Abbou, C. C., Bartoletti, L. et al.: Orchiectomy and nilutamid or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J. Urol.*, 149, 1993, č. 1, s. 77-83
- Keuppens, F., Whelan, P., Carneiro de Moura, J. L., Newling, D., Bono, A., Denis, L., Robinson, M. and the members of the european organization for research and treatment of cancer - genitourinary group: Orchiectomy versus goserelin plus flutamid in patients with metastatic prostate cancer (EORTC 30853). *Cancer*, 72, 1993, č. 12 (suppl.), s. 3863-3869
- Labrie, F., Dupont, A., Bélanger, A., Cusan, L., Lacourcière, Y. et al.: New hormonal therapy in prostatic carcinoma: Combined treatment with a LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin. Invest. Med.*, 5, 1982, č. 4, s. 267-275
- Labrie, F., Dupont, A., Cusan, L., Giguere, M., Bergeron, N., Borsany, J., Lacourcière, Y., Bélanger, A., Emond, J., Monfette, G., et al.: Combination therapy with flutamide and castration (LHRH, or orchiectomy) in previously untreated patients with clinically D2 prostate cancer: today's therapy of choice. *J. Steroid. Biochem.*, 30, 1988, č. 1-6, s. 107-117
- Labrie, F., Dupont, A., Cusan, L., Manhes, G., Bergeron, N., Lacourcière, Y., Pineault, S., Bélanger, A., Monfette, G., Emond, J.: Combination therapy with castration and flutamide: today's treatment of choice for prostate cancer. *J. Steroid. Biochem.*, 33, 1989, č. 4B, s. 817-821
- Labrie, F., Dupont, A., Simara, J., Luu-The, V., Bélanger, A.: Intracrinology: The basis for the rational design of endocrine therapy at all stages of prostate cancer. *Eur. Urol.*, 24, 1993a, suppl. č. 2, s. 94-105
- Labrie, F., Bélanger, A., Dupont, A., Luu-The, V., Simard, J., Labrie, C.: Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. *Clin. Invest. Med.*, 16, 1993b, č. 6, s. 475-492

27. Lunglmayr, G.: „Zoladex“ versus „Zoladex“ plus flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. First interim analysis of an international trial. International prostate cancer study group. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 303, 1989, č. 1, s. 145-151
28. Namer, M., Amiel, J., Toubol, J: Anandrom (RU 23908) associated with orchiectomy in stage D prostate cancer: preliminary results of a randomized, double-blind study. *Am. J. Clin. Oncol.*, 11, 1988, suppl. č. 2, s. S191-S196.
29. Newling, D.W.W: Antiandrogens in the treatment of prostate cancer (review). *Br. J. Urol.*, 77, 1996, č. 6, s. 776-784
30. Oesterling, J. E., Epstein, J. J., Walsh, P. C.: The inability of adrenal androgens to stimulate adult prostate - an autopsy evaluation of men with hypogonadotropic hypogonadism and panhypopituitarism. *J. Urol.*, 136, 1986, č. 5, s. 1031-1034
31. Prostate cancer trialists collaborative group PCTCG): Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet*, 346, 1995, č. 8970, s. 265-269
32. Prostate cancer trialists collaborative group PCTCG): Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 355, 2000, č. 9214, s. 1491-1498
33. Schröder, F. H.: Endocrine treatment of prostate cancer-recent developments and the future. Part 1: maximal androgen blockade, early vs delayed endocrine treatment and side-effects. *Br. J. Urol. International*, 83, 1999, č. 2, s. 161-170
34. Soloway, M. S.: Combined androgen blockade: an optimal therapy for minimally advanced prostate cancer? *Br. J. Urol.*, 81, 1998, č. 1, s. 87-95
35. Sylvester, R. J., Denis, L., Voogt, H. for the EORTC-GU cooperative group. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer trials. *Eur. Urol.*, 33, 1998, č. 2, s. 134-143
36. Tyrrell, C. J., Altwein, J. E., Varenhorst, E., Lunglmayr, G., Holdaway, I. M., Haeflinger, J. M., Jordaan, J. P: A multicenter randomized trial comparing the luteinizing hormone releasing hormone analogue goserelin acetate alone and with flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. The international prostate cancer study group. *J. Urol.*, 146, 1991, č. 5, s. 1321-1326
37. Tyrrell, C. J., Altwein, J. E., Klippel, F., Jurincic-Winkler, C., Varenhorst, E., Lunglmayr, G., Boccardo, F., Holdaway, I. M., Haeflinger, J. M., Jordaan, J. P: Comparison of an LHRH analogue (goserelin acetate, „Zoladex“) with combined androgen blockade in advanced prostate cancer: a final survival results of an international prostate cancer study group. *Eur. Urol.*, 37, 2000, č. 2, s. 205-211
38. Zalberg, J. R., Raghavan, D., Marshall, V., Thompson, P.J: Bilateral orchidectomy and flutamide versus orchidectomy alone in newly diagnosed patients with metastatic carcinoma of the prostate - an Australian multicenter trial. *Br. J. Urol.*, 77, 1996, č. 6, s. 865-869
39. Zvara, P., Horňák, M: Kombinovaná androgénna blokáda v liečbe pacientov s pokročilým karcinómom prostaty. *Lek. Obz.*, 40, 1991, č. 7, s. 399-401

---

## knihy

---

### EXPERT GUIDE TO ONCOLOGY

BITRAN, J. D.

American College of Physicians, Philadelphia 2000  
232 str., 44 obr., 113 tab., ISBN 0-943126-88-6, cena 35,- USD

Uhledná brožura vycházející v ediční řadě The Expert Guide Series poskytuje hlavně praktickému lékaři zasvěcené rady na úseku onkologie ve stručném a jasném formátu. Tematika je vysoce aktuální, maligních nádorů přibývá a při mírném ústupu onemocnění kardiiovaskulárních onkologičtí experti předpokládají, že v nadcházejícím století se nádorové malignity dostanou na první místo v příčinách mortality. Na rostoucím relativním zastoupení zhoubných nádorů se bude bezpochyby podílet také stárnutí populace. Proto musejí studenti a lékaři praktikující v oboru klinické onkologie lépe porozumět biologii, genetice a diagnostice maligních stavů a orientovat se v léčebných postupech, které byly v posledních dvou dekáдах značně zlepšeny.

Do textu byla zařazena fiktivní pozorování (case histories) se situacemi typickými pro diagnózu i jejich léčebné řešení. Tematika je rozčleněna do 13 kapitol. Nejprve je podán přehled o patogenezi maligní transformace s popisem jednotlivých kroků, které jsou vysvětleny na vývoji polypů colon a jejich progresi v karcinom. Stručně je popsána nádorová genetika, jsou zhodnoceny diagnostické postupy, anamnéza, fyzikální vyšetření, metody získání tkáňové diagnózy a možnosti markerů. Další část tvoří přehledy TNM klasifikace nádorů, jež jsou vodítkem pro volbu léčby a odhad prognózy. Postupně je vypsána kompletní klasifikace všech důležitých malignit. Jsou stručně podány jednotlivé diagnostické vyšet-

řovací metody a techniky radionuklidového vyšetření. V dalším jsou zpracovány onkologické akutní stavy, jmenovitě obstrukce duté žíly, komprese míchy a skupina metabolických akutních stavů. Jako další je probírána podpůrná léčba a indikace k transfuznímu ošetřování nemocných. Následuje popis paliativní léčby - radioterapie a chirurgie. Další kapitola je věnována lymfoidním neoplaziím, akutní lymfoblastické leukemii, Hodgkinově chorobě, non-Hodgkinským lymfomům, mnohočetnému myelomu a lymfoproliferativním poruchám. Po definování nemoci jsou vyjmenovány klinické příznaky, klasifikace, léčba a prognóza. Dále jsou zpracovány myeloidní neoplazie, akutní a chronická myeloidní leukémie, myeloproliferativní poruchy, primární trombocytémie a myelodysplazie. Jsou probírány malignity podle lokalizací - po karcinomech hlavy a krku je to čá jícnu, bronchogenní ca, gastrointestinální malignity (ca žaludku, pankreatu, kolorektální ca, urogenitální zhoubné procesy, ca prostaty, ca močového měchýře, nádory ledvin, testikulární malignity, gynekologické karcinomy (ovariální, endometriální), karcinom prsu. Do samostatné kapitoly byly začleněny melanom, sarkomy, malignity CNS a malignity neznámé lokalizace.

Obsahově spíše skromná kniha zpracovává přehledně onkologickou problematiku všech důležitých malignit, probírá symptomatologii, diagnostiku a léčbu maligních onemocnění, které budou bezpochyby zaměstnávat lékaře i v dalších desetiletích. Do nastupujícího milénia poskytuje monografie zajímavý soubor aktuálních onkologických poznatků. Adresa vydavatele: American College of Physicians, 190 N. Independence Mall West, Philadelphia, PA 19106, USA.

**V. R., V. H.**



# PROSTATICKÝ SPECIFICKÝ ANTIGEN A KARCINOM PROSTATY

## PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN AND PROSTATE CANCER

LUKEŠ M., ZÁLESKÝ M., ZACHOVAL R., URBAN M., HERÁČEK J.

UROLOGICKÁ KLINIKA FNKV A 3. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY, PRAHA

**Souhrn:** Prostatický specifický antigen (PSA) je v současnosti klinicky nejvýznamnějším nádorovým markerem karcinomu prostaty. V tomto článku autoři poukazují na molekulární formy PSA a jejich charakteristiku, na faktory ovlivňující hodnoty sérové koncentrace PSA, na problematiku skríningu a zejména na možnosti využití PSA při detekci karcinomu prostaty. Problémem při detekci karcinomu prostaty je především nízká specifita PSA při hodnotách 4-10 ng/ml, kde hovoříme o tzv. diagnostické šedé zóně, ve které se karcinom prostaty vyskytuje pouze u 25 % pacientů. Autoři hodnotí metody, které umožňují zvýšit senzitivitu a/nebo specifitu PSA vyšetření, mezi které patří volné PSA, PSA-densita, PSA-densita přechodné zóny, věkově specifické PSA, PSA-velocita, PSA-doubling time, v budoucnu pak možnosti využití RT-PCR techniky.

**Klíčová slova:** Prostatický specifický antigen / nádorový marker / karcinom prostaty / benigní hyperplazie prostaty.

**Abstract:** PSA is currently the most important clinical tumor marker of prostate cancer. Authors focus on molecular forms of PSA and their characteristics, factors influencing serum concentration of PSA, problems of screening and especially possibilities of utilization of PSA for detection of prostate cancer. The main problem in the detection of prostate cancer is a low specificity of PSA in the range of 4-10 ng/ml, so called "diagnostic gray zone", in which prostate cancer occurs in only 25% of patients. Methods enabling to improve sensitivity and/or specificity of PSA (free PSA, PSA density, PSA density of the transition zone, age-specific PSA, PSA velocity, PSA doubling time, RT-PCR technique) are evaluated.

**Key words:** Prostate-specific antigen / tumor markers / prostate cancer / benign prostatic hyperplasia

### Úvod

Nádorový marker je látka produkovaná nádorem, která je kvalitativně i kvantitativně hodnotitelná laboratorními testy v tělesných tekutinách nebo ve tkáních postižených nádorem. Nádorovým markerem by neměla být substance, která se vyskytuje v těle, pokud nádor není přítomen. V biologických systémech však tomu takto nebývá, a proto ideální nádorový marker zatím neexistuje. Existuje však již celá řada látek, které se klinicky využívají ve skríningu, diagnostice, léčbě a při dispenzarizaci nemocných postižených onkologickými onemocněními. V případě karcinomu prostaty (KP) je v současné době jednoznačně preferován prostatický specifický antigen (PSA).

Jeho objev bývá připisován Wangovi (1979), avšak poprvé byl PSA identifikován v prostatické tkáni Ablinem a kol. již v roce 1970 (1,2). V roce 1971 Hara a kol. popsali gama seminoprotein v spermatu, když se snažili objevit marker využitelný v soudním lékařství k identifikaci pachatelů znásilnění (3). Později se ukázalo, že se jedná o identickou látku s PSA. Purifikován a charakterizován byl na gelové elektroforéze Wangem a kol. v roce 1979 (4).

Od doby, kdy začal být PSA široce používán v diagnostice KP, výrazně vzrostl počet provedených biopsií prostaty. Důsledkem je vyšší záchyt KP a detekce časnějších stádií.

### Charakteristika PSA

Prostatický specifický antigen je lidský kalikrein, glykoprotein o molekulové hmotnosti 33 kD s aktivitou neutrální serinové proteázy. Jeho molekulu tvoří 237 aminokyselin a jeden uhlovodíkový řetězec, navázaný na aminoskupinu kyseliny asparagové. PSA obsahuje několik izoforem, izoelektrický bod leží mezi 6,8-7,2.

PSA je secernován epiteliálními buňkami prostaty lemujícími aciny a dukty prostatické tkáně. Vyskytuje se především ve spermatu, kde je jeho koncentrace velmi vysoká (0,2-0,5 mg/ml). Lumen acinů obsahuje nejvyšší koncentraci PSA v těle. Aby se PSA dostal do krevního oběhu, musí překonat

významnou bariéru mezi prostatickým lumen a kapilární krví, zahrnující prostatickou bazální membránu, stroma, kapilární bazální membránu a kapilární endoteliální buňku.

V séru existuje PSA ve 2 formách - volný a vázaný s alfa1 antichymotrypsinem nebo s alfa2 makroglobulinem. Laboratorně stanovitelný je PSA vázaný na alfa1 antichymotrypsin (cca 50-90 % stanovitelného PSA) a volný PSA (fPSA-cca 5-50 % stanovitelného PSA). Komplex PSA s alfa2 makroglobulinem tvoří nedetekovatelnou složku (5,6). Sérový poločas celkového PSA je 1,9 - 3,2 dny, poločas volného PSA necelé 2 hodiny (7,8).

PSA (hK3) je kódován genem uloženým na 19. chromozomu, tento lokus však obsahuje též geny pro lidský kalikrein (hK1) a lidský prostatický glandulární kalikrein (hK2). hK1 a hK2 vykazují 62 % resp. 80 % homologii s primární strukturou PSA (9,10). Tvorba PSA a hK2 je androgenně dependentní a omezená na prostatickou tkáň i když nízké koncentrace byly rovněž detekovány v některých jiných tkáních (11). Tato pozitivita na PSA je pravděpodobně dána tím, že gen kódující tento marker má část sekvence nukleotidu společnou s geny, které kódují další proteiny kalikreinové povahy u lidí. (12).

### Faktory ovlivňující hodnoty sérové koncentrace PSA

Zvýšenou hladinu celkového PSA v séru můžeme pozorovat u KP, avšak i u jiných onemocnění, např. benigní hyperplazie prostaty (BHP), zánětu prostaty, při akutní retenci moči, po některých urologických manipulacích, ale též i po pohlavním styku.

Semjonow a kol. při zhodnocování vyšších hodnot PSA při akutní močové retenci prokázali, že během 24-48 hodin po odhalení a залечení retence klesnou hodnoty PSA o 50 % (13). Zvýšené hodnoty PSA při akutní prostatitidě se po adekvátním přeléčení vrací k normě během 6-8 týdnů. Po biopsii prostaty je nutno na objektivní výsledek počkat přibližně 6 týdnů. Vyšší přítomnost PSA zřejmě souvisí s porušením bazální membrány epitelu prostatických buněk a kontaktem obsahu

prostatických tubulů s krevním řečištěm. Přestože poločas PSA v séru je 1,9-3,2 dny, v případě biopsie jde o doprovodnou zánětlivou reakci, která hladinu PSA drží na vyšší úrovni ještě po několik týdnů. Po transuretrální resekci prostaty se koncentrace sérového PSA zvyšuje, návrat k bazální hladině trvá přibližně 20 dní (14).

Vyšetření per rektum již v současnosti není pokládáno za zdroj zvýšeného PSA (15). Většina autorů se též přiklání k názoru, že ani běžná katetrizace, cystoskopie a transrektální sonografie klinicky signifikantně nezvyšují hodnoty PSA (14,16).

S nárůstem medikamentózní léčby BHP se pozornost soustředila také na možnost ovlivnění hodnot PSA touto léčbou. Po 6-měsíční léčbě blokátory 5- $\alpha$ -reduktázy (u mužů bez KP) dochází k poklesu sérové koncentrace PSA v průměru o 50%. Oproti tomu alfablokátory hodnoty PSA výrazněji neovlivňují (17).

V neposlední řadě je třeba zdůraznit, že hodnoty PSA se mohou lišit v závislosti na použití různých metodik vyšetření a diagnostických souprav od různých výrobců.

### PSA a skríníng

KP diagnostikovaný klinicky, na základě příznaků, zpravidla již přestoupil hranice prostaty a rozšířil se do vzdálených orgánů, nejčastěji lymfatických uzlin a skeletu. Léčba pacientů s pokročilým KP je pak pouze paliativní a prognóza špatná. Existují čtyři přístupy, jak snížit úmrtnost na KP: 1. prevence, 2. zlepšení časné diagnostiky, 3. zlepšení účinné léčby lokalizovaného onemocnění, 4. objevení nových léčebných postupů při pokročilém onemocnění. Prevence je obtížná, neboť etiologie KP není přesně známa. Nejslibnější cestou se zdá včasná diagnóza, kterou je možné dosáhnout skríníngem mužů od určité věkové hranice.

Skríníng je definován podle Světové zdravotnické organizace takto: vyhledávací vyšetření, výběrový test zjišťuje osoby nemocné a odlišuje je od osob zdravých. Osoby pravděpodobně nemocné se vyšetřují dále, aby se u nich stanovila konečná diagnóza a po jejím potvrzení se začala adekvátní léčba. Cílem skríníngu je snížit mortalitu onemocnění. Od skríníngu asymptomatické populace je třeba jasně oddělit tzv. vyhledávání případů onemocnění (např. KP) u mužů, kteří vyhledají praktického lékaře, urologa či jsou hospitalizováni pro příznaky nesouvisející s hledaným onemocněním (depistáž).

Problémem při skríníngu KP zůstává mimo jiné standardizace hraniční hladiny PSA (norm. hladina 0-4 ng/ml), neboť asi 20% pacientů s KP má hladinu PSA menší než 4ng/ml. Je-li odhalení KP odvislé pouze od longitudinálních citlivých vyhledávacích testů, jako např. stanovení PSA, pak je úroveň detekce na podkladě vstupního vyšetření poměrně vysoká, avšak klesá při opakování tohoto vyšetření v důsledku eliminace histologicky verifikovaných karcinomů v definovaných skupinách mužů. Longitudinální sledování po dobu několika let prokázalo, že po počátečním zvýšení nově zjištěných KP o 10-

20% ve vybrané populaci, se v dalších letech roční přírůstek nově diagnostikovaných případů ustálil na 2-4% (18,19).

Podíl mužů s klinicky pokročilým KP detekovaným při opakovaném skríníngu byl signifikantně nižší. Poslední předběžné výsledky randomizované studie skríníngu prostaty (ERSPC) ukazují také na signifikantní snížení stádia a gradingu KP ve skríníngové skupině oproti skupině kontrolní (20).

Je zřejmé, že skríníng vede k diagnóze zvýšeného počtu KP a KP nižšího stádia. Dosud se však neprokázala nižší úmrtnost na KP. Schopnost diagnostikovat lokalizovaný KP (a zároveň vysoký výskyt latentního KP) naopak vzbuzuje obavy, kolik klinicky nezávažných (nesignifikantních) KP se může diagnostikovat skríníngovým programem? Klinicky nezávažný KP se definuje jako karcinom, který neohrožuje zdraví pacienta v průběhu zbývajících života. U části pacientů se tak diagnostikuje klinicky nezávažný karcinom, který není třeba léčit. Z toho vyplývá další eventuelní úkol pro skríníngový program – odlišit klinicky závažné KP od nezávažných.

Zdá se tedy zatím stále platné Chodakův názor na skríníng KP, který uvedl, že výsledný efekt celoplošného skríníngu KP je podřízen tolika subjektivním i objektivním hlediskům, že samotná detekce onemocnění nám ještě neumožňuje zvolit optimální léčbu, pokud vůbec nějakou (21).

### PSA a detekce KP

Úspěch onkologické terapie je téměř vždy závislý na včasném rozpoznání zhoubného tumoru a přesném stanovení diagnózy. Vyšetření sérové koncentrace PSA je běžně používanou metodou v diagnostice KP. Přestože PSA v kombinaci s vyšetřením per rektum zlepšilo detekci KP a včasnost diagnózy, je více než 40% tumorů odhaleno již v lokálně pokročilém nebo metastatickém stadiu (22).

Největším problémem při stanovování sérové koncentrace PSA zůstává definovat hranici, nad kterou se hodnota PSA považuje již za zvýšenou. Čím níže tuto hranici stanovíme, tím vyšší senzitivity testu dosáhneme, avšak naopak za cenu nízké specifity. Pokud hranici pro normální hodnotu stanovíme příliš vysoko, pak specifita výrazně vzroste, avšak na úkor senzitivity. Hranice byla arbitrárně stanovena na mezinárodně uznávanou hodnotu 4 ng/ml. V současné době však s vědomím, že až 20% pacientů s KP má hladinu PSA nižší než 4 ng/ml. Dalším problémem je nízká specifita PSA při hodnotách 4,0-10,0 ng/ml. Hovoříme o tzv. diagnostické šedé zóně, ve které se KP vyskytuje pouze u 25% pacientů (tab.1).

Senzitivita PSA je ve vztahu k detekci KP uváděna mezi 68-80% a specifita mezi 49-90%. Hledaly a hledají se proto další způsoby, jak zvýšit senzitivitu a specifitu PSA vyšetření a zpřesnit tak diagnostiku KP.

### Volné PSA.

Zjištění, že PSA existuje v séru v několika různých molekulárních formách, a že koncentrace a poměr těchto forem se liší

Tabulka 1

Pravděpodobnost výskytu karcinomu prostaty v závislosti na sérových hodnotách PSA a free PSA		Muži s negativním vyšetřením per rectum, bez ohledu na věk	
PSA	Pravděpodobnost karcinomu	% PSA	Pravděpodobnost karcinomu
2 ng/ml	1%	0-10%	56%
2-4 ng/ml	15%	10-45%	28%
4-10ng/ml	25%	15-20%	20%
> 10 ng/ml	>50%	20-25%	16%
		>25%	8%

u maligních a benigních onemocněních, reprezentuje další významný pokrok v diagnostice časného, potenciálně kurbilního KP a jeho odlišení od BHP. V případě benigního onemocnění je v séru vyšší podíl volné formy PSA. Důvodem by mohla být existence různých izoform enzymu. Izoelektrický bod molekul PSA nemocných s BHP leží v oblasti pH výrazně nižší než u nemocných s KP, což by mohlo být způsobeno různým glykosylačním procesem PSA v dysplastických a maligních buňkách a projevit se ve svém důsledku rozdílnou vazbou PSA na alfa<sub>1</sub> antichymotrypsin event. alfa<sub>2</sub> makroglobulin (23).

Poměr volný/celkový prostatický specifický antigen (f/t PSA) je u pacientů s KP signifikantně nižší, než u pacientů s benigní hyperplazií prostaty. Určení hraniční hodnoty podílu volného PSA pro klinickou praxi je komplikováno částečnou závislostí podílu volného PSA na věku pacienta, velikosti prostaty a koncentraci celkového PSA. Je nutné také zdůraznit, že hraniční hodnoty volného PSA se liší, pokud jsou kombinovány různé metodiky vyšetření volného a celkového PSA od různých výrobců.

Většina evropských autorů se kloní k nižší referenční hodnotě podílu volného PSA s obvyklým přístupem k jejímu výpočtu při zachování pravidla nutné 90 až 95 % specifity (senzitivita je však nízká). Avšak američtí autoři tvrdí, že hlavním zájmem lékaře i nemocného v těchto případech je neopomenout indikovat žádnou biopsii prostaty, která by mohla být maligní, tudíž prvotním požadavkem je vysoká, tj. 90 až 95 % senzitivita.

Catalona a Smith prokázali, že stanovení volné frakce (f-PSA) pro hodnoty PSA mezi 2,5-10 ng/ml sníží procento biopsií prostaty o 38 %, přičemž je stále ještě zachyceno 90 % všech KP. Jako rozhodující hranici považovali 20 % volného PSA (24,25).

V následující prospektivní multicentrické studii pak Catalona a kol. doporučují hraniční hodnotu 25 % volného PSA pro pacienty s koncentrací PSA mezi 4,0 – 10,0 ng/ml a benigním palpačním nálezem na prostatě, bez ohledu na věk pacienta a velikost prostaty. Hraniční hodnota 25 % volného PSA zachytila 95 % případů s KP a zamezila provedení 20 % zbytečných biopsií (26). Stanovení f/t PSA má svůj význam i u pacientů s hodnotou sérové koncentrace PSA 2,5 – 4,0 ng/ml a negativním vyšetřením per rektum. Zde jsou však stanovovány nižší hraniční hodnoty f/t PSA (0,1 při 30 % senzitivě a 94 % specifitě až 0,15 při 54 % senzitivě a 67 % specifitě) (27).

Věk, prostatický objem a sérová koncentrace PSA jsou důležitými faktory, které je nutno vzít v úvahu při volbě hraniční hodnoty poměru f/t PSA. Oesterling a kol. uvádějí, že sérové koncentrace všech tří molekulárních forem PSA (volný, vázaný a celkový PSA) jsou závislé na věku pacienta. Vytvořili též věkově specifická referenční pásma pro volný a vázaný PSA (28).

Někteří autoři ve svých studiích prokazují závislost resp. nepřímo úměru mezi poměrem f/t PSA a PSA (12,29,30). Muži s vyššími hladinami PSA mají nižší hodnoty poměru f/t PSA. Je zřejmé, že pacienti s nižšími hodnotami PSA by měli mít optimální hodnotu (cutpoint) poměru f/t PSA vyšší, než pacienti s vyššími hodnotami PSA. K potvrzení této hypotézy, a event. vytvoření serie „cutpointů“ pro různé hodnoty sérové koncentrace PSA, je třeba dalších studií.

Informace o vztahu mezi hladinou volného PSA a prostatickým objemem jsou v literatuře sporné. Partin a kol. popisují vliv prostatického objemu na poměr f/t PSA; uvádějí, že s narůstajícím prostatickým objemem dochází k vzestupu hodnot poměru f/t PSA (29). Naopak Yemoto a kol. nenašli žádnou korelaci, která by existovala mezi objemem prostaty a absolutní koncentrací fPSA nebo hodnotou poměru f/t PSA (31,12). Elgamal a kol. prokázali, že frakce volného PSA dobře koreluje s objemem prostaty a s Gleasonovým skóre (32). Korelaci s příznivým histologickým nálezem potvrdili i další autoři (33). Catalona a kol. prokázali významný vzestup v pravdě-

podobnosti příznivého patologického nálezu s rostoucí hodnotou podílu volného PSA ( $p < 0,001$ ) (26).

Stanovení poměru f/t PSA zvyšuje specifitu PSA vyšetření pro detekci KP a zároveň umožňuje eliminovat řadu zbytečných biopsií prostaty u pacientů s negativním vyšetřením per rektum a hodnotami PSA 4,0-10,0 ng/ml.

#### **PSA densita (PSAD)**

V roce 1990 poukázal Babaian jako první na význam sérové hladiny PSA ve vztahu k objemu prostaty a zavedl termín PSA densita (34). PSA densita (PSAD) je poměrem hodnoty celkového PSA (ng/ml) objemu prostaty (cm<sup>3</sup>). Senzitivita PSAD není příliš vysoká vzhledem k velké variabilitě ve výsledcích sonograficky měřeného objemu prostaty (35).

Seaman a kol. zjistili, že PSAD bylo u pacientů s KP signifikantně vyšší (0,285) oproti nemocným bez nálezu KP (0,181). Pro rozlišení BHP a KP doporučili rozhraní PSAD 0,15, které zlepšuje specifitu PSA až o 50 % (36). Později se však ve velké multicentrické studii prokázalo, že použití této hranice by sice vedlo ke snížení počtu provedených biopsií o více než 50 %, ale současně by nebylo detekováno až 50 % KP (37). Tyto výsledky vedly některé autory k posunu hranice PSAD na 0,1, kdy dochází k redukci počtu biopsií o 24-42 %, ale není detekováno pouze 20 % KP (37,38).

Zdá se tedy, že PSA densita není vhodným diagnostickým testem, který by zpřesnil detekci KP a který by dokázal zabránit zbytečnému provádění biopsií prostaty u pacientů, kteří mají sérovou koncentraci PSA mezi 4 a 10 ng/ml, normální vyšetření per rektum a nemají nádor prostaty.

#### **PSA densita přechodné zóny (PSA-TZ)**

Obdobně jako PSAD lze stanovit také parametr PSA-TZ (poměr PSA a objemu přechodné zóny). Přechodnou zónou je nazývána centrální oblast prostaty obkružující močovou trubici, odkud vychází BHP. Z této oblasti vychází pouze 10 až 15 % KP.

Djavan a kol. v prospektivní multicentrické studii udávají, že hodnoty f/t PSA (poměr volný/celkový PSA) a PSA-TZ byly nejsilnějšími parametry pro diferenciaci mezi BHP a KP. Zároveň prokázali signifikantně nižší hodnoty PSAD a PSA-TZ u pacientů s větším objemem prostaty a tranzitorní zóny. Vypočítali hraniční hodnoty PSA-TZ v závislosti na objemu celé prostaty (0,44 při objemu  $\leq 30$  cm<sup>3</sup> a 0,26 při objemu  $> 30$  cm<sup>3</sup>) a v závislosti na objemu tranzitorní zóny prostaty (0,38 při objemu  $\leq 20$  cm<sup>3</sup> a 0,23 při objemu  $> 20$  cm<sup>3</sup>) (39).

Problematickou, stejně jako u PSAD, zde zůstává poměrně velká variabilita ve výsledcích sonograficky měřeného objemu prostaty a tranzitorní zóny.

#### **Věkově specifické PSA**

Standardní referenční pásmo PSA je 0,0-4,0 ng/ml. Oesterling a kol. však již v roce 1993 poukázali na to, že horní hranice PSA by měla být stanovována v závislosti na věku vyšetřovaných pacientů. Celkový přírůstek PSA v celoplošné mužské populaci byl stanoven na 3,2 % za rok resp. 0,04 ng/ml/rok. Pro muže ve věku 40-49 let navrhli horní hranici 2,5 ng/ml, v 50-59 letech 3,5 ng/ml, v 60-69 letech 4,5 ng/ml a v  $\geq 70$  letech 6,5 ng/ml (při 95 % specifitě) (40). Anderson a kol. stanovili při 95 % hladině významnosti normální sérovou hodnotu celkového PSA pro muže ve věku: 40-49 let do 1,5 ng/ml, 50-59 let do 2,5 ng/ml, 60-69 let do 4,5 ng/ml a 70-79 let do 7,5 ng/ml (41). Pokud přijmeme toto věkové kritérium, pak se můžeme u řady mužů v 8. věkové dekádě vyhnout zbytečné punkci prostaty.

Morgan a kol. v nedávné době znovu poukázali na skutečnost, že sérové koncentrace PSA pozitivně korelují s věkem nemocných. Navrhli, aby horní hranice PSA byla vždy vztahována k věku vyšetřovaného pacienta. Poukazují též na odlišné hranice v jednotlivých věkových kategoriích pro obyvatele státu, kde vedle sebe žijí různé rasy lidské populace (42). Oesterling

zahmul do diagnostického algoritmu při stanovování horní hranice PSA hledisko věku a rasy. Zvýšil tím výrazně senzitivitu tohoto testu, a to především v kategorii mužů mezi 40.-50. rokem věku. Dále poukázal na to, že s každým ml tkáně prostaty nad 20 ml vzrůstá hodnota sérového PSA o 4 % (43).

#### **PSA velocita (PSAV)**

PSA velocita vyjadřuje vzestup hladiny PSA v určitém časovém období.  $PSAV = 1/2 \times ((PSA_2 - PSA_1)/t_1) + 1/2 \times ((PSA_3 - PSA_2)/t_2)$ , kde  $PSA_1$  je hodnota sérové hladiny PSA z prvního stanovení,  $PSA_2$  sérová hladina z druhého stanovení,  $PSA_3$  je hodnota ze třetího stanovení,  $t_1$  je čas mezi prvním a druhým stanovením PSA v letech a  $t_2$  je čas mezi druhým a třetím stanovením.

V roce 1992 Carter a kol. publikovali možnost využití PSA velocity ke zlepšení detekce KP (44). Autor uvádí vyšší PSAV u mužů s KP ve srovnání s muži bez KP již 5 let před stanovením diagnózy.

Rychlost vzestupu PSA (PSAV) závisí na agresivitě tumoru. U zdravých jedinců je 0,04 ng/ml/rok, u pacientů s BPH je 0,07-0,27 ng/ml/rok a u pacientů s KP je 0,75 ng/ml/rok a vyšší (72 % senzitivita, 95 % specificita) (44).

Podle Cartera pouze u 5 % mužů s hodnotou PSAV vyšší než 0,75 ng/ml/rok nebyl zachycen KP a 70 % mužů s diagnostikovaným KP mělo hodnotu PSAV vyšší než 0,75 ng/ml/rok (45).

V současné době hlavní využití PSA velocity spočívá v možnosti detekce karcinomu prostaty při hladině PSA menší než 4,0 ng/ml, ve zlepšení indikačních kritérií pro opakované biopsie prostaty při PSA vyšším než 4 ng/ml a rovněž k monitoringu výsledků radikální léčby KP.

#### **PSA doubling time (PSADT)**

PSADT je čas během kterého dojde ke zdvojnásobení koncentrace PSA v séru. Ve srovnání s PSA velocitou je PSADT parametr nezávislý na původní hodnotě PSA.

Patel a kol. (46) zjistili, že se při recidivě tumoru prostaty po radikální prostatektomii buňky tumoru množí exponenciálně. Z toho plyne lineární závislost logaritmu hodnoty PSA na čase. PSADT lze získat výpočtem, při kterém dělíme přirozený logaritmus 2 (tj. 0,693) směrnici přímky získané z grafu lineární závislosti logaritmu PSA na čase. Koch získává přímku závislosti logaritmu PSA na čase lineární regresi (47). V případě, že máme pouze dvě měření sérové hladiny PSA, pak PSA doubling time lze získat ze vzorce:  $PSADT = t \times \ln 2 / \ln(PSA_2/PSA_1)$ , kde  $PSA_1$  je hodnota získaná při prvním měře-

ní,  $PSA_2$  je hodnota získaná při druhém měření a  $t$  je čas mezi oběma měřeními.

Zdá se, že pomocí PSADT lze rozlišit lokální recidivu od metastatického postižení pacientů po radikální prostatektomii, a tak ovlivnit léčbu a zpřesnit předpověď předpokládané délky života. Trapasso a kol. uvádějí, že zatímco při metastatickém postižení pacientů po radikální prostatektomii byla průměrná hodnota PSADT 4,3 měsíce, při lokální recidivě byla hodnota PSADT 11,7 měsíců (48). Podobné výsledky publikoval i Koch a spol. (47).

Pound a kol. navrhli pro PSADT cut-off hodnotu 10 měsíců a uvádějí, že tato hranice nejlépe rozliší lokální recidivu od metastatického onemocnění po radikální prostatektomii. Na základě této hranice vytvořili algoritmus předpovídající pravděpodobnost vzniku metastatického postižení při biochemické relapsu po radikální prostatektomii (49).

Je zřejmé, že PSA doubling time hraje významnou roli při stanovení prognózy u pacientů po radikální prostatektomii.

#### **Budoucnost PSA**

Olsson zavedl do klinické praxe RT-PCR (polymerázová řetězová reakce s použitím reverzní transkriptázy) test pro stanovení PSA pozitivních buněk z periferní krve. RT-PCR zvyšuje přesnost stagingu nádoru na 93 %.

Pokud byla předoperační hodnota sérového PSA vyšší než 10 ng/ml a RT-PCR na PSA pozitivní buňku v periferní krvi negativní, pak 81 % těchto pacientů, kteří podstoupily radikální prostatektomii měli KP skutečně omezený pouze na samotnou žlázu. Naopak pokud bylo u pacientů PSA vyšší než 10 ng/ml a RT-PCR test pozitivní, pak 90 % nemocných mělo pozitivní okraj nebo invazi do semenných váčků popřípadě postižení uzlin. Pokud bylo při biopsii prostaty prokázáno perineurální šíření KP a RT-PCR bylo pozitivní, pak autoři při radikální prostatektomii našli extraprostatické šíření KP ve 100% případech (50).

#### **Závěr**

PSA je nejvýznamnějším nádorovým markerem KP. V klinické praxi je stanovení PSA snadno dostupným vyšetřením, které vede k detekci klinicky signifikantních KP nízkého a tedy potenciálně kurabilního stadia. Ačkoliv není ideálním nádorovým markerem, jeho citlivost výrazně převyšuje ostatní diagnostické vyšetření. Navíc další, od PSA odvozené parametry (PSAD, PSA-TZ, PSAV, věkově specifické PSA, volné PSA, PSADT), mohou významně přispívat k rozlišení mužů s KP a jinými onemocněními prostaty.

#### **Literatura:**

1. Ablin, R. J., Soanes, W. A., Bronson, P., Witebsky, E.: Precipitating antigens of the normal human prostate. *J. Reprod. Fert.*, 22, 1970, 573-574.
2. Ablin, R. J., Bronson, P., Soanes, W. A., Witebsky, E.: Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J. Immunol.*, 104, 1970, 1329-1339.
3. Hara, M., Inorre, T., Fukuyama, T.: Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jap. J. Legal. Med.*, 25, 1971, 322-324.
4. Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P., Chu, T. M.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest. Urol.*, 17, 1979, 159-163.
5. Lilja, H., Christensson, A., Dahlen, U. et al.: Prostate-specific antigen in human Serum occurs predominantly in complex with 1-antichymotrypsin. *Clin. Chem.*, 37, 1991, 1618-1625.
6. Vessella, R. L., Lange, P. H.: Issues in the assessment of prostate-specific antigen immunoassays. An update. *Urol. Clin. North. Am.*, 24, 1997, 261-8.
7. Oesterling, J. E., Chan, D. W., Epstein, J. I. et al.: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J. Urol.*, 139, 1988, 766-772.
8. Semjonow, A., Hamm, M., Rathert, P.: Half-life of prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Eur. Urol.*, 21, 1992, 200-205.
9. Riegman, P. H. J., Klaassen, P., van der Korput, J. A. G. M. et al.: Molecular cloning and characterization of novel prostate antigen with cDNA's. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 155, 1988, 181-188.

10. Schaller, J., Akiyama, K., Tsuda, R. et al.: Isolation, characterization and amino-acid sequence of gamma-seminoprotein, a glycoprotein from human seminal plasma. *Eur. J. Biochem.*, 170, 1987, 111-120.
11. Yu, H., Diamandis, E. P.: Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique. *J. Urol.*, 153, 1995, 1004-1008.
12. Abrahamsson, P. A., Lilja, H., Oesterling, J. E.: Molecular forms of percent free prostate-specific antigen. *Urol. Clin. North. Am.*, 24, 1997, 353-365.
13. Semjonow, A., Roth, S., Hamm, M., Rathert, P.: Nontraumatic elevation of prostate specific antigen following cardiac surgery and extracorporeal cardiopulmonary bypass. *J. Urol.*, 155, 1996, 295-296.
14. Oesterling, J. E., Rice, D. C., Glenski, W. J., Bergstralh, E. J.: Effects of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*, 42, 1993, 276-282.
15. Wojno, K. J., Apoorva, R. V., Vessella, R. L. et al.: Determination of the „Reflex range“ and appropriate cutpoints for percent free PSA in 413 men referred for prostatic evaluation using AxSYM system. In: *Advances in Urology. Prostate Controversies: Diagnosis and Management*. Detroit, 1996.
16. Deliveliotis, C., Alivizatos, G., Stavropoulos, N. J. et al.: Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol. Int.*, 53, 1994, 186-190.

17. Polascik, T. J., Oesterling, J. E., Partin, A. W.: Prostate specific antigen: A decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J. Urol.*, 162, 1999, 293-306.
18. Catalona, W. J., Smith, D. S., Ratliff, T. L. et al.: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 324, 1991, 1156-1161.
19. Labrie, F., Dupont, A., Suburu, R. et al.: Serum prostate-specific antigen as prescreening test for prostate cancer. *J. Urol.*, 147, 1992, 846-852.
20. Schröder, F. H., Krane, R., Rietbergen, J. et al.: The European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC): An update. *Eur. Urol.*, 35, 1999, 539-543.
21. Chodak, G. W.: Concerns regarding screening for prostate cancer. In: *Proceedings 4<sup>th</sup> International Symposium on Recent Advances in Urological Cancer*, eds. Murphy, G., Khoury, S., Chatelain, C., Denis, L., SCI, Paris, 1995 164-168.
22. Pound, C. R., Partin, A. W., Epstein, J. I., Walsh, P. C.: Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. *Urol. Clin. North. Am.*, 24, 1997, 395-406.
23. Huber, P. R., Schmid, H. P., Mattarelli, G. et al.: Serum free prostate specific antigen: Isoenzymes in benign hyperplasia and cancer of the prostate. *Prostate*, 27, 1995, 212-219.
24. Catalona, W. J., Smith, D. S., Wolfert, R. L. et al.: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*, 274, 1995, 1214-1220.
25. Smith, D. S., Catalona, W. J., Keetch, D. W.: Comparison of percent free PSA and PSA density as method to enhance the specificity of PSA screening. *J. Urol.*, 155, 1996, 422A.
26. Catalona, W. J., Partin, A. W., Slawin, K. M. et al.: Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. A prospective multicenter clinical trial. *JAMA*, 279, 1998, 1542-1547.
27. Catalona, W. J., Partin, A. W., Finlay, J. A. et al.: Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/ml and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology*, 54, 1999, 220-224.
28. Oesterling, J. E., Jacobsen, S. J., Klee, G. G. et al.: Free, complexed and total serum prostate-specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J. Urol.*, 154, 1995, 1090-1095.
29. Partin, A. W., Catalona, W. J., Southwick, P. C. et al.: Analysis of percent free prostate-specific antigen for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume and age. *Urology*, 48 suppl.6A, 1996, 55-61.
30. Lukeš, M., Urban, M., Grill, R., Sabra, R.: Zhodnocení vlivu celkového prostatického specifického antigenu, věku a objemu prostaty na poměr volný/celkový prostatický specifický antigen. *Česká urologie*, 2, 1998, 14-17.
31. Yemoto, C. M., Nolley, R., Prestigiacomo, A. S., Stamey, T. A.: Free and total PSA density in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, 155, 1996, 374A.
32. Elgamal, A. A., Cornillie, F. J., van Poppel, H. P. et al.: Free-to-total prostate specific antigen ratio as a single test for detection of significant stage T1c prostate cancer. *J. Urol.*, 156, 1996, 443-444.
33. Carter, H. B., Partin, A. W., Luderer, A. A. et al.: Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology*, 49, 1997, 379-384.
34. Babaian, R. J., Fritsche, H. A., Evans, R. B.: Prostate specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. *J. Clin. Lab. Anal.*, 4, 1990, 135-137.
35. Bates, T. S., Reyard, J. M., Peters, T. J., Gingell, J.C.: Determination of prostate volume with transrectal ultrasound: A study of intraobserver and interobserver variations. *J. Urol.*, 155, 1996, 1299-1300.
36. Seaman, E., Whang, M., Olsson, C. A. et al.: PSA density (PSAD), role in patient evaluation and management. *Urol. Clin. North. Am.*, 20, 1993, 653-663.
37. Catalona, W. J., Richie, J. P., deKernion, J. B. et al.: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J. Urol.*, 152, 1994, 2031-2036.
38. Cookson, M. S., Floyd, M. K., Ball, T. P. et al.: The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J. Urol.*, 154, 1995, 1070-1073.
39. Djavan, B., Ziotta, A. R., Remzi, M. et al.: Total and transition zone prostate volume and age: How do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology*, 54, 1999, 846-852.
40. Oesterling, J. E., Jacobsen, S. J., Chute, C. G. et al.: Serum prostate-specific antigen in a community based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*, 270, 1993, 860-864.
41. Anderson, J. R., Strickland, D., Corbin, D. et al.: Age-specific reference for serum prostate-specific antigen. *Urology*, 46, 1995, 54-57.
42. Morgan, T. O., Jacobsen, S. J., McCarthy, W. F. et al.: Age-specific reference ranges for serum prostate-specific in black men. *N. Engl. J. Med.*, 335, 1996, 304-310.
43. Oesterling, J. E.: Age-specific reference ranges for serum PSA. In: *Advances in Urology. Prostate Controversies: Diagnosis and Management*. Detroit, 1996.
44. Carter, H. B., Pearson, J. D., Metter, J. et al.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. *JAMA*, 267, 1992, 2215-2220.
45. Carter, H. B., Pearson, J. D.: Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol. Clin. North. Am.*, 24, 1997, 333-338.
46. Patel, A., Dorey, F., Franklin, J., deKernion, J. B.: Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J. Urol.*, 158, 1997, 1441-1445.
47. Koch, M. O., Foster, R. S., Bell, B. et al.: Characterization and predictors of prostate specific antigen progression rates after radical retropubic prostatectomy. *J. Urol.*, 164, 2000, 749-753.
48. Trapasso, J. G., deKernion, J. B., Smith, R. B., Dorey, F.: The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J. Urol.*, 152, 1994, 1821-1825.
49. Pound, C. R., Partin, A. W., Eisenberger, M. A. et al.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 281, 1999, 1591-1597.
50. Olsson, C. A., de Vries, G. M., Buttyan, R., Katz, A. E.: Reverse transcriptase-polymerase chain reaction assays for prostate cancer. *Urol. Clin. North. Am.*, 24, 1997, 367-378.

## KARCINÓM PROSTATY Z PRECHODNÝCH BUNIEK U PACIENTOV S POVRCHOVÝMI NÁDORMI MECHÚRA: RETROSPEKTÍVNA ŠTÚDIA

### TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE PROSTATE IN PATIENTS WITH SUPERFICIAL BLADDER TUMOURS: A RETROSPECTIVE STUDY

HORNÁK M., KLIMENT J. ml., NOVOTNÝ V.

UROLOGICKÁ KLINIKA LEKÁRSKEJ FAKULTY UNIVERZITY KOMENSKÉHO, DÉREROVA NEMOCNICA, BRATISLAVA

**Súhrn:** *Východiská:* Neoplastické zmeny močových ciest vystlaných prechodným epitelom (urotelom) sa tvoria na viacerých miestach súčasne alebo časovo postupne. Cieľom práce je na vlastnom materiáli zistiť výskyt a biologickú povahu karcinómu prostaty z prechodných buniek u pacientov s povrchovými nádormi mechúra. *Typ štúdie a súbor:* V retrospektívnej štúdií 329 pacientov s povrchovými nádormi mechúra sa hľadali pacienti s nádormi lokalizovanými v prostatickej uretre. Postihnutie prostaty bolo definované ako karcinóm z prechodného epitelu postihujúci sliznicu prostatickej uretry a vývodov prostatických žliaz. *Metódy a výsledky:* Materiál na bioptické vyšetrenie sa odoberal transuretrálnou resekciou z nádorov mechúra a z patologicky zmenenej sliznice. Karcinóm prostaty z prechodného epitelu sa našiel u 9 z 329 (2,7 %) pacientov; u troch pacientov synchronne s povrchovými nádormi a u šiestich ako jediný nález v prostatickej uretre. Stupeň diferenciácie nádorových buniek: 1. stupeň: 3-krát, 2. stupeň: 4-krát, 3. stupeň: 2-krát. Hĺbka invázie: bazálna membrána sliznice prostatickej uretry bola intaktná u päť pacientov a štyria mali inváziu strómy prostaty. Piaty pacienti s intaktnou bazálnou membránou sa liečili transuretrálnou resekciou nádoru a štyria z nich žijú. Všetci pacienti s inváziou strómy bez ohľadu na spôsob liečby do roka exitovali. *Záver:* Prítomnosť karcinómu z prechodných buniek v prostatickej uretre ovplyvňuje výber liečby pacientov s povrchovými nádormi mechúra. Invázia strómy karcinómom predstavuje zlý prognostický faktor.

**Kľúčové slová:** nádory prostaty - nádory mechúra - nádory z prechodných buniek

**Summary:** *Background:* Neoplastic changes of the urinary tract lined by urothelium occur in multiple locations synchronously or metachronously. Multifocal occurrence of tumours in urthelium may influence the choice of treatment. The aim of the study is to find out occurrence and prognosis of transitional cell carcinoma of the prostate in the own clinical material. *Design and subjects:* In the retrospective study of 329 patients with superficial bladder tumours we were looking for patients with tumours localised in prostatic urethra. Prostatic involvement was defined as transitional cell carcinoma affecting mucosa of prostatic urethra and prostatic ducts. *Methods and Results:* Biopsy were obtained by transurethral resection from bladder tumours and pathologically changed mucosa. Transitional cell carcinoma of the prostate was found in 9 of 329 (2.7 %) patients; in three of them synchronously with superficial bladder tumours and in six as the sole finding in prostatic urethra. Grade of differentiation of carcinoma cells: Grade 1: three time, Grade 2: four, and Grade 3: twice. Stage of invasion: Basement membrane of prostatic urethra was intact in five patients, four patients had an invasion of prostatic stroma. All patients with intact basement membrane, were treated by transurethral resection of tumour, four of them survived. All patients with infiltration of prostatic stroma regardless of the treatment option had died within one year. *Conclusions:* The presence of the transitional cell carcinoma in prostatic urethra influences the choice of treatment of patients with superficial bladder tumours. Infiltration of the prostatic stroma indicates bad prognosis.

**Key words:** tumours of the prostate - tumours of the bladder - transitional cell carcinoma

#### Úvod

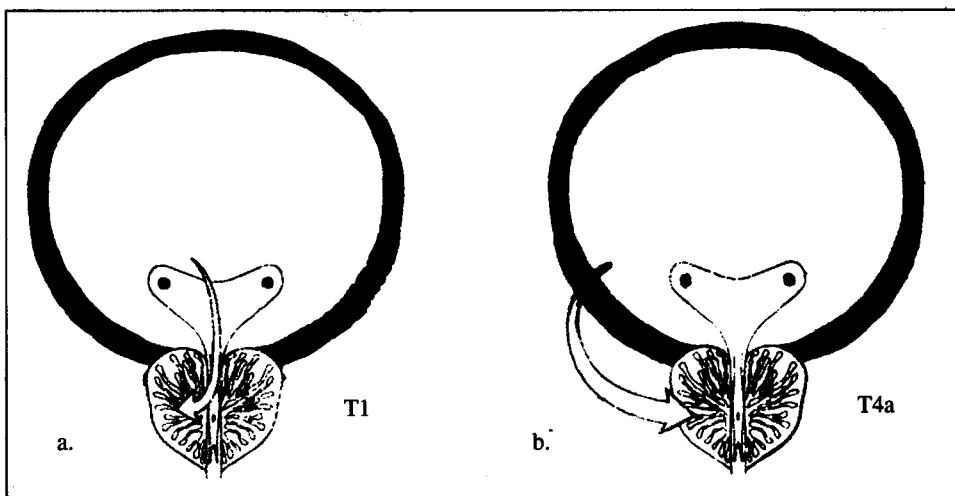
Obličkové kalichy, panvičky, močovody, močový mechúr a prostatickú časť močovej rúry pokrývajú bunky prechodného epitelu (urotelu). Celý prechodný epitel od kalichov až po uretru je náchylný na malignu transformáciu. Neoplastické zmeny sa tvoria na viacerých miestach súčasne a/alebo časovo následne (2, 4). Ide o multifokálnu odpoveď prechodného epitelu na karcinogény. Karcinóm prostaty z prechodných buniek sa nájde u pacientov, ktorí majú nádor močového mechúra (ide o tzv. sekundárny nádor) alebo prostatická časť uretry je prvou lokalizáciou nádoru z prechodných buniek (tzv. primárny nádor) (7). Frekvencia karcinómu prostaty z prechodných buniek (sekundárnych aj primárnych nádorov) sa udáva v rozmedzí 10-25 % a závisí od použitých diagnostických metód (10). Multifokálna biologická povaha nádorov

z prechodného epitelu ovplyvňuje diagnostické a liečebné postupy (3).

Cieľom práce je na vlastnom klinickom materiáli zistiť výskyt a biologickú povahu nádorov z prechodného epitelu v prostatickej časti uretry.

#### Metódy

V retrospektívnej štúdií sme prezreli histologické nálezy 329 pacientov s novo diagnostikovanými povrchovými nádormi mechúra, ktorí sa liečili v r. 1995-1999. Materiál na bioptické vyšetrenie sa odoberal transuretrálnou resekciou z viditeľných nádorov a/alebo patologicky zmenenej sliznice mechúra a prostatickej časti uretry; systematická (náhodná) biopsia patologicky nezmenenej sliznice sa nerobila. Karcinóm prostaty z prechodných buniek bol definovaný ako nádor, ktorý vychádzal



**Obr. 1:** Spôsob invázie strómy prostaty: a. invázia strómy prostaty vzniká vo vnútri močovej rúry inváziou bazálnej membrány prostatickej uretry alebo vývodov prostatických žliaz, b. priama invázia strómy prostaty pokročilým karcinómom mechúra cez stenu mechúra.

zal zo sliznice prostatickej uretry a vývodov prostatických žliaz. V štúdiu nie sú zahrnutí pacienti s invázivnými nádormi mechúra, u ktorých nádor prerastal cez stenu mechúra do prostaty.

### Výsledky

Karcinóm prostaty z prechodných buniek sa našiel u 9 (2,7 %) z 329 pacientov s povrchovými nádormi mechúra. Nádory v prostatickej časti uretry sa vyskytli synchronne s nádormi mechúra u troch pacientov a u šiestich nádor v prostatickej časti uretry bol prvou manifestáciou nádoru z prechodných buniek. Rozdelenie pacientov podľa stupňa diferenciácie nádorových buniek: 1. stupeň: 3-krát, 2. stupeň: 4-krát, 3. stupeň: 2-krát. Podľa hĺbky infiltrácie päť pacientov malo nádor obmedzený na sliznicu a u štyroch nádor prerastal do strómy prostaty. Jeden pacient s inváziou strómy mal aj adenokarcinóm prostaty. Päť pacientov s nádormi obmedzenými na sliznicu sa liečilo transuretrálnou resekciou a následkom inštaláciou BCG vakcíny; štyria z nich žijú. Všetci pacienti s inváziou strómy zomreli v priebehu roka od začiatku liečby, bez ohľadu na spôsob liečby (radikálna cystoprostatektómia: 1-krát, rádioterapia: 2-krát, paliatívna derivácia moču: 1-krát).

### Diskusia

Karcinóm prostaty z prechodných buniek prvý opísali v r. 1952 Mellicow a Hollowel (4). Autori zistili carcinoma in situ v prostatickej časti uretry synchronne s karcinómom mechúra z prechodných buniek. Presný výskyt karcinómu z prechodných buniek, ktorý postihuje prostatu nie je známy, lebo vo väčšine starších prác sa nerobili rozdiely medzi spôsobom jeho vzniku (9). Podľa spôsobu vzniku karcinómu prostaty z prechodných buniek možno rozoznať dve klinicko-patologické jednotky s rozdielnou prognózou (7): 1. rast karcinómu zo sliznice prostatickej časti uretry alebo vývodov prostatických žliaz, 2. priame prerastanie pokročilého karcinómu mechúra cez stenu mechúra do prostaty (obr. 1). Kým prvý spôsob vzniku je prejavom ochorenia celého prechodného epitelu, druhý predstavuje pokročilé štádium nádoru mechúra prerastajúceho stenu mechúra do prostaty. Donedávna obe klinicko-patologické jednotky v TNM klasifikácii sa označovali symbolom T4a, teda ako pokročilé štádium. Potom, ako klinické štúdie jasne ukázali, že nádory vzniklé intrauretrálne majú lepšiu prognózu (2, 7), odzrkadlil sa spôsob vzniku karcinómu prostaty v poslednej verzii TNM klasifikácie (8). Súčasná TNM klasifikácia (8) hodnotí klinicko-patologické jednotky oddelene a symbolom T4a v kapitole močový mechúra označuje iba pokročilé nádory postihujúce prostatu cez stenu mechúra. Nádory, ktoré vznikli intrauretrálne sú uvedené v kapitole močová rúra (tab. 1). Prognostická závažnosť nádor

rov vzniklých intrauretrálnou cestou závisí od stupňa invázie prostaty nádorom. Invázia strómy prostaty je spojená so zlou prognózou (1). Preto pred definitívnou liečbou je treba spoľahlivo identifikovať spôsob postihnutia prostaty (10).

Optimálny diagnostický postup na identifikáciu nádorových zmien v prostate doteraz chýba. Európska urologická spoločnosť vydala v r. 2000 "Guidelines on bladder cancer", v ktorých pri diagnostike nádorov mechúra odporúča nasledovný postup: bioptický materiál na histologické vyšetrenie sa má odberať transuretrálnou resekciou a biopsiou na studeno z nádoru a z podozrivých oblastí sliznice. Systematická (náhodná) biopsia normálnej sliznice je indikovaná iba pri pozitívnej cytológii. Systematické biopsie u pacientov so solitárnym nádorom papilárneho vzhľadu sú kontraindikované, lebo neprinesú ďalšie informácie a môžu byť škodlivé, lebo porušená sliznica sa môže stať miestom implantácie nádorových buniek. Biopsie prostatickej časti uretry sú indikované v prítomnosti carcinoma in situ v mechúri (6). Wood a spol. (10) tvrdia, že spoľahlivá diagnóza karcinómu prostaty z prechodných buniek vyžaduje transuretrálnu resekciiu prostaty a biopsiu prostaty pomocou bioptického pištole u každého pacienta s povrchovým nádorom mechúra. Aj tieto postupy nemusia odhalíť všetkých pacientov s postihnutím prostaty, lebo sa nevyšetruje celá prostata. Najpresnejším spôsobom diagnostiky je vyšetrenie celej prostaty postupnými rezmi z operačných preparátov odstránených pre nádory mechúra. V materiáli z nášho pracoviska sa karcinóm z prechodného epitelu našiel v prostate u siedmich z deviatich pacientov, ktorým sa urobila cystoprostatektómia pre mnohočetné povrchové nádory mechúra (5).

Prítomnosť karcinómu v prostatickej časti uretry u pacientov s povrchovými nádormi mechúra ovplyvňuje výber liečby. U pacientov s nádorom obmedzeným na sliznicu prostatickej časti uretry je indikovaná konzervatívna liečba (transuretrálna resekciiu nádoru s intrakavitárnou inštaláciou BCG vakcíny). Postihnutie vývodov prostatických žliaz vyžaduje cystoprostatektómiu alebo rádioterapiu a pri invázii strómy prostaty cystoprostatektómia predstavuje jedinú liečebnú možnosť.

**Tab. 1.** Klasifikácia karcinómu prostatickej časti uretry z prechodných buniek (podľa 8)

Tis pu	carcinoma in situ, postihnutie prostatickej časti uretry
Tis pd	carcinoma in situ, postihnutie vývodov prostatických žliaz
T1	nádor invaduje subepitelové spojivové tkanivo
T2	nádor invaduje strómu prostaty
T3	extraprostatické šírenie
T4	invázia mechúra



## Literatúra

1. Cheville, J. C., Dundore, P. A., Bostwick, D. G.: Transitional cell carcinoma of the prostate: Clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer* 82, 1998, č. 4, s. 703-707.
2. Esrig, D., Freeman, J. A., Elmajian, D. A.: Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. *J. Urol.* 156, 1996, č. 3, s. 1071-1076.
3. Gschwend, J. E., Fair, W. R., Vieweg, J.: Radical cystectomy for invasive bladder cancer: Contemporary results and remaining controversies. *Eur. Urol.* 38, 2000, č. 2, s. 121-130.
4. Melicow, M. M., Hollowell, J. W.: Intra-urothelial cancer: Carcinoma in situ, bowen's disease of urinary system: Discussion of thirty cases. *J. Urol.* 68, 1952, č. 3, s. 763-767.
5. Ondruš, B., Zvara, V., Horňák, M.: Histopatologické zmeny v močových mechúroch totálne ektomovaných pre nádor. *Bratisl. Lek. Listy* 74, 1980, č. 4, s. 448-457.
6. Oosterlink, W., Jakse, G., Malmström, P. U.: Guidelines on bladder cancer. XVth Congress of the European Association of Urology, April 12-15 2000, Brussels.
7. Pagano, F., Bassi, P., Ferrante, G. L. D.: Is stage pT4a (D1) reliable in assessing transitional cell carcinoma involvement of the prostate in patients with concurrent bladder cancer? A necessary distinction for contiguous or noncontiguous involvement. *J. Urol.* 155, 1996, č. 1, s. 244-247.
8. Sobin, L. H., Wittekind, Ch.: TNM klasifikácia zhubných nádorov (5. vydanie 1997, slovenský preklad). 168 s.
9. Solsona, E., Iborra, I., Ricos, J. V.: The prostate involvement as prognostic factor in patients with superficial bladder tumors. *J. Urol.* 154, 1995, č. 5, s. 1710-1713.
10. Wood, D. P. Jr.: Gr. Montie, J. E., Pontes, J. E.: Identification of transitional cell carcinoma of the bladder in bladder cancer patients: A prospective study. *J. Urol.* 141, 1989, č. 1, s. 83-85.

---

# knihy

---

## HEMATOLOGY/ONCOLOGY SECRETS, SECOND EDITION

WOOD, M. E. (ED.)

Hanley and Belfus, Philadelphia 1999

434 str., 16 barev. obr., ISBN 1-56053-313-7, cena 43,- USD

Vzhľadom k širokému záběru této knihy sestávající z 8 oddílů s 95 kapitolami bylo vyzváno k její tvorbě 114 odborníků převážně z Coloradu (USA). Text je ve formě otázek, jež jsou často kladeny lékařům při debatách u kulatého stolu a při klinické práci nebo které jsou u examinátorů v oblibě při ústních zkouškách. Za každou otázkou následuje podrobná odpověď v rozsahu typicky od několika řádek až do 25 řádek.

První oddíl (8 kapitol) se zabývá všeobecnými koncepcemi, jež se týkají hmatných nádorů prsu, plicních nádorů, testikulárních neoplazií, intrakraniálních expanzí, ošetřování pacientů s anemií, krvácivou diatézou, posuzování adenopatií a leukocytózy. Druhý oddíl (17 kapitol) zpracovává všeobecnou hematologii, polycytemii, trombocytární poruchy, hemofilii, neutropenii, eosinofilii a myelodysplastické syndromy. Ve třetím oddíle (11 kapitol) nazvaném hematologie malignit se probírají jednotlivé typy leukémií, lymfomů a mnohočetných myelomů. Čtvrtý oddíl (24 kapitol) je věnován léčebným postupům a péči o nemocné s karcinomem, jeho prevenci, chemoterapii a možným komplikacím s ní spojeným, biologickou léčbou a trasplantací kostní dřeně. Dále jsou popsány principy radiologie, paraneoplastické syndromy, komprese míchy, syndrom horní duté žíly a také problematika nádorů u starších nemocných, jejich psychosociální problémy při protinádorové léčbě, paliativní terapie a specific-

ká péče o nemocné v hospicích. Pátý oddíl (22 kapitol) se zaměřuje postupně na tumory nejdůležitějších lokalizací. Šestý oddíl (4 kapitol) s pediatrickou tematikou analyzuje Wilmsův tumor, akutní lymfoblastickou leukemii, osteogenní a Ewingův sarkom a tumory mozku u dětí. V sedmém oddíle (3 kapitoly) se pojednává o nemocech se vztahem k HIV infekci, lymfomech, Kaposiho sarkomu a hematologických malignitách u HIV infekce. Osmý oddíl (7 kapitol) zpracovává molekulární diagnostiku a stručně také genetiku karcinomu, strategii screeningu a prevence, genetiku karcinomu prsu, tlustého střeva, dědičné malignity a genovou terapii.

Každá kapitola obsahuje 10 až 30 otázek a odpovědí, čtivý text je doplněn tabulkami a přehledy, nejdůležitější hematologické morfoloické změny jsou ilustrovány na barevné příloze, za každým oddílem je uvedena literatura, k dobré přehlednosti knihy přispívá podrobný restřík. Neobvykle, ale zajímavě uspořádaná kniha přináší nejnovější detailní poznatky v široké tematice hematologických a onkologických onemocnění. Budou to především internisti s hematologií a onkologové, kteří v ní naleznou řadu podnětů a informací doplňujících teoretický základ jejich oborů. Knihu uvítají lékaři připravující se k atestačním zkouškám i učitelé na lékařských fakultách, kterým může přinést řadu podnětů k didaktickému zpracování přednášených a písemných materiálů. Brožovaná monografie vychází v ediční řadě „The Secrets“, v níž se objevilo již 40 titulů (mnohé ve druhém vydání) uvedených na zadní straně Woodovy knihy. Adresa nakladatelství: Hanley and Belfus, Inc., Medical Publishers, 210 South 13th Street, Philadelphia, PA 19107, USA. V. R., V. H.



# KARCINOM ČÍPKU DĚLOŽNÍHO - 60LETÉ OBDOBÍ LÉČBY

## CARCINOMA CERVICIS UTERI - SIXTY YEARS - TREATMENT PERIOD

PTÁČKOVÁ B. společně se všemi, kteří se na léčbě podíleli

MASARYKUV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

**Souhrn:** V 60ti-letém období, tj od r. 1938 – 1998, bylo léčeno v Masarykově onkologickém ústavu v Brně 7270 nemocných pro karcinom cervicis uteri. Z tohoto počtu bylo nejvíce nemocných - 6339 – 87,2% - léčeno radioterapií a 931-12,8% - primárně radikálně operováno. Průměrný věk byl 50,2 roků., s největší incidencí- 24,0% - v 5. věkové dekádě. Karcinom byl diagnostikován a klasifikován přesně dle mezinárodních směrnic- FIGO. Základní vyšetření, doplněné vyšetřením končetinovou lymfografií a CT skeny určovalo strategii radikální radioterapie při metastatickém postižení lymfatického systému a i u časných stadií tumoru. Prognosa karcinomu, vyjádřená léčebnými výsledky byla určena klinickým stadiem tumoru histologickým typem a gradingem. Změna v technice radioterapie karcinomu, na základě přesného předléčebného plánování, zvýšila procento zhojených. Komplexní léčba, dodržování léčebného plánu a přesná dosimetrie umožňovala nejen individualisaci léčebných postupů, avšak také dosažení co nejlepších léčebných výsledků. I při velké sumaci dávek megavoltážní terapie nebyl zvýšen počet časných i pozdních postirradiačních reakcí. Rozšířením chemoterapie a hlubším rozbořením účinku cytostatik byla radikální radiotherapeutická léčba potencionována současnou aplikací chemoterapie. Srovnáním léčebných výsledků pacientek v I. stadiu choroby a to 671 radikálně ozařovaných s 850 pacientkami primárně radikálně operovanými, bylo 5ti-leté zhojení téměř o 5% větší u nemocných primárně operovaných (83,4 : 78,4%) Příčinou vzrůstající mortality na karcinom bylo pokročilé stadium tumoru, nižší grading a pokročilejší věk pacientek.

**Klíčová slova:** karcinom čípku děložního, léčba, výsledky, prognosa..

**Summary:** During the course of 60 years, i.e. from 1938 to 1998 inclusively a total of 7270 patients with carcinoma of the uterine cervix were treated at the Masaryk Memorial Cancer Institute in Brno. Of these, 6339 patients, i.e. 87,2% were irradiated, 931 i.e. 12,8% underwent primarily a radical operation. The mean age was 50,2 years, the fifth decade being numerically the highest in incidence - 24,0%. Carcinoma was diagnosed and classified precisely according to valid international directions-FIGO guidelines. In addition to basic examination, limb lymphography and CT scan were introduced, giving the strategy of radical irradiation. when lymphatic system is involved and in early stages of the disease. The prognosis of this carcinoma defined by clinical stage, histological type and grade was objectively expressed by the evaluation of therapeutic results. The change of the technique in the therapy of this carcinoma based upon a precise pretreatment planning increased the percentage of cured patients. The complexity of the therapy, the observance of therapeutic plans and improved dosimetry are the prerequisites not only for the individualization of therapeutic procedures but also for the achievement of the best therapeutic results. In spite of a high dose summation given by the extent of megavoltage irradiation, the number of postirradiation reaction, nor early late, is increased not to much. The extension of chemotherapy and the more detailed analysis of the effect of chemotherapeutics stimulated the potentiation of radiotherapy by suitable chemotherapy used simultaneously. A comparison of the results of treatment in patients. radically irradiated- 671 and those primarily operated upon, i.e. in 850 patients of stage I. showed the 5-year recovery to be superior by almost 5,0% (83,4% against 78,4%). An increasing mortality rate due to carcinoma is noted with advancing stage, age, and grade of carcinoma (mainly in the last 6-8 years).

**Key words:** cervical cancer, treatment, prognostic factor.

### Úvod

Karcinom cervicis uteri je jedním z nejčastěji se vyskytujících karcinomů ženské populace. Prognostické hodnocení a kurabilita tohoto tumoru jsou přímo úměrné stupni pokročilosti, jeho celkovému objemu, a závisí na histologickém typu, gradingu, lymfatickém a cévním šíření v čase diagnózy.

Klinická klasifikace má vždy určitý vztah k celkovému hodnocení léčebných výsledků, i když zdaleka nevyjadřuje stupeň malignity tumoru.

Klasifikace rozsahu karcinomu je dosud zatížena řadou nepřesností, vzniklých jak z příčin objektivních tak i subjektivních. Zavedení diagnostických metod doplňuje a zpřesňuje subjektivitu gynekologických vyšetření objektivním nálezem. Lymfografické vyšetření z dřívějších let a CT vyšetření s UZ a MR vyšetřením z let posledních, umožňuje zachytit hlavně zvětšené uzliny jak v oblasti pánve, i oblasti paraaortální s velkou spolehlivostí. Avšak rozlišení zánětlivých procesů od tumorosních infiltrátů v pánvi je lecky velmi obtížné.

Z tohoto důvodu je určení přesného stadia choroby do určitého stupně subjektivní a volba a provádění léčby závislé na zku-

šenostech a zodpovědnosti léčbu provádějícím týmu pracovníků.

Vzhledem k tomu, že recidivy tumoru až na zcela nepatrné výjimky, jsou prakticky vždy fatální, je naprosto nutné volit takovou primární léčbu, aby byl zničen tumor a eventuelní komplikace léčby byly pro nemocnou přijatelné.

### Cíl

Ca cervicis uteri v 60ti-letém období léčby v ústavu s vyhodnocením léčebných výsledků a komplikací léčby. Zdůraznění pravidelného screeningu k omezení vysokého počtu pokročilých stadií tumoru.

### Metody:

V průběhu 60 let, tj. v letech 1938 – 1998, bylo léčeno v ústavu celkem 7 270 nemocných pro karcinom cervicis uteri. Z tohoto počtu bylo nejvíce nemocných – 6 339 (87,2%) léčeno radioterapií a pouze 931 (12,8%) pacientek v prvních stadiích choroby bylo primárně radikálně operováno. Dle použitých způsobů léčby, zvláště pak dle technického

pokroku léčby radioterapií, lze těchto 60 let rozdělit do 5 období.

Před rokem 1938 byla zavedena v ústavu modifikovaná pařížská ozařovací metoda s aplikací kolpostatu a zásadním ozářením intrauterinní sondou, jež byla modifikována tak, aby spolu se zevním ozářením roentgenovým z parametrálních polí trvala celá léčba 28 dní. Ozařovalo se zcela individuálně podle velikosti nádoru, jeho rozsahu a stavu pacientek.

Tento způsob radioterapie se zpřesněním dokumentace dal základ k systematické léčbě karcinomu cervicis uteri v I. období, tj. v letech 1938 – 1952.

Pro aplikaci radia byl užíván kolpostat s obsahem 6x5 mg Ra. Současně s vaginální aplikací radia byla prováděna i intrauterinní aplikace Ra sondou s obsahem radia 20, 10mg Ra, nebo 20, 10, 10mg Ra dle velikosti dutiny děložní.

Zevní ozářením bylo prováděno středovoltážní terapií ze 4 vstupních polí: dvou předních a dvou zadních – gluteálních, o ploše 10 x 15 cm<sup>2</sup>. Průměrná aplikovaná povrchová dávka na jednotlivé pole byla 1 500 R.

Chirurgický zákrok spočíval vesměs v abdominální hysterectomii s oboustrannou salpingo-oophorectomií a pelvickou lymfadenectomií. Pacientky léčené primárně chirurgicky byly pooperačně ozařovány a to zevním ozářením ze 4 vstupních polí s průměrnou aplikovanou povrchovou dávkou na jednotlivé pole 850 R.

Z celkového počtu 1 764 nemocných, léčených v tomto období, bylo 172 pacientek (9,7 %) léčeno primárně chirurgicky s následným pooperačním ozářením a 1592 nemocných (90,3 %) léčeno radioterapií.

Ve II. období (r. 1953 – 1968) se radioterapeutický způsob léčby změnil tak, že kontaktní ozářením radie bylo prováděno odděleně, tj. mezi vaginální a intrauterinní aplikací bylo vloženo 6 – 10 aplikací zevního ozářením roentgenem. V zevním ozářením byla aplikovaná povrchová dávka zvýšena na 2 500 R na jednotlivé vstupní pole. U nemocných s rozsáhlými infiltráty parametrálních bylo přidáváno ještě jedno nebo dvě pole boční, s průměrnou aplikovanou povrchovou dávkou 1 750 R na jednotlivé vstupní pole. Tato dávka byla od r. 1959 zvýšena na 2 400 R na každé pole.

Z celkového počtu 2 111 nemocných, léčených ve II. období, bylo 254 pacientek (12,0 %) primárně operováno a pooperačně ozařováno a to stejně jako v předcházejícím I. období.

1857 pacientek (88,0 %) bylo radikálně ozařováno.

Ve III. období (r. 1969 – 1986) vybavením ústavu super – a později megavoltážní terapií, byl dán základ k modernizaci léčby karcinomu cervicis uteri.

K zevnímu ozářením bylo používáno kobaltu 60 a později betatronu 42 MeV se split polem 20x15cm s centrálním stíněním v šíři 4cm a ložiskovou dávkou na bod B 3000 radů v 17 – 18 sezeních, podle průměru nemocné tak, aby nebyla překročena denní ložisková dávka 200 radů na bod B. Brzdný svazek betatronu 42 MeV umožňoval vytvořit optimální dávkovou distribuci ozářené oblasti pánve. Při metastatickém postižení pánevních uzlin bylo pole zevního ozařování prodlouženo do výše L4. obratle, při postižení společných uzlin ilických a uzlin paraaortálních pak do výše Th 12. obratle. Tím byl dán objem tumorem postižených tkání ozářen homogeně letální nádorovou dávkou.

Intrakavitární ozářením bylo prováděno stejným způsobem jako v předcházejícím II. období.

Způsob stanovení dávkové distribuce byl určen dávkou záření v bodě A a B. Kombinací zevního a kavitárního ozářením se zvýšila dávka záření v paracervikálním prostoru na 85 Gy a u stěny pánevní na 50 Gy. Koncem r. 1986 se začal užívat k uterovaginální aplikaci 252 Cf (kalifornium) a to v prvním týdnu léčby v dávkě 2,6 nebo 6 Gy, doplněné dávkou záření gama 226 Ra do souhrnné dávky intrakavitárního ozářením 56 Gy-eq.

Z celkového počtu 2110 nemocných, léčených ve III. období, bylo 224 pacientek (10,6 %) léčeno primárně radikálním chi-

urgickým zákrokem. Pooperační ozářením bylo aplikováno pouze dle operačního histologického vyšetření a to kobaltem 60, nebo betatronem, stejnou ložiskovou dávkou a stejným způsobem jako při radikální radioterapii. Avšak vždy v kombinaci s vaginální aplikací radia, buď formou kolpostatu, či dvou ovoidů, podle prostornosti pochvy. 1886 pacientek (89,4 %) bylo léčeno radikální radioterapií.

Ve IV. období (r. 1987 – 1992) byl opět největší počet nemocných 467 (74,0 %) léčen radikální radioterapií. Způsob radikální radioterapie a celý radioterapeutický plán byl stanovován podle stadia tumoru a geometrie pánve každé jednotlivé pacientky. 361 nemocných, tj. 77,3 %, bylo léčeno utero-vaginální aplikací 252 Cf, doplněné dávkou gama záření 226 Ra jako v posledních letech předcházejícího období. Zevní ozářením spočívalo v ozářením lineárním urychlovačem o energii 20 MeV technikou speciálních figurálních polí s vykrytím v centrální části pánve a možností prodloužení polí až do výše paraaortálních uzlin. Při aplikované ložiskové dávkě 40 Gy byla pak souhrnná dávka ozářením v bodě A 85 Gy-eq a v bodě B 59 Gy-eq. Při zevním ozářením v hypoxické směsi plynů s obsahem 8,0 – 8,5 % kyslíku, vždy 3 minuty před zahájením ozářením a v celém jeho průběhu, činila souhrnná maximální dávka ozářením v bodě A 98 Gy-eq a v bodě B 87 Gy-eq, při aplikaci 60 Gy v oblasti paraaortálních lymfatických uzlin.

106 (22,7 %) bylo ozařováno konvenčně – utero-vaginální aplikací 226 Ra a zevním ozářením lineárním urychlovačem energie 20 MeV a vykrytím v centrální části pánve. Při aplikaci ložiskové dávky 40 Gy byla souhrnná dávka ozářením v bodě A 85 Gy a v bodě B 59 Gy.

Z celkového počtu 632 nemocných, léčených ve IV. období, bylo primárně operováno 140 pacientek (22,1 %). Na základě histologického nálezu z operačního preparátu bylo u 73 nemocných (52,1 %) provedeno pooperační ozářením.

3,9 % (25) pacientek bylo ozařováno pouze paliativně.

V posledním V. období (r. 1993 – 1998) byl radioterapeutický způsob léčby stejný jako v předcházejícím IV. období. Koncem r. 1994 byl ruční radiový afterloading nahrazen 137 Cs utero-vaginálním aplikátorem, který od r. 1997, po zrušení kalifornium, je používán jako jediný zářič pro intrakavitární aplikace záření. Aplikovaná dávka 137 Cs záření činí 56 Gy / 0,5cm tkáně ve 3 insercích, vždy s týdenní pauzou. Pro zevní ozářením byl v témže roce mevatron nahrazen varianem. Bylo ozařováno stejným způsobem jako v předcházejících letech, technikou speciálních figurálních polí s prodloužením polí do výše L4. nebo Th 12. obratle, dle rozsahu tumoru a to v hypoxické směsi plynů a vykrytím v centrální části pánve. Dávky ozářením v bodě A a B byly stejné jako v předcházejícím období.

Z celkového počtu 653 nemocných, léčených v V. období, bylo primárně radikálně operováno 141 pacientek (21,6 %). U 65 nemocných (46,0 %) provedeno pooperační ozářením dle histologického nálezu v operačním preparátu jako v předcházejících obdobích.

512 pacientek (78,4 %) bylo léčeno radikální radioterapií.

V celém 60ti-letém souboru bylo léčeno 931 (12,8 %) nemocných s karcinomem I. stadia primárním zákrokem chirurgickým, tj. abdominální totální hysterectomií s pelvickou lymfadenectomií.

V prvních dvou obdobích, tj. do r. 1968, byly všechny pacientky pooperačně ozařovány zevním ozářením v kombinaci s vaginální aplikací Ra kolpostatu, či dvou ovoidů, dle prostornosti pochvy.

Od r. 1969 byla pooperační radioterapie aplikována pouze dle histologického nálezu operačního preparátu.

Největší počet nemocných byl léčen pro pokročilý karcinom III. a IV. stadia – celkem 4 179, tj. 57,5 %.

V prvním období léčby, ročníky 1938 – 1952, bylo léčeno pro karcinom III. a IV. stadia dokonce 62,1 %, tj. 1096 pacientek. Důslednou osvětou a postupným zaváděním pravidelných

gynekologických vyšetření se počet pokročilých nádorů v ústavu postupně snížil ve IV. období na 43,7 %, hlavně snížením počtu karcinomů IV. stadia.

Avšak v posledních 6 letech (r. 1993-98) se počet pokročilých stadií tumoru opět zvětšil a to na 56,1 % zvláště pak nárůstem karcinomu III. stadia. - viz tabulku.

I. obd. r. 1938-52	léčeno celkem 1764 pac.,	z toho ve III.st. 754(42,7 %)	IV.st. 342(19,4 %)
II. 1953-68	2111	1017 (48,2 %)	174 (8,2 %)
III. 1969-86	2110	1045 (49,5 %)	204 (9,7 %)
IV. 1987-92	632	262 (41,5 %)	14 (2,2 %)
V. 1993-98	653	330 (50,5 %)	37 (5,6 %)
1938 – 1998	7270	3408 (46,9 %)	771 (10,6 %)

Z epidemiologických faktorů byl u nemocných léčených v ústavu, nejdůležitější faktor nádorové dispozice v předchozí generaci, který udalo u pokrevních příbuzných 2. a 3. generace 3475 pacientek (47,8 %). Z toho nádor gynekologické proveniencí 1207 (16,6 %) pacientek.

Průměrný věk nemocných, léčených v ústavu v letech 1938 – 1980, byl téměř neměnný- 52,7 roků. Avšak v následujících letech postupně klesl na 49,8 let a v 90. letech je již 48,2 roků. Jednou z hlavních příčin zvětšujícího se počtu mladých žen s karcinomem cervicis uteri je celosvětově změna životního stylu ženské populace.

Dle histo-patologického složení byl nejčastějším typem tumoru		
epidermoidní karcinom	v 92,6 %	- 6 732, na druhém místě pak
adenokarcinom	v 6,9 %	502 –na třetím místě
karcinom z jasných buněk	v 0,5 %	36 pacientek.

V posledních 10 letech je upozorňováno na zvětšující se počet adenokarcinomů cervikálního typu. Epidemiologické a etiologické odlišnosti adenokarcinomu proti karcinomu epidermoidnímu nesou sebou i odlišnosti diagnostické a terapeutické, vyžadující samostatné zpracování.

### Lymfografie v rámci předléčebného vyšetření Ca cervicis uteri

Jedním z hlavních léčebných problémů cervikálního karcinomu je diseminace tumorosního procesu do regionálních uzlin. Většina metastas – téměř 90 % - je lokalizována v uzlinách. Jejich rozsah závisí nejen na klinickém stadiu tumoru, avšak i na hloubce invaze nádoru a celém jeho rozsahu.

Zevní ilické uzliny jsou postiženy až ve 24 %, uzliny paralumbální v 6-9 %.

Pro přesnější zhodnocení rozsahu tumoru a stanovení nevhodnějšího způsobu léčby bylo zavedeno v ústavu v r. 1976 vyšetření končetinovou lymfografií v rámci předléčebného vyšetření.

Do roku 1997 bylo provedeno celkem 1711 lymfografických vyšetření.

Metastatické postižení uzlin bylo zjištěno u 578 pacientek (33,8 %). Negativní lymfografický nálezn byl u 1028 (60,1 %) nemocných a suspektní u 105 (6,1 %) pacientek.

Zatímco u karcinomu I. stadia bylo zjištěno postižení uzlin asi v 15 %, u stadia III. je to již ve 49 %.

Lymfografický nálezn na uzlinách stanovoval a zpřesňoval nutný objem ozářené oblasti pánve.

Zhodnocením lymfografických nálezů u 55 pacientek s karcinomem Ib stadia, léčených v posledních 10 letech radikální operací, souhlasil operační nálezn s nálezem lymfografickým v 87,3 % (48 pac), falešně negativní byl v 7,3 % (4), falešně pozitivní byl v 5,4 % (3 pac.).

U pacientek, léčených radioterapií, je možné srovnání lymfografických nálezů pouze výsledky 5letého zhojení: u 563 paci-

entek s pozitivním nálezem metastatického postižení uzlin žije 5 let bez známk choroby 73,7 % (415 pac.)

Se suspektním lymfografickým z 99 nemocných žije 5 let bez tumoru 83,8 % (83 pac.),

s negativním lymfografickým nálezem z 994 nemocných žije 5 let bez tumoru 92,9 % (923) pac.)

Od r. 1997 bylo lymfografické vyšetření uzlin nahrazeno vyšetřením počítačovou tomografií, jež však již v dřívějších letech doplňovala nejasné lymfografické nálezy.

Srovnáním nálezů operačních s CT nálezem na uzlinách u 15 pacientek primárně radikálně operovaných, se shodoval CT nálezn na uzlinách s nálezem operačním v 80 % (12 pac.), falešně negativní byl ve 13,3 % (2 pac.), a falešně pozitivní v 6,7 % (1 pac.).

### Imunologické testování pacientek

V posledních 20 letech je stále zřejmější, že imunologické faktory jsou velmi důležité v obranném systému hostitele. Pokusy bylo prokázáno, že lidské nádory obsahují antigeny, které vyvolávají humorální a celulární imunologickou odpověď u hostitele. Není však dosud jasné, proč se pacientky s tímto typem malignity liší ve své reakci na tentýž způsob terapie.

Proto bylo zavedeno v 80. letech imunologické testování, jež se stalo integrální částí předterapeutického vyšetřování pacientek s karcinomem cervicis uteri. Byla používána aktivní nespecifická vakcinace BCG vakcinou, která se dle Mathé-ho osvědčila jako nespecifický stimulant celulární a humorální aktivity u nemocných, léčených pro leukemii. Dále byl používán Mantoux- čistý tuberkulinový preparát- a 2-4 dinitrochlorbenzen-DNCB- dle Browna z r. 1967 a to u 38 pacientek.

Vakcinace BCG vakcinou byla prováděna skarifikační metodou, tj. do plochy skarifikované kůže 5x5cm honí poloviny femoru bylo aplikováno 100mg vakciny. Testování Mantoux a DNCB bylo prováděno do kůže předloktí.

Pacientky byly hodnoceny jako pozitivní, jestliže měly pozitivní jeden kožní test z testovaných antigenů.

Testováno bylo 220 pacientek s karcinomem cervicis uteri. Bylo zjištěno, že pozitivita na vakcinaci ubývalo s pokročilejším věkem nemocných a pokročilejším stadiem choroby.

Jestliže byla srovnána skupina pacientek s pokročilým cervikálním karcinomem a BCG vakcinou negativní se skupinou pacientek s pokročilým tumorem a BCG vakcinou pozitivní, byl zjištěn 14 % rozdíl v přežití pacientek imunokompetentních (64,3 %: 78,4 %).

Na tuto skupinu navazovalo u 107 nemocných testování DNCB a u 105 nemocných testování PPD (tuberkulinovým purifikovaným protein derivátem) 2 TU s respektováním epidemiologické situace v naší zemi. Oba testy byly prováděny a interpretovány dle Batese a spol.

Zhodnocení těchto testů ukázalo na porušení oddálené hypersensitivity na DNCB u lokalizovaných tumorů. Vyjádřilo rovněž oddálenou reaktivitu na oba testy, odpovídající stupni pokročilosti tumoru. Testy byly dělány před zahájením terapie k vyloučení eventuální poruchy způsobené terapií.

Klinické studie ukázaly, že BCG vakcinace má imunomodulační účinek a zesiluje efektivitu radioterapie při současném zmírnění jejích vedlejších účinků

BCG vakcinace byla prováděna dávkou 37,5mg a hodnocena do 4 stupňů dle Hortobagyho. Úspěšnost byla pouze 50%.

### Adjuvantní léčba chemoterapií

Rozšířením chemoterapie v 70. letech byla radikální radioterapeutická léčba pokročilejších tumorů potencována současnou aplikací chemoterapie.

Hlubším rozbořením účinku cytostatik bylo totiž prokázáno, že každá buňka ve stadiu proliferace je do určité míry přístupna vhodně volené, cílené a správně dávkované chemoterapii a to i u nádorů vůči chemoterapii málo citlivých, mezi něž patří karcinom cervicis uteri. Chemoterapie při současném ozařování však musí splňovat základní předpoklad, tj. zvýšit počet vyléčených bez podstatného zvýšení rizika – komplikací.

Prvým pokusem o komplexní léčbu rizikového karcinomu cervicis uteri IIb a IIIb stadia pomocí léčby zářením a monochemoterapie v časově současném podání za předpokladu potencionání obou léčebných modalit, byl aplikován v r. 1970 u 48 pacientek Proresid. 5ti-leté zhojení těchto nemocných bylo o 7,7 % větší, než u kontrolní skupiny pacientek pouze ozařovaných. Z nich dosud žije a je zhojeno 12, tj 25 % takto léčených.

V letech 1972- 73 byla aplikována u 51 nemocných Cytembena v dávce 5 000 mg v průběhu 6 týdnů radioterapeutické léčby. 5ti-leté přežití takto léčených pacientek bylo o 12 % větší proti kontrolní skupině nemocných pouze ozařovaných.

Na podkladě literárních údajů (Sinclair) o účinku Hydroxyurei jako možného sensibilisátoru ve spojení s pokračující radiací terapií, a na základě klinických pokusů (Averre, Piver), byla aplikována v 80. letech u 48 pacientek s karcinomem IIIb stadia současně s ozařováním Hydroxyurea v dávce 80mg/kg váhy, a to každý 3. den po dobu 12 týdnů. Prvých 6 týdnů za hospitalisace, následujících 6 týdnů pokračovaly nemocné v užívání v domácí rekonvalescenci.

Celou léčbu Hydroxyureou (působící na buňky v S fázi (podobně jako doxorubicin a Methotrexat) dokončilo 35 pacientek. Z nich bylo 5 let zhojeno 26, tj 74,3 %. Po více než 20 letech dosud žije a je zhojeno 24 pacientek, tj 68,6 %.

V letech 1989 – 90 byla aplikována současně s radioterapeutickou léčbou Carboxyplatina s Bleomycinem u 9 pacientek a chemoterapeutický režim složený z Vincristinu, platiny a Bleomycinu rovněž u 9 nemocných. Z těchto 18 takto léčených, žije dosud bez známek choroby 13, tj 72,2 %

Nádorové tkáně vykazují rychlejší růst ve srovnání s tkáněmi normálními. Rozličná chemoterapeutika působí na různé fáze buněčného cyklu. Toho využil SK Chambers a dle jeho režimu jsme začali v r. 1991 aplikovat cytostatika v kontinuálních infusích režimem PBM (platina, Bleomycin a Methotrexat), střídajícím se ve 28-denním cyklu s PFU (platina, 5-Ftoruracil), jako součásti radioterapeutické léčby. A to vesměs u pacientek, s karcinomem cervicis uteri III. stadia, s lymfograficky zjištěným postižením vyšších etází lymfatických uzlin, hlavně v oblasti lumbální a paraortální. Celkem bylo takto léčeno 21 pacientek, u nichž byly aplikovány 4 serie střídajících se cytostatik Z těchto 21 pacientek dosud žije a je zhojeno 19, tj 90,5 % takto léčených.

V druhé polovině r. 1992 však byla cytostatická léčba v současném podání s radikální radioterapií na žádost radioterapeutů ukončena. Nadále byla aplikována pouze při recidivách nebo metastatickém rozšíření tumoru a to s velmi malým efektem. Výjimku tvořily pouze cervikální adenokarcinomy, u nichž je léčba radioterapií nadále potencována chemoterapeutickým režimem ADM, DDP, CFA.

### Léčebné komplikace

V celém 60ti-letém období byl léčebný program pro každou pacientku stanovován k dosažení maximálního léčebného efektu za co nejmenších komplikací léčby.

Jak léčba radioterapeutická, tak chirurgická nebo kombinace obou těchto léčebných metod jsou zatíženy určitými komplikacemi:

Komplikace radikální radioterapeutické léčby jsou způsobeny většinou rozsáhlostí primárního nádorového procesu a jeho

rozpadem po ozáření, než špatnou ozařovací technikou. Vstup megavoltážní techniky před 30 lety vyřadil téměř kožní komplikace ortovoltážní terapie.

Všeobecně lze definovat účinek radioterapie redukcí nádorového bujení a resistencí normálních anatomických tkáňových struktur. Dávka a časový sled aplikovaných dávek záření jsou ve vzájemném vztahu a jsou kritickým faktorem léčebného efektu a bezpečnosti pro nemocnou.

Limitujícím faktorem zevního a kavitárního ozáření je senzitivita pánevních struktur, zvláště septa recto- a vesico-vaginálního, které nelze zatížit větší dávkou než 60 Gy, aniž by se objevily závažné komplikace.

### Dle doby jejich vzniku jde o poozařovací komplikace časné a pozdní.

Z časných komplikací je to radiační cystitis, jež se objevuje v průběhu ozáření, nebo krátce po jeho ukončení. Postihuje nemocné ve 35 %, avšak po příslušné léčbě symptomy akutního zánětu se zmírní, až vymizí.

Radiační proctitis, event. recto-sigmoiditis, se objevuje většinou po 7-14 dnech od zahájení radioterapie. Projevuje se tenesmy a průjmem a postihuje ozařované nemocné až v 65 %. Neléčená může být příčinou dehydratace až anorexie. Po ukončení radioterapie potíže pomalu ustupují.

Pozdní komplikace radiační terapie jsou mnohem závažnější a vyžadují obvykle dlouhodobé léčení, se znalostí celé problematiky.

Každým neadekvátním zákrokem může dojít k rozpadu ozářených tkání a vytvoření postirradiačních píštělí, jež pak mají za následek rozsáhlé operační, a pro nemocnou často zkomolující chirurgické zákroky.

Pozdní komplikace jsou závislé na celkové aplikované dávce ozáření a vznikají až po mnoha měsících a i několika letech, po radioterapii.

Pozdní komplikace intestinální, hlavně rectální, se objevují většinou do jednoho roku po ukončení léčby, převážně však v 7.-9. měsíci po ozáření. Manifestují se diarheou s tenesmy a krvácením při stolici

Rectálním vyšetřením je patrné prosáknutí sliznice hlavně přední stěny rectální až silně bolestivý infiltrát, obvykle ve výši 7-9cm nad sfinkterem rectálním, tj. ve výši sumace dávky zevního a kavitárního ozáření. Jeho rozpadem se pak vytvoří postaktinický ulcer v rectu.

Diagnosa je pro zkušeného onkologického gynekologa jasná a nešetrné vyšetřovací metody, nebo i minimální chirurgické zákroky mohou způsobit vznik píštěle recto-vaginální.

Avšak konservativním postupem a dlouhodobou medikamentosní a přísně dietní léčbou je možné zabránit rozpadu a vzniku postaktinické píštěle, jež by pak vyžadovala, tak jako postaktinické striktury recto-sigmoidea, chirurgické řešení. Pozdní postirradiační reakce v močovém měchýři vznikají většinou koncem 2. a ve 3. roce po ukončení radioterapie Projevují se intenzivními dysurickými potížemi a i haematurií. Cystoskopickým vyšetřením je zjištěn na basi měchýře, obvykle při ústí ureterálního ulcus- slizniční lese- se zánětlivým lemem a překrvením a četnými ectasiemi hlavně v oblasti trigona a base měchýře.

Postupujícím jizvením v pánvi mohou vzniknout i pozdní změny na ureterech, zvláště v jejich prevesikální části. Oblněním funkce ureterů na podkladě časných změn cévních receptorů dochází k vasomotorické poruše a vzniku exudátů v peribasálním prostoru. Tím nastane porucha peristaltiky s následnou poruchou odtoku moče, jež je pak příčinou vzniku hydro-nephros až afunkcí ledvin.

Léčení spočívá dle závažnosti změn v dlouhodobé medikamentosní, přísně dietní a klidové terapii a celkové podpůrné terapii až v nutné léčbě chirurgicko-urologické. Dle způsobu radioterapie a celkové aplikované dávky záření může dojít k pozdní reakci sliznice poševní- vaginitis- až exfoliativního charakteru s poškozením septa vesico- a recto-vaginálního a vzniku píštělí.

Každý i minimální chirurgický zákrok, jako i nešetřné vyšetřovací metody, jsou přísně kontraindikovány pro nebezpečí vzniku píštělí.

Z celkového počtu 6 339 nemocných, léčených v ústavu radikální radioterapií byly zjištěny a léčeny poruchy odtoku moče různého stupně v 8,2 % pacientek, jednostranné striktury ureterů částečné, nebo kompletní v 1,8 % nemocných. Postaktnický ulcus v močovém měchýři léčen v posledních 20 letech v 0,8 % pacientek. Postiradiační fistula vesico-vaginální však nevznikla u žádné ozařované pacientky.

Postiradiační ulcus v rectu léčen v 0,7 % pacientek, postaktnická píštěl recto-vaginální se vytvořila v 0,2 % léčených nemocných.

K závažným komplikacím radikální radioterapie patří rovněž zánětlivé komplikace, jako jsou chronická appendicitis, exacerbující po ozáření. Její diagnosa je v postupujícím jizvení v pánvi velmi obtížná. Dále pak ileitis nebo laparoskopická cholecystectomie v krátké poozařovací době, mohou být příčinou závažných poléčebných komplikací, jež vedou ku vzniku střevních píštělí, vyžadujících okamžitě chirurgické řešení.

Kagan a spol. navrhl dokonce „staging systém“ pro postiradiační komplikace:

- R 1 typ poškození celkové objevení se akutních symptomů - dysurie, hematurie, diarhea tenesmy, rectální krvácení a hydrourter.
- R 2 -,- občasná haematurie, oedematosní sliznice močového měchýře, průjem, kolikovitá bolest, váhový úbytek pacientky, persistující hydrourter nebo stenosa colon.
- S 1. -,- postiradiační poškození, jež vyžadují chirurgickou intervenci s poškozením jednoho orgánu, jako totální cystectomie s diversí moče, nebo resekce obstrukce středního segmentu, colostomie, nebo reimplantace ureterů.
- S 2. -,- poškození, jež vyžadují extensivnější chirurgický zákrok pro poškození dvou a více orgánů.

Dle Kagana jde o korelaci vzrůstající dávky záření a vážných poškození typu S 1 S 2.

Postiradiační poškození se však značně liší a jsou závislé na celkové aplikované dávce zevního ozáření. Při dávce 50 Gy je poškození po pelvické iradiaci menší než 5 %. Zvýšením dávky zevního ozáření nad 50 Gy pro pokročilé stadium tumoru, blíží se procento vážných komplikací 10 – 20 %.

Udává se, že nebezpečí vážných komplikací (píštělí vesico-nebo recto-vaginálních) je po kombinované léčbě chirurgicko-radioterapeutické 2,9 x větší než po radikální léčbě radioterapií.

Incidence vážných komplikací spojených s radikálním chirurgickým zákrokem je nízká.

Jsou to hlavně:

1. Komplikace vaskulární, jejichž příčinou je radikalita pánevního chirurgického zákroku a extensní retroperitoneální disekcí. Lacerací arterií a vén vzniká krvácení z laterálních pelvicových stran a venosní prosakování v pánvi s velkou ztrátou krve.

2. Převládají však komplikace urologické až ve 29 %. Jsou to dysfunkce močového měchýře a striktury ureterů, vznikající buď poraněním ureteru v průběhu operace, nebo přílišnou radikalitou chirurgického zákroku, nebo jako důsledek postupného jizvení. Jsou častější po kombinované léčbě chirurgicko-radioterapeutické. Oblněním funkce ureterů na podkladě časných změn cévních receptorů může dojít k vasomotorické poruše a vzniku exudátů v peribasálním prostoru. Tím nastane porucha peristaltiky ureteru s následnou poruchou odtoku moče. Postihuje operované pacientky až ve 30 %, avšak během 3-4 týdnů tyto změny ustupují a zhruba v 87 % dojde k normalizaci.

Peroperační poškození genitourinární může být příčinou pooperačních píštělí uretero-vaginálních, nebo i vesico-vaginál-

ních, při operaci rozsáhlých nádorových, nebo zánětlivých procesů v pánvi.

Píštěle uretero-vaginální se obvykle manifestují během 6-10 dnů po operaci a vyžadují okamžitě chirurgické řešení, a to implantací příslušného ureteru do vertexu močového měchýře. Tyto píštěle se však mohou zhojit spontánně, tím, že dojde k postupné úplné afunkci příslušné ledviny.

Obstrukce ureterů na podkladě jizvenatých struktur lze ojediněle řešit resekci zjizvené části ureteru a plastickou operací. (Boari).

3. komplikace gastrointestinální vznikají většinou v průběhu operace rozsáhlých nádorových procesů nebo pooperačně, zvláště po jejich předchozím radikálním ozáření.

4. lymfocysty v pánvi, z nich však jen malá část vyžaduje chirurgické řešení

5. lymfoedemy, hlavně dolních končetin, jež vyžadují často dlouhodobé medikamentosní a rehabilitační léčení.

6. anaerobní infekce mohou být příčinou pooperačních sepsí.

Nejčastějšími komplikacemi 931 nemocných, primárně operovaných v ústavu, byly komplikace urologické a to ve 4,3 % (40 pac.) Byly to hlavně dysfunkce močového měchýře a obstrukce ureterů, jež byly zjištěny a léčeny v celém souboru nemocných ve 2,4 % (22) pacientek, a to převážně po kombinované léčbě chirurgicko-radioterapeutické. Píštěl uretero-vaginální zjištěna a léčena v 0,5 % nemocných (5 pacientek).

Pooperační píštěl vesico- či rectovaginální nevznikla u žádné pacientky.

Po ukončení léčby jsou pacientky pravidelně sledovány dle mezinárodních směrnic z r 1977.

Prvá kontrola dělána za měsíc po ukončení léčby, druhá za 2 měsíce a poté každé 3 měsíce do jednoho roku po léčbě.

Od 2. do 6. roku včetně, jsou prováděny pravidelné kontroly v půlročních intervalech

Kontrolní vyšetření každé pacientky spočívají v gynekologickém vyšetření recto-vaginálním, včetně vyšetření kolposkopického, s event. odběrem cytologických stěrů, - dále palpačním vyšetřením dutiny břišní, hlavně uzlin jak v oblasti inguin, tak krajin supraclavikulárních.

Při vyšetření ve 12. měsíci po léčbě je kompletní gynekologické vyšetření doplněno kontrolním vyšetřením - plic, mamografickým nebo UZ vyšetřením mamm, vyšetřením renografickým včetně vyšetření laboratorních, Tu markrů, a dalšími vyšetřeními dle nálezů, nebo potíží pacientky.

Po 6 letech jsou prováděny kontroly 1x ročně trvale a to vždy s celkovým vyšetřením, jako ve 12. měsíci po léčbě.

Při potížích, nebo dle kontrolních nálezů, jsou pacientky vyšetřovány v kratších intervalech.

Z prognostických faktorů, jež nejvíce ovlivňují prognosu cervikálního karcinomu jsou: stadium tumoru, jeho celkový objem, histologický typ, grading, stav lymfaických uzlin a invaze cévní. Avšak i věk nemocných a jejich celkový stav významně ovlivňují přežití. Způsob léčby karcinomu cervicis uteri závisí na vhodném výběru terapie a jejím provádění. Naděje na zhojení či přežití je přímo závislá na dvou společných faktorech., tj. na stadiu choroby a jemu odpovídající přesně prováděné léčbě. Přitom je nutno řešit tři hlavní body:

a) to přesné stanovení rozsahu choroby, histo-patologický typ tumoru, a léčebný postup odpovídající modernímu pojetí léčby karcinomu cervicis uteri. To znamená nejen odstranit tumor, nýbrž vrátit nemocnou do normálního života a i pracovního procesu.

Přecisním plánem celkové léčby s cílem zhojit co největší počet žen primární léčbou je docíleno společenského i ekonomického efektu.

Dosažené léčebné výsledky pacientek léčených ozařováním odpovídají době a přístrojovému vybavení ústavu.

### Rozdělení karcinomu cervicis uteri dle stadií:

Období	Počet		Stadium					
	I.	%	II.	%	III.	%	IV.	%
I. obd.	1764	278 15,7%	278 15,7%	754 42,7%	342 19,4%*			
II.	2111	619 29,3%	301 14,3%	1017 48,2%	174 8,2%			
III.	2110	402 19,1%	459 21,7%	1045 49,5%	204 9,7%			
IV.	632	160 25,3%	196 31,0%	282 41,5%	14 2,2%			
V.	653	149 22,8%	137 21,0%	330 50,5%	37 5,7%			
celkem	7270	1608 22,1%	1371 18,9%	3408 46,9%	771 10,6%			

\* u 112 pac.(6,3 %) v I. obd.nelze stanovit stadium tumoru

### Výsledky léčby:

Dosažené léčebné výsledky pacientek, léčených v ústavu, odpovídají době a přístrojovému vybavení ústavu

v I. období léčeno celkem	1764 pac.,	5 let zhojeno	454	25,7 %
II. období	2111 pac.		1298	61,5 %
III. období	2110 pac.		1637	77,6 %
IV. období	632 pac.		527	83,4 %
lze hodnotit u	306 pac.	5 let zhojeno	205	67,0 %

v 60letém období léčeno celkem

7270 pac. 5 let žije ze 6923 4 121 59,5 %

\* u 112 pacientek v I. období nelze stanovit stadium choroby, proto nejsou uvedeny v hodnocení dle stupňů pokročilosti.

### 5leté zhojení dle jednotlivých stadií

#### STADIUM I (I a 1, I a 2, I b)

v I. období	278 (172)	5 let zhojeno	151 (120)	54,3 (69,8) %
v II. období	619 (254)		511 (204)	82,5 (80,3) %
v III. období	402 (224)		362 (203)	90,0 (90,6) %

Odr. 1987 je celosvětově sledováno a hodnoceno preklinické stadium karcinomu cervicis uteri, ověřené pouze mikroskopicky: Dle stromální invaze a horizontálního šíření je tumor hodnocen jako Ia1 a Ia2.

Ve IV. období léčeno celkem

Ia1	0			
Ia2	45 (45)		45 (45)	100,0 (100,0) %
Ib	115 (95)		109(84)	94,8 (88,4) %

5leté zhojení lze hodnotit u nemocných, léčených do r. 1995, tj. u 62 pacientek

v V. období léčeno celkem

Ia1	28 (28)	u 8 (8)	5 let žije	8 (8)	100,0 %
Ia2	20 (20)	u 13 (13)		13 (13)	100,0 %
Ib	01 (93)	u 41 (39)		36 (32)	87,8 (82,0) %

st. I (Ia1, Ia2, Ib) léčeno celkem 1608 (931)

5leté zhojení lze hodnotit u 1521 (850) 1235 (709) 81,2 % (83,4 %)

Pacientky uvedené v závorce byly primárně operovány

#### STADIUM II (a,b)

v I. období léčeno celkem	278	5 let zhojeno	101	36,3 %
v II. období	301		232	77,1 %
v III. období	459		359	78,2 %
v IV. období	196		175	89,3 %
v V. období	137	5leté zhojení		
lze hodnotit u	82		66	80,5 %

st II (a,b) léčeno celkem 1371

5leté zhojení lze hodnotit 1316 933 70,9 %

#### STADIUM III (a,b)

v I. období léčeno celkem	754	5 let zhojeno	180	23,9 %
v II. období	1017		537	52,8 %
v III. období	1045		552	52,8 %
v IV. období	262		190	72,5 %
v V. období	330	5leté zhojení		
lze hodnotit u	149		76	51,0 %

st III (a,b) léčeno celkem 3408

5leté zhojení lze hodnotit u 3227 1535 47,6 %

### STADIUM IVa

v I. období léčeno celkem	342 5	let zhojeno	22	6,4 %
v II. období	174		18	10,3 %
v III. období	204		42	20,6 %
v IV. období	14		8	57,1 %
v V. období	37	5leté zhojení		
lze hodnotit u	13		6	46,1 %

st. IV.a léčeno celkem 771

5leté zhojení lze hodnotit u 747 96 12,9 %

Po 10 letech žije bez známek choroby 71,6 % pacientek, tj. 675/942  
po 20 letech 31,3 % 458/1463  
po 30 letech 20,9 % 445/2127

Značnou prognostickou hodnotu má u karcinomu cervicis uteri klinický staging, histologický grading a stav lymfatických uzlin.

Při zhodnocení histologického gradingu u 779 pacientek, léčených v ústavu v letech 1987 – 1995 je patrné, že dobře diferencovaných tumorů (G I) ubývá s pokročilým stadiem karcinomu.

5ti-leté zhojení tumorů níže diferencovaných (G 3), je značně sníženo proti tumorům dobře diferencovaným (G I) a to ve všech stadiích. Zvláště u karcinomů ve III. a IV. stupni choroby.

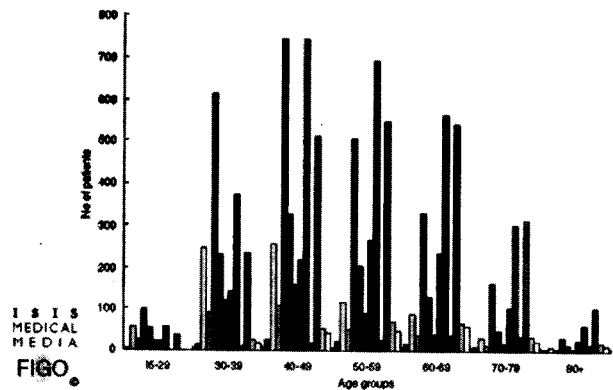
U st. I. je snížení o 9,4 %, u st. II. o 12,0 %, u st. III. o 47,7 % a u st. IV. o 31,5 %.

Stadium	počet	G1 žije %	G2 žije %	G3 žije %
I.	146	48 32,9 %	46 31,5 %	39 26,7 %
II.	207	43 20,8 %	39 18,8 %	80 38,6 %
III.	275	43 15,6 %	38 13,8 %	114 41,5 %
IV.	151	27 17,9 %	23 15,2 %	57 37,7 %
I-IV.	779	161 20,7 %	146 18,7 %	290 37,2 %

I-IV. 779 161 46 90,7 % 290 227 78,3 % 328 201 61,3 %

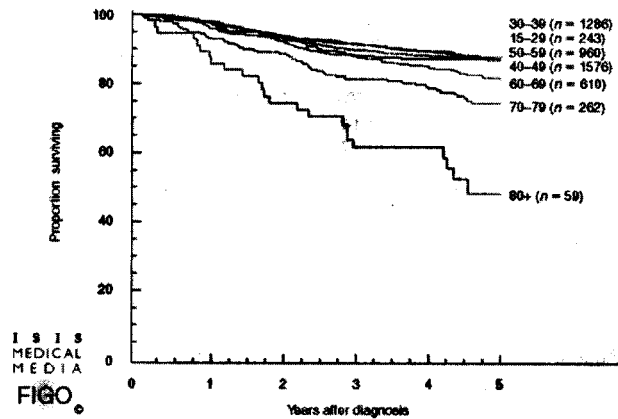
Metastatické postižení lymfatických uzlin snižuje zhojení u obou skupin pacientek a to jak primárně operovaných, tak radikálně ozařovaných (až o 19 %)

Viz graf č. 1. a 2. celkového přežití 11 709 pacientek – FIGO, říjen 2000 (ze 60 ústavů z 28 zemí)



Age-groups	Missing	Ia1	Ia2	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb	Total	
15-29	5	53	24	98	49	19	21	55	1	32	2	361
30-39	13	246	87	609	227	117	139	369	8	233	26	2089
40-49	25	252	105	741	323	155	215	742	18	508	50	3176
50-59	22	114	49	506	202	89	263	690	27	548	66	2623
60-69	12	85	33	327	128	37	231	560	32	538	63	2104
70-79	7	28	11	160	45	18	99	301	34	313	34	1070
80+	5	9	4	29	12	5	25	58	11	99	17	286
Total	80	787	313	2470	986	440	993	2775	131	2271	238	11709

Fig2. Carcinoma of the cervix uteri: patients treated in 1993-95. Distribution of patients by stage and age groups.



Age group	Patients (n)	Mean age (years)	Overall survival (%) at					Hazard ratio* (95% CI)
			1year	2years	3years	4years	5years	
15-29	243	26.7	97.4	93.8	88.2	87.2	87.2	1.00(0.66-1.52)
30-39	1286	35.1	97.8	93.9	91.5	89.7	87.8	0.91(0.71-1.18)
40-49	1576	44.3	97.4	93.1	89.8	88.3	86.8	1.06(0.84-1.34)
50-59	960	54.2	98.0	93.8	91.7	89.4	86.9	Reference
60-69	610	64.1	95.9	92.2	88.0	85.0	81.3	1.58(1.21-2.06)
70-79	262	73.3	93.0	88.8	81.4	78.9	74.1	1.87(1.37-2.57)
80+	59	83.0	86.0	74.9	62.4	62.4	47.3	4.04(2.60-6.28)

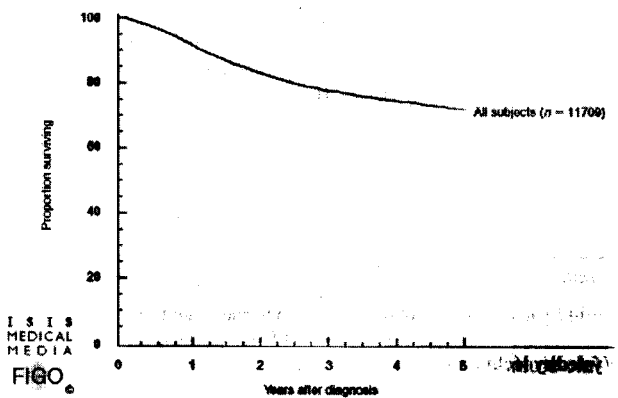
\*Hazard ratio and 95% CI obtained from a Cox model adjusted for country.  
 Fig. 4C Carcinoma of the cervix uteri: Patients treated in 1993-95. Survival by age group (Stage I), n = 4996.

Průměrný věk všech pacientek byl 50,2 roku. Zvyšující se věk nemocných koreloval s pokročilostí tumoru. Zatímco ve 3. deceniu, (20-29) bylo 63 % karcinomů I. stadia, a 19 % karcinomů III. stadia, v 7. deceniu (60-69) byl tento poměr obrácený- karcinomů I. stadia bylo pouze 13 %, proti 49 % tumorů III. stupně pokročilosti. Tento poměr se ještě zvětšil u nemocných starších 70 let. Pacientky v 5. deceniu, tj. ve věku 40-49 let měly největší celkovou proporcii karcinomů celkem 24 %. Viz tabulku 653 pacientek, léčených v posledním V. období (r. 1993-1998).

věk	stadium	I.	II.	III.	IV.	celkem	%
20-29		26	7	8	0	41	6,3 %
	%	63,4 %	17,1 %	19,5 %			
30-39		49	19	38	7	113	17,3 %
	%	43,4 %	16,8 %	33,6 %	6,2 %		
40-49		43	28	79	7	157	24,0 %
	%	27,4 %	17,8 %	50,3 %	4,5 %		
50-59		14	27	82	7	130	19,9 %
	%	10,8 %	20,8 %	63,0 %	5,4 %		
60-69		12	29	45	6	92	14,1 %
	%	13,1 %	31,5 %	48,9 %	6,5 %		
70-		5	27	78	10	120	18,4 %
	%	4,2 %	22,5 %	65,0 %	8,3 %		
celkem		149	137	330	37	653	100,0 %
	%	22,8 %	20,9 %	50,6 %	5,7 %		100,0 %

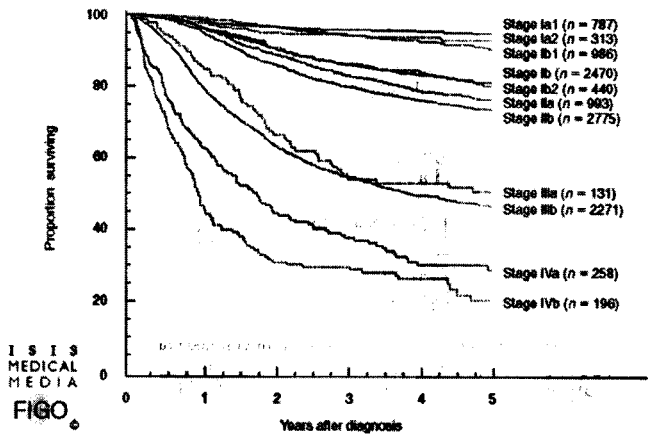
Pro srovnání je uveden graf č. 3. a 4 celkového přežití 11 709 nemocných s Ca cervicis uteri v závislosti na věku. Sleté zhojení pacientek dle jednotlivých věkových dekád, léčených v posledním V. období je uvedeno v následující tabulce: (r. 1992-95)

věk	celkový počet	žijí	%
20-29	15	9	60,0
30-39	60	38	63,3
40-49	100	73	73,0
50-59	50	38	76,0
60-69	51	30	58,8
70-79	28	17	60,7
80-	2	0	
celkem	306	205	66,9



Patients (n)	Mean age (years)	Overall survival (%) at					
		1year	2years	3years	4years	5years	
All subjects	11709	51.6	91.6	83.2	77.9	74.7	72.2

Fig. 4B Carcinoma of the cervix uteri: patients treated in 1993-95. Overall survival, n = 11709.



Stage	Patients (n)	Mean age (years)	Overall survival (%) at					Hazard ratio* (95% CI)
			1year	2years	3years	4years	5years	
Ia1	787	45.1	98.3	96.6	95.7	95.2	94.6	0.34(0.24-0.46)
Ia2	313	45.8	97.7	94.9	94.5	93.7	92.6	0.44(0.28-0.69)
Ib	2470	48.4	96.1	90.5	85.8	83.2	80.7	Reference
Ib1	986	47.8	99.0	96.6	94.1	92.5	90.4	
Ib2	440	46.2	96.0	90.8	86.3	84.0	79.8	
IIa	993	54.0	96.3	88.8	82.9	78.5	76.0	1.85(1.57-2.18)
IIb	2775	53.3	95.0	86.1	79.7	76.0	73.3	2.05(1.82-2.30)
IIIa	131	62.1	85.5	66.5	55.7	52.9	50.5	3.31(2.52-4.36)
IIIb	2271	56.2	79.9	63.6	54.9	49.4	46.4	4.70(4.20-5.25)
IVa	258	57.7	63.9	45.5	38.5	30.7	29.6	7.81(6.46-9.44)
IVb	196	57.3	48.6	32.2	30.8	27.3	22.0	11.23(9.22-13.69)

\*Hazard ratio and 95% CI obtained from a Cox model adjusted for age and country.  
 Fig. 5C Carcinoma of the cervix uteri: patients treated in 1993-95. Survival by FIGO stage, n = 11620.

**Diskuse**

V 60letém období, tj v letech 1938 – 1998 bylo léčeno v ústavu 7 270 nemocných pro karcinom cervicis uteri. V celém tomto období byl největší počet karcinomů ve III. a IV. stadiu choroby, celkem 59 % proti 41 % karcinomů I. a II. stupně pokročilosti. Důslednou osvětou a pravidelnými gynekologickými prohlídkami se v průběhu let počet pokročilých tumorů postupně snížil, hlavně ubylo karcinomů ve IV. stadiu. Avšak v posledních 6 letech (r. 1993–1998) jejich počet opět značně vzrostl na 56 %. Dosáhl tak úrovně jejich počtu v letech 1953–68. Z toho důvodu byla a stále zůstává hlavní léčebnou metodou v ústavu radikální radioterapie, kterou bylo léčeno 87,2 % (6 339) pacientek.



Klíčovým problémem pro ženy s časným stadiem tumoru bylo stanovení nejvhodnějšího léčebného způsobu na podkladě patologických a klinických indikátorů, jež určovaly výběr a intenzitu léčby. Z 931 pacientek, léčených v ústavu radikálním chirurgickým zákrokem, bylo aplikováno pooperační ozáření u 426 pacientek, tj ve 45,7 % dle histo-patologického nálezu v operačním preparátu.

U žen s pokročilým stadiem tumoru, nebo pro nemocné staršího věku s přidruženými závažnými chorobami byl hlavní problém zvolit optimální techniku radioterapie s využitím všech možností této léčby. Určujícími faktory bylo přesné stanovení stadia tumoru, a celého jeho rozsahu na podkladě všech předléčebných vyšetření. Pokrok v léčbě záření, zvláště pak rozšíření zevního ozáření na oblast paraaortálních uzlin, se zvýšením ložiskové dávky záření na 60 Gy v hypoxické směsi plynů, znamenal signifikantní zvýšení přežití a omezení vzniku tumorosních recidiv.

V brachyterapii pak utero-vaginální aplikace kalifornia – 252 Cf -v posledních 10 letech- zvýšily zhojení hlavně pokročilých a navolitých karcinomů za současného omezení vzniku lokálních recidiv.

Rovněž chemoterapie v adjuvantním podání přispívala k redukci zvláště objemných karcinomů a k omezení mikroskopického šíření tumoru.

Léčebné výsledky v celém hodnoceném souboru nemocných byly ovlivněny nejen klinickým stadiem tumoru, avšak i metastatickým postižením lymfatického systému obou skupin pacientek a to jak primárně operovaných, tak radikálně ozařovaných (těch až o 19 %).

Rovněž níže diferencované tumory (G 3) značně snížily 5leté zhojení a to ve všech stadiích tohoto karcinomu.

## Závěr

Karcinom cervicis uteri zůstává nadále celosvětově vedoucí příčinou morbidit a i mortality ze všech gynekologických malignit. Dle FIGO- Special Report in Gynecologic Cancer 2000 je tento karcinom v incidenci na třetím místě a v mortalitě na druhém místě ze všech zhoubných nádorů ženské populace. Zatímco mortalita tumoru v západních zemích klesá, ve střední a východní Evropě zůstává stále na středním stupni. Nejnížší mortalitu v Evropě vykazuje Finsko.

I když v celém 60ti-letém léčebném souboru cervikálního karcinomu v ústavu převládá pokročilý karcinom III.stadia, zvětšující se počet pokročilých stadií tohoto tumoru a zhoršující se léčebné výsledky v posledních 6-8 letech jsou alarmující !. Přitom snad není jiné medicínské oblasti, v níž by byl pravidelně prováděný screening tak důležitý a užitečný jako je tomu u karcinomu cervicis uteri.

Poměrně dlouhá preklinická fáze tohoto tumoru umožňuje zjistit a léčit leze čípku děložního v preinvasivním stadiu (CIN I, CIN II / III, CIS).

Pravidelnými gynekologickými vyšetřeními s odběry cytologických stěrů v dřívějších letech bylo dosaženo postupného snížení incidence a tím i mortality invazivního cervikálního karcinomu.

Současná léčba zánětlivých procesů ženského genitálu (HPV), hlavně mladších žen a pravidelný klinický a cytologický screening jsou klíčem k redukci invazivních karcinomů cervicis uteri.

## Literatura:

1. Abbes M., Chauvel P., Amiel J.: A propos de trente-neuf du col restant(T1-T2) traités par association radio-chirurgicale. Ann.de Chirurgie, 1980, 34, No 2, 77-80.
2. Artner J.:Zur operativen Behandlung des. Zervixkarcinoms. Wiener klin. Wochenschrift, No 85, (18), 1973, 300-305
3. Backer H.W.: The surgical treatment of cancer. Cancer, vol.13, No 3, March, 1979, 787-789
4. Baily N.A.,Norman A., Hilbert J.W.: A direct reading intracavitary dosimeter for use in radium therapy The Am.J.roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine, vol.XCIX, No 2, February, 1967.
5. Bain R.W.Crocker D.M.: Rapid Onset of cervical cancer in an Upper Socioeconomic GroupAm.J.of Obstetrics and Gynecology, vol.146, No 4, June, 1983, 366-37
6. Bianchi U.K., Sartori E, Pecorelli S.,Cavagnini A.,Baroncelli G.,La Face B.,Gastaldi A.: Treatment of primary invasive cervical cancer.Eur. J.Gynaec. oncol. vol. IX. 1, 1988, 47-53 789.
7. Benedetti-Panici P.,Maneschi F.,D.Andrea G.,Cuttillo G.Rabitti C.,Cingui M.,Coronetta F.,Capelli A.: Early cervical carcinoma. Cancer, vol. 88, No 10. 2000, May 15
8. Blecker O.P.,Ketting B. W., vanWayjen, Eecen B., Kloosterman G.J.: The significance of microscopic involvement of the parametrium and / or pelvic nodes in cervical cancer stages.Gyn. Oncology, 156, (1983, 56-62.
9. Blythe J.G.: The value of Colposcopy in follow-up care of the treated gynecologic oncology patient.Gyn.Oncology, 16,1983, 56-62.
10. Boyce J.G. and all.: Vascular invasion in stage I. carcinoma of the cervix. Cancer, 53, 1984, No 5, March.
11. Brady L.W.: Surgery or radiation therapy for stage I. and IIA carcinoma of the cervix. Int.J.Radiation Oncology, Biol. Phys. vol. 5, No 10, 1877-79, 1979.
12. Brandt B.,Lifshits S.: Scalene node biopsy in advanced carcinoma of the cervix uteri. Cabcer, vol, 47, No 7, 1981, April 1
13. Buchsbaum H.J.:Extrapelvic lymph node metastases in cervical carcinoma., Am.J. of Obstet. Gynecol. vol.133, No 7,1979, April 1.
14. Campos J.L.: Mortality trends in carcinoma of the cervix uteri. J.,Chron. Dis.1971 vol. 24.
15. Dargent D.,Magnin G.: La chirurgie première dans le traitement du cancer cervico-uterin au stade I et au stade II. „ faible“.
16. Delouche G.Harvey P., Laval C., Rembert P. Gest J.: Résultats de la radiothérapie de 406 cancers du col de l'utérus (T2 distaux et T3). Bull Cancer (Paris), 66, 5, 1979, 549-554.
17. Deppe G., and all.: Aortic node metastases with negative nodes in cervical cancer, Cancer, January 1.1984 173-175
18. DiSaia P.J.: Surgical aspects of cervical carcinoma. Cancer,48.1981,548.
19. Fletcher G.H.,Rutledge F.N.: Extended field technique in the management on the cancer of the uterine cervix.Am.J. Roentgenology, 114,1972,116.

20. Gittsch E.: Zur Früherkennung einer Beckenwandrecidive nach Kollumkarzinoms durch Isotopen nephrografie. Zentralblatt für Gynekologie, 1972, 47
21. Given F.T., Frazier A.B.Hancock J.A.,Pfeiffer G.W.: Cooperative approach to the treatment of cervical cancer. Obstetrics and Gynecology, vol. 52, No 4.,1978,October
22. Goitein M., and all.:The value of CT scanning in radiation therapy treatment planing. Int J. Radiation Oncology. Biol. Phys. vol. 5, No 10,1979, October.
23. Gusberg B.,Yannopoulos K.Cohen C.J.: Virulence incidences and lymphnodes in cancer of the cervix.Am.J.of roentgen.,radium, nuclear therapy, vol. CXI, Nio 2.,1971.
24. Gutjahr P., Greinacher I.,Kutzner J.:Spätfolgen der Tumortherapie. Deutsche med. Wochenschr.,Jahr 10,1976,No 26.
25. Hamberger A.D., Fletcher G.H., Wharton J.T.: Results of treatment of early stage I. carcinoma of the uterine cervix with intracavitary radium alone.Cancer, Vol.41,1973, No3.
26. Hopkins M.P., Morley G.W.: Squamous cell cancer of the cervix:: prognostic factors related to survival. Internat. J. of Gynecological Cancer, BVol.1. No 4, July/August,173-178.
27. Chien-Sheng Tsai, Chyong-Huey Lai, Chun-Chueh Wang, Joseph T.Chang, Ting Chang, Chih-Jen Tseng, Ji Hong Hing: The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy, Gyn.Oncology, 75,1999, 328-333.
28. Chien-Sheng Tsai, Chyong, H. L., Chuin-Chieh Wang, J. T. Chang, T. Ch. Chang and all: The prognostic factors for patients wit early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy., Gyn Oncology75,1999,No 3,328-333.
29. Chung C. K. and all.: Analysis of factors contributing to treatment failures in stage IB and IIA carcinoma of the cervix Am.J. of Obstetrics and Gynecology, vol. 138, No 5, 1980, Nov.-1.
30. Kabela M., Ptáčková B: Poškození měchyře a konečníku při léčbě rakoviny děložního čípku zářením. ,CSL. roentgenologie XIV,1960.4.
31. Kapp D. S. and all.: Pretreatment prognostic factors in carcinoma of the uterine cervix. Multivariable analysis of the effect of age, stage, histology and blood counts on survival Intr. J. Radiation Oncology, Biol. Phys. vol. 9, April, 1983, No 4.
32. Kjörstad K.E.: Carcinoma of the cervix in young patient. Obstetrics and Gynecology, vol.50, July 1977, No 1.
33. Klee M.Thranov I.,Ma cchin D.: Life after radiotherapy: The psychological and social effects experienced by women treated for advanced stages of cervical cancer. Gynecol. Oncology76, 2000, 5-13
34. Kolstad P: Value and complications of periaortic irradiation in advanced cervical cancer. Recent clinical developments in Gynecologic Oncology, 1983.35



35. Kottmeier HL: Complications following radiation therapy in carcinoma of the cervix and their treatment. *Am.J.Obstet. and Gynecol.* vol. 88, April 1964, No 7.
36. Kučera F., Ptáčková B.: Versuch einer kombinierten Behandlung des Kollum karzinomes. *Acta facult. Med. Brunnenensis* 48, 1973, pp 129-132
37. Lagasse L.D., Smith M.L.: The effect of radiation therapy in pelvic lymph node involvement in stage I.carcinoma of the cervix. *Am.J.Obstet.Gyn.* vol.119,1974, No 3.
38. Lee K.P. and all.:The value of pelvic venography and lymphography in the clinical staging of carcinoma of the uterine cervix.*Am.J. of roentgen., radiat therapy and nuclear med.* CXI, 1971, February, No 2.
39. Lunt R.: Worldwide early detection of cervical cancer. *Obstet. and Gynecol.* vol. 63, May 1984, vol.63.
40. Martinbeau P.W., Kjörstad K.E.,Kolstad P: Stage I B carcinoma of the cervix, The Norwegian Radium Hospital, 1968 – 1970. *Am. J. Obstet. Gynecol.* vol. 131, June 1978, No4.
41. Mayer J.M.,Bobin J.,Colon J.,Borg G.: Les exenterationas pelviennes dans le cancer du col uterine. *Bull Cancer (Paris)*, 1980, 07.
42. Morris J.M.: Risk / Benefit Ratios in the management of gynecologic cancer. *Cancer*, vol. 48, No 2.,1981, July 15.
43. Munzarová M., Ptáčková B., Kovářík J., Hlávková J., Kolcová V., Nebeský T.: No difference in delayed hypersensitivity between breast and cervical carcinomas.*Neoplasm*, 311984,1.
44. Neary G.J., Simpson-Gikdemeister V.P.W, Peacocke A.R.: The influence of radiation quality and oxygen on strand breakage in dry DNA. *Int.J. radiat. biol.* vol. 18.,No 1,1970.
45. Noguchi H. and all.: The postoperative classification for uterine cervical cancer and its clinical evaluation. *Gyn.Oncology*, 16,1983.
46. Pejovic M.and all.:Evolution a long term des cancers du col l'uterus. *Bull.Cancer (Paris)*,67,1980,1.
47. Perez C.A. and all.:Irradiation alone or in combination with surgery in stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix *Cancer*, vol. 43, No 3., 1979, March.
48. Perkins P. L. and all.: Posthysterectomy megavoltage irradiation in the treatment of cervical carcinoma. *Gyn. Oncology*, 17., 1984
49. Piver M.S.: The value of pretherapy paraaortic lymphadenectomy for carcinoma of the cervix uteri. *Gyn. obstet.*vol.145, July, 1977.
50. Piver M.S.,Ghamande S.A., Eltabbakh G.H., Neill-Coppola C.O.: First line chemotherapy with Paclitaxel and Platinum for advanced and recurrent cancer of the cervix. *Gyn. Oncology*, 75.,1999,334-337.
51. Ptáčková B.; Léčebné výsledky rakoviny čípku děložního. *Gynekologie*, 1955.
52. Ptáčková B., a spol.: Carcinoma cervicis uteri: Treatment results from the period 1953-1968, *Neoplasma*, 23.,2.,1976.
53. Ptáčková B. a spol.: Carcinoma cervicis uteri. Long term follow-up of therapeutic results. *Czechoslovak Medicine*, 5, No 1.1982.
54. Ptáčková B., Tačev T.,Rašovská O.: Léčba a léčebné výsledky Ca cervicis uteri v letech 1987-1992. *Česká Gynekologie*, r. 64, č.1., leden 1999.
55. Rampone J. F., Klem V., Kolstad P.: Combined treatment of stage IB carcinoma of the cervix.*Obstet. and Gynecol.* vol.-41, No 2.,1973, February.
56. Reddy E. K. and all.: Carcinoma of the uterine cervix. *Cancer*, vol. 47, No 7, April 1981.
57. Rotman M., John M., Boyce J.: Prognostic factors in cervical carcinoma. *Cancer* vol. 48.,No 2., 1981, July 15.
58. Shuman W. P. and all.: CT and radiation therapy planning. *AMJ*.139, November 1982.
59. Slater J. M., Fletcher G. H.: Ureteral strictures after radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Am.J. Roentgen. rad therapy and nucl. med.*, vol.III.,No 2.,1971m February.
60. Tačev T.,Kryštof V., Spurný V., Ott O.,Caha A., Malif A, Kučera F., Ptáčková B, Kabela M.: Use of 42 MeV Betatron Bestrahlung Irradiation in the Therapy combined with Radium in carcinoma of the cervix. *Czechoslovak Medicine*, 4,1981, No 1-2
61. Tačev T., Ptáčková B., Vacek A., Rašovská O., Prokeš B., Strnad V., Kryštof V.: The relationship of CT and Ra radiation doses and the reoxygenation to regression of the cervix uteri tumor. *J.G.Wierzbicki: Californium 252 isotope*, 1977, Kluwer AcademicPublishers.
62. Tačev T., Ptáčková B., Vacek A., Rašovská O.,Strnad V.: Californium 252 and hypoxo-radiotherapy in treatment of advanced carcinoma of the cervix uteri. *J.G.Wierzbicki, Californium 252 isotope*, 1997, Kluwer Academic Publishers.
63. Tsukamoto N.,Sugimori H., Matsuyama T., Kashimura M. Y.: Pre-operative irradiation and radical hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Acta Obstet. Gyn., JPN*, vol-30.,1978, No 7.
64. Wilkinson J.M. Hendry J.H.Hunter R.D.: Dose-rate considerations in the introduction of low-dose rate afterloading intracavitary technique for radiotherapy. *British J. of radiology*, 53, 1980, ol. 53. No 63
65. Witherspoon B. J. and all.: The role of radiation therapy in the management of the patient with Ib carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* vol.5, 1979.
66. FIGO- Annual Report 1958 –2000.

# EPIDEMIOLOGIA NÁDOROV TESTIS NA SLOVENSKU (1993-1997) PREDBEŽNÁ SPRÁVA

## EPIDEMIOLOGY OF TESTICULAR TUMORS IN SLOVAKIA (1993 – 1997) PRELIMINARY REPORT

CUNINKOVÁ M.<sup>1</sup>, ONDRUŠ D.<sup>2</sup>, PLEŠKO I.<sup>3</sup>, MAŤOŠKA J.<sup>4</sup> V SPOLUPRÁCI S VEDÚCIMI UROLOGICKÝCH  
ODDELENÍ NA SLOVENSKU

<sup>1</sup>FAKULTA ZDRAVOTNÍCTVA A SOCIÁLNEJ PRÁCE, TRNAVSKÁ UNIVERZITA, TRNAVA,

<sup>2</sup>UROLOGICKÁ KLINIKA LF UK FNSP AKAD. L. DÉRERA, BRATISLAVA,

<sup>3</sup>NÁRODNÝ ONKOLOGICKÝ REGISTER, NÁRODNÝ ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRATISLAVA,

<sup>4</sup>ODDELENIE PATOLÓGIE, ONKOLOGICKÝ ÚSTAV SVÄTEJ ALŽBETY, BRATISLAVA

**Súhrn: Východisko:** Celosvetový nárast hodnôt incidencie nádorov testis sa odrazil aj vo zvyšujúcich sa počtoch ochorení na Slovensku. Dosažené úspechy v diagnostike a následnej liečbe testikulárných nádorov dostali Slovensko, čo sa týka vzťahov medzi incidenciou a mortalitou, na úroveň vyspelých štátov západnej a severnej Európy. Dlhé roky neboli na Slovensku údaje o rizikových faktoroch, diagnostike a liečbe nádorov testis na žiadúcej úrovni. **Typ štúdie:** Nedostatok aktualizovaných informácií o výskyte testikulárných nádorov na Slovensku prispel k rozhodnutiu vypracovať multicentrickú retrospektívnu štúdiu o výskyte, histológii, diagnostike a liečbe zhubných nádorov testis na Slovensku. **Metódy a výsledky:** Analyzovaný súbor tvorí 1010 pacientov s nádormi testis, diagnostikovaných v rokoch 1993-1997. Identifikačné a anamnestické údaje boli získané od prednostov a primárov urologických kliník a oddelení na Slovensku. Na výzvu o zaslanie týchto údajov nereagovali v požadovanom termíne len Národný onkologický ústav a Onkologické oddelenie Detskej FNSP v Bratislave a urologická ambulancia v Piešťanoch a Rimavskej Soboty. Aj napriek tomu boli v štúdiu zistené značné rozdiely medzi údajmi získanými z jednotlivých pracovísk a údajmi prezentovanými Národným onkologickým registrom SR. Uvedené diskrepancie vyplývajú z nepresného hlásenia o výskyte a úmrtiach na zhubné ochorenia jednotlivými pracoviskami na Slovensku, diagnostikujúcimi onkologické ochorenia. **Záver:** Incidencia nádorov testis bola na Slovensku pomerne vysoká, s naznačeným vzostupom od roku 1983. V uvedenom období tvorili testikulárne nádory 1,9 % všetkých zhubných ochorení a 11,1 % všetkých urologických malignít u mužov. Zistené hodnoty sú vyššie ako údaje z Národného onkologického registra SR, publikované za posledných päť oficiálne spracovaných rokov.

**Kľúčové slová:** nádory testis; incidencia, vekovošpecifická incidencia, histopatologická klasifikácia, klinicko - morfológická klasifikácia.

**Summary: Backgrounds:** Worldwide increase of the incidence of testicular cancer was also reflected in the increasing number of these malignancies in the Slovak Republic. The successes reached in diagnosis and following therapy of testicular tumors placed Slovakia, as far as relationship between incidence and mortality is concerned, on the same level with some industrialized countries of Northern and Western Europe. For many years in Slovakia there weren't appropriate information about the risk factors, diagnosis and therapy of tumors of the testis. **Design and subjects:** Lack of the accurate information about the occurrence of testicular tumors in Slovakia has helped to create a new multicentric retrospective study, based on occurrence, histology, diagnosis and treatment of the malignant tumors of the testis in the Slovak Republic. **Methods and results:** The analyzed study group consists of 1010 patients with testicular tumors, diagnosed from the beginning of 1993 to the end of 1997. Identification and history data about the patients were obtained from the heads of the urology departments in Slovakia. Only National Institute of Oncology and the Department of Oncology of the Pediatric University Hospital in Bratislava and urology departments in Piešťany and Rimavska Sobota didn't react to the request about sending this information. In this study there were found considerable differences between information obtained from the urology departments and information published by the National Cancer Register of the Slovak Republic. Mentioned differences result from the non exact reports about the occurrence and deaths on this malignant illness by the particular departments in Slovakia which are diagnosing malignant diseases. **Conclusions:** The incidence of testicular tumors in Slovakia was quite high with indicated increase from the year 1993. In this time testicular tumors present 1,9 % of all the malignant diseases and 11,1 % of all the urology malignancies in the male population in Slovakia. Ascertained information is higher than the one published by the National Cancer Register of the Slovak Republic from the last five official concluded years.

**Key words:** Testicular tumors, incidence, age-specific incidence, histopathologic classification, morphology classification

### Úvod

Zhubné nádory testis tvoria asi 1% všetkých zhubných nádorov u mužov, pričom v posledných dvoch desaťročiach bol celosvetovo zaznamenaný prudký nárast incidencie tohto ochorenia tak u belochov, ako aj medzi černochochmi, u ktorých sa inak testikulárne nádory vyskytujú zriedkavo. Spoločenská a tým aj epidemiologická závažnosť zhubných nádorov testis spočíva najmä v náraste incidencie už od veľmi nízkych vekových skupín, s vyvrcholením a plató medzi 20. až 40. rokom života, čo

môže mať za následok dlhodobú práceneschopnosť event. invalidizáciu mladej vekovej skupiny mužov s negatívnym vplyvom aj na ich sociálny, ekonomický a psychický stav.

Dlhé roky neboli na Slovensku údaje o rizikových faktoroch, diagnostike a liečbe testikulárných nádorov na žiadúcej úrovni. Pre ich pomerne zriedkavý výskyt nebolo možné na jednom pracovisku získať a vyhodnotiť dostatočné množstvo informácií, nakoľko niektoré urologické pracoviská na Slovensku liečia ročne len 3 – 5 pacientov.

Tieto fakty prispeli k rozhodnutiu vypracovať celoslovenskú epidemiologickú deskriptívnu štúdiu o výskyte, rizikových faktoroch, histológii, diagnostike a liečbe všetkých zhubných nádorov testis za obdobie rokov 1993 – 1997.

### Cieľ práce

Cieľom multicentrickej retrospektívnej štúdie je analyzovať epidemiológiu a histopatológiu nádorov testis na Slovensku za roky 1993 – 1997 z podkladov získaných od vedúcich jednotlivých urologických pracovísk na Slovensku a z archívu Oddelenia patológie OÚSA v Bratislave. Zistené údaje sa porovnávajú s výsledkami publikovanými Národným onkologickým registrom SR, nakoľko povinné hlásenia o zhubných nádoroch z jednotlivých pracovísk diagnostikujúcich onkologické ochorenia nemusia byť vždy presné a dostačujúce.

Časť o epidemiológii nádorov testis je zameraná na analýzu incidencie, vekovošpecifickej incidencie nádorov testis, ich podielu na všetkých urologických malignitách a všetkých onkologických ochoreniach u mužov.

Časť o histopatológii testikulárnych nádorov analyzuje: histologické zastúpenie jednotlivých nádorov testis vo vzťahu k veku chorých v čase diagnózy, rozsah primárneho nádoru - pT a percento výskytu vaskulárnej invázie v primárnom nádore.

### Metódy práce:

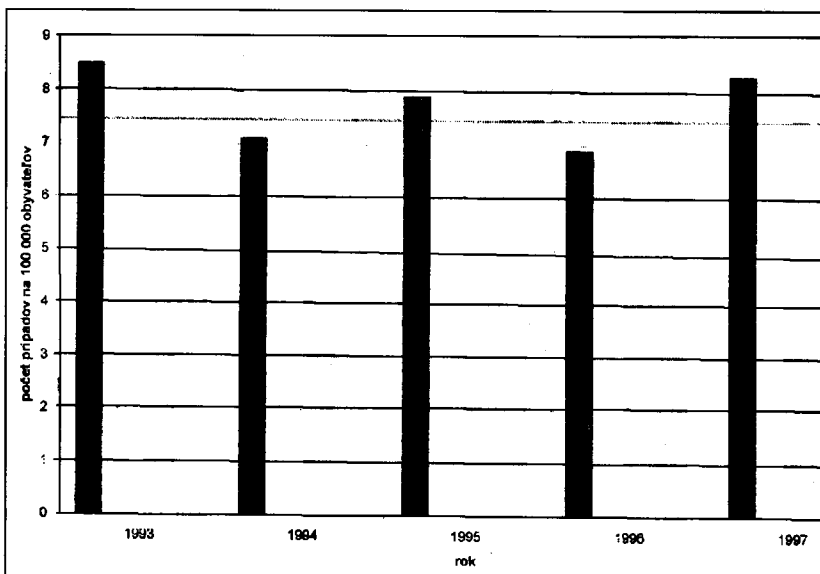
Analyzovaný súbor tvorí 1010 pacientov s diagnózou zhubného nádoru testis diagnostikovaného v rokoch 1993 až 1997. Základné identifikačné údaje o týchto pacientoch sme získali od prednostov a primárov urologických kliník a lôžkových oddelení na Slovensku, ako aj od vedúcich poliklinických urologických oddelení resp. ambulancií, ktorí v miestach svojho pôsobenia nemajú lôžkové oddelenia, a teda operujú na príslušnom chirurgickom pracovisku. S výnimkou štyroch pracovísk sa do tejto dotazníkovej akcie zapojili všetky oddelenia a ambulancie na Slovensku. Histologický nález ekto-movaného testis bol u väčšiny pacientov primárne hodnotený alebo konzultovaný, resp. revidovaný jedným patológom. Po obdržaní chýbajúcich údajov z uvedených pracovísk spracujeme neidentifikované ochorenia, zanalyzujeme štandardizovanú incidenciu, mortalitu, rizikové faktory, diagnózu a liečbu.

### Výsledky:

Zo zozbieraných počtov pacientov z jednotlivých pracovísk v rokoch 1993 až 1997 sme vypočítali incidenciu (graf.1), ktorá dosiahla najvyššie hodnoty v roku 1993. Priemerné hodnoty za päťročné obdobie znázorňuje prerušovaná čiara v grafe 1. Rozdiely v počte pacientov zozbieraných z jednotlivých pracovísk a z hodnôt prezentovaných Národným onkologickým registrom (NOR) SR znázorňuje graf. 2.

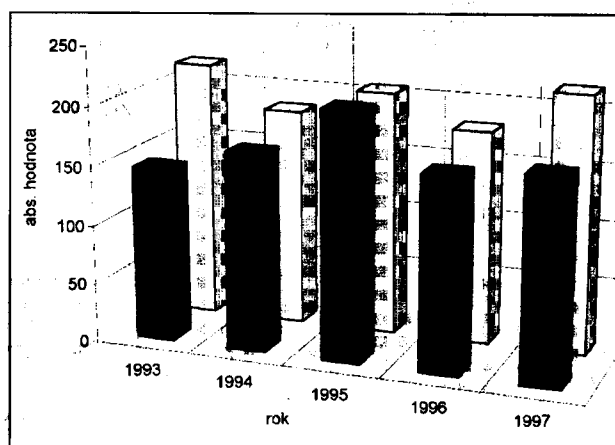
Najvyššia incidencia nádorov testis z histologicky verifikovaných prípadov bola u mužov vo veku 30 – 34 rokov. Druhý, miernejší vzostup incidencie bol zaznamenaný vo vekovej skupine 75 – 79 ročných, spôsobený výskytom lymfómov a iných negerminatívnych nádorov testis (graf 3).

Graf 1: Hrubá incidencia nádorov testis na Slovensku (1993 – 1997)

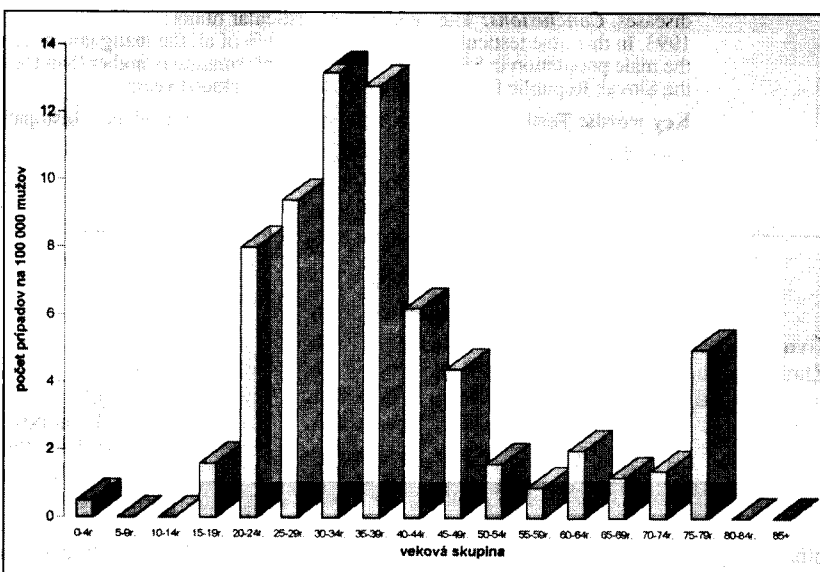


Graf 2: Výskyt nádorov testis z údajov NOR SR a jednotlivých urologických pracovísk na Slovensku

Hlásené hodnoty z NOR SR  
Zistené hodnoty z urologických pracovísk



Graf 3: Vekovošpecifická incidencia histologicky verifikovaných nádorov testis na Slovensku, rok 1995



Podiel nádorov testis na všetkých urologických malignitách u mužov, hlásených v NOR SR (Pleško a kol., 1997, 1998, 1999 a., 1999 b., 2000), sa pohyboval v rozpätí 9,1 – 13,1 %. Testikulárne nádory tvorili 1,9 % zo všetkých maligných ochorení hlásených v NOR SR.

Histologický nálež ektomovaného testis bol vo viac ako 53 % prípadov primárne posúdený, resp. konzultovaný jedným patológom.

Nádory germinatívnych buniek tvorili 92 % všetkých histologicky verifikovaných testikulárnych tumorov. V uvedenom súbore pacientov (n = 527) sa najviac vyskytoval seminóm (39 %), ostatné nádory germinatívnych buniek tvorili 53 %. Celkovo sa seminóm samostatný alebo v kombinácii s iným histologickým typom zistil v 264 prípadoch (50 %) (graf. 4).

Neseminomatózne nádory testis jedného histologického typu (embryonálny karcinóm, teratóm, yolk sac tumor a choriokarcinóm) tvorili 14,7 % z germinatívnych nádorov testis. Neseminomatózne nádory viacerých histologických typov, kam sa zaraďuje teratokarcinóm (teratóm + embryonálny karcinóm), choriokarcinóm s inými germinatívnymi nádormi testis a iné kombinácie nádorov s alebo bez seminómu, tvorili 42,6 % všetkých germinatívnych nádorov testis.

U 19 pacientov (3,6 %) nebol nádor zaradený do žiadnej z histologických klasifikácií WHO, nakoľko išlo o pacientov liečených neoadjuvantnou chemoterapiou s následnou odloženou orchiektómiou. Uvedený liečebný postup bol aplikovaný len u pacientov liečených na Urologickej klinike LF UK FNsP akad. L. Dérera v Bratislave.

Z negerminatívnych nádorov testis (n=24) sa najčastejšie vyskytoval malígny lymfóm (50 %), menej často nádory Sertoliho buniek (14 %), Leydigových buniek (4 %), histiocytómy (8 %), mezotelióm (4 %), adenokarcinóm (4 %), leiomyosarkómy (8 %) a anaplastické nádory (8 %).

U väčšiny chorých (50,7 %) bol rozsah primárneho nádoru klasifikovaný ako pT1, teda včasné štádium ochorenia (graf 5). Treba poznamenať, že klasifikácia rozsahu primárneho nádoru sa od roku 1997 zmenila, avšak pT v analyzovanom súbore pacientov sa hodnotilo ešte podľa klasifikácie platnej od roku 1992.

V skorých štádiách (pT1) sa diagnostikovali najmä teratokarcinómy (66,6 %) a seminómy (59,1 %). V neskorých štádiách rozsahu primárneho ochorenia (pT3 a pT4) sa diagnostikovali najmä embryonálny karcinóm (40 %), choriokarcinóm (28,1 %) a nádory viacerých histologických typov s alebo bez seminómu (22,6 %).

Intravaskulárna invázia nádoru (do krvných a/alebo lymfatických ciev) sa pri mikroskopickom hodnotení popisovala u 28,5 % chorých. Najvyššia prítomnosť intravaskulárnej invázie (78 %), ktorá priamo súvisí s malignitou jednotlivých histologických typov nádorov, bola popísaná u choriokarcinómov.

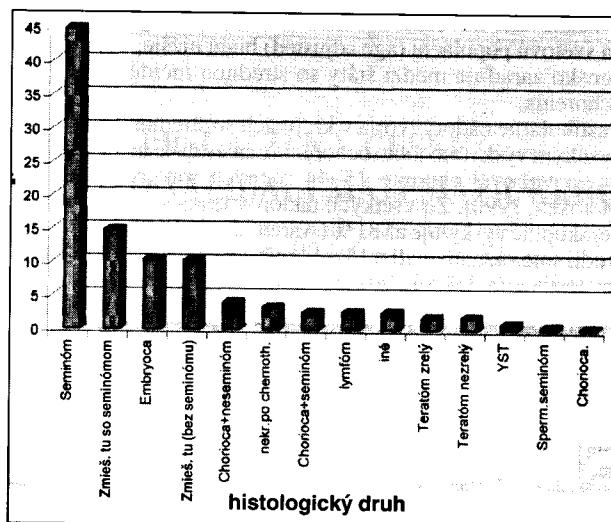
Najviac pacientov (28,6 %) sa primárne liečilo v Bratislave, kde je zriadené Centrum pre diagnostiku a komplexnú liečbu testikulárnych nádorov pri Urologickej klinike LFUK FNsP akad. L. Dérera, a v Žilinskom kraji (17,5 %) (graf 6).

### Diskusia

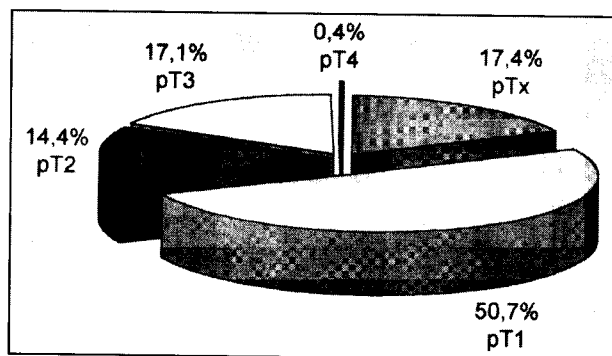
Podľa údajov NOR SR tvorili nádory testis v uvedenom období 1,6 % zo všetkých hlásených zhubných ochorení u mužov. V našej epidemiologickej štúdiu sa testikulárne nádory podielali na všetkých onkologických ochoreniach mužov 1,9 %, čo je o 0,3 % viac aj napriek faktu, že ide o retrospektívnu štúdiu, pri ktorej bývajú výsledné hodnoty nižšie a že do výsledkov štúdie sme zatiaľ nezahrnuli pacientov diagnostikovaných na štyroch pracoviskách na Slovensku.

Aj keď sú nádory testis pomerne zriedkavým ochorením, je u nás naznačený ich pomalý ale trvalý vzostup z hodnôt 0,57 % v roku 1961 (Pleško a kol., 1988, Zvara a kol., 1976), cez 1 % v roku 1988 (Hornák a Maťoška, 1990) až na súčasné hodnoty 1,9 %, čo zodpovedá zastúpeniu, aké je v krajinách s prie-

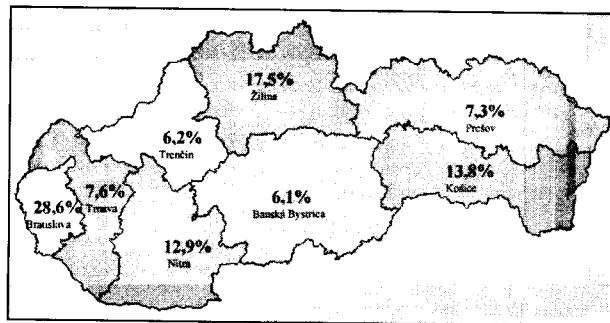
Graf 4: Percentuálne zastúpenie histologických typov nádorov testis na Slovensku (1993 – 1997)



Graf 5: Percento výskytu nádorov testis v jednotlivých štádiách pT



Graf 6: Výskyt nádorov testis podľa miesta primárnej terapie (1993 až 1997)



merne vysokým výskytom nádorov testis (Potter a Goedert, 1986, Pleško a kol., 1996). Najnižšie zastúpenie nádorov testis na všetkých malignitách, hodnotené v štúdiu z rokov 1983 až 1987, bolo u afroamerickej rasy v USA (0,3 %), najvyššie, s hodnotami 2,5 % bolo vo Švajčiarsku (Buetow, 1995). Incidencia nádorov testis sa výrazne líši jednak v rôznych krajinách, a jednak aj v rozdielnych, geograficky splyvajúcich populáciách (Hornák a Maťoška, 1990) V niektorých európskych štátoch majú tieto nádory pomerne vysokú priemernú ročnú incidencia, napr. vo Švajčiarsku 8,8/100 000, v Dánsku 8,4/100 000. V iných európskych štátoch je napriek ich geografickej blízkosti ku krajinám s vysokým výskytom nádorov testis ich incidencia nízka, napr. v Poľsku (Parkin a kol., 1992). V Českej republike tvoria nádory testis 5,2 prípadov na 100 000 mužov (Levi a kol., 1998). Na Slovensku incidencia

dosahovala hodnoty od 6,9/100 000 do 8,5/100 000 mužov. Aj napriek faktu, že ide o hrubé hodnoty incidencie (crude rates) a očakávané konečné štandardizované hodnoty prepočítané na svetovú populáciu (age adjusted) budú nižšie, sa nimi Slovensko zaraďuje medzi štáty so strednou incidenciou tohto ochorenia.

Testikulárne nádory tvoria v krajinách so stredne vysokým až vysokým výskytom tohto ochorenia najčastejšie malígne nádory vo vekovej skupine 15–44 ročných mužov (Horňák a Maťoška, 1990). Zo všetkých nádorov testis sa v tejto vekovej skupine vyskytuje až 81 % (Aareleid a kol., 1998). V našej štúdii sme zaznamenali u 15–44 ročných mužov výskyt nádorov testis v 74,3 % zo všetkých histologicky potvrdených prípadov. Najvyšší výskyt ochorenia (23,5 %) bol zistený vo vekovej skupine 30–34 ročných mužov (graf 6).

Seminómy sa najčastejšie vyskytovali vo vekovej skupine 30 až 39 ročných (46,3 %), teda o dekádu nižšie, ako je popisovaný ich maximálny výskyt v domácej aj zahraničnej literatúre (Horňák a Maťoška, 1990, Mostofi a Price, 1973, Thackray a Crane, 1976). Spermatocytárny seminóm sa v predkladanej štúdii vyskytol len v dvoch prípadoch, a to vo vekovej skupine 65 až 69 ročných, čo zodpovedá údajom analyzovaným viacerými štúdiami (Walter, 1980, Maťoška a spol., 1988, Horňák a Maťoška, 1990).

Teratómy sa najviac vyskytovali u 30–39 ročných pacientov (55,5 %), čo je typické pre druhý vzostup krivky vekovošpecifickej incidencie tohto ochorenia. Prvý, výraznejší vzostup krivky, popisovaný v detstvom veku, sa v našej štúdii nepotvrdil, nielen pre celkovo nízky počet terátomov diagnostikovaných v rokoch 1993–1997 (18 prípadov z  $n = 522$ ), ale aj pre chýbajúce podklady z Detskej fakultnej nemocnice v Bratislave, kde sa koncentrujú pacienti s onkologickými ochoreniami detského veku.

Najvyšší výskyt embryonálneho karcinómu (31,2 %) sme zaznamenali vo vekovej skupine 30–34 ročných mužov, čo zodpovedá literárnym údajom charakterizujúcim maximálny

výskyt tohto histologického typu v tretej dekáde života (Horňák a Maťoška, 1990). Rovnaké výsledky sme zaznamenali aj pri choriokarcinóme.

Maximálny výskyt nádoru žltkového vaku (50 %) bol popísaný u 30–34 ročných mužov a to aj napriek tvrdeniu viacerých autorov, že čistý yolk sac tumor sa v dospelosti nevyskytuje, vždy len ako súčasť iných typov germinatívnych nádorov, a aj vtedy len zriedkavo ako dominujúca komponenta (Mostofi a kol. 1986, Horňák a Maťoška, 1990). Napriek faktu, že ide o typický nádor detského testis, sa v tejto vekovej skupine v našej štúdii nevyskytoval.

Z negerminatívnych nádorov bol v našej epidemiologickej štúdii zvlášť hodnotený len výskyt malígneho lymfómu, ktorý dosahoval najvyššie hodnoty u 60–69 ročných mužov (58 %), čo zodpovedá údajom popisujúcim viac ako 50 % výskyt tohto nádoru u mužov starších ako 50 rokov (Horňák a Maťoška, 1990).

### Záver

V predkladanej štúdii sme z rôznych hľadísk hodnotili výskyt nádorov testis na Slovensku v rokoch 1993–1997, čo má za úlohu poskytnúť aktualizované a neskreslené údaje nielen epidemiológom, ale aj lekárom prvého kontaktu, urológom a onkológom liečiacim pacientov s týmto ochorením. Najvýznamnejším údajom bolo zistenie značných rozdielov medzi hodnotami získanými z jednotlivých pracovísk a počtom ochorení hlásených do Národného onkologického registra SR. Uvedené diskrepancie vyplývajú z nedostatočnej presnosti hlásenia o výskyte a úmrtí na zhubné nádory jednotlivými pracoviskami diagnostikujúcimi onkologické ochorenia, a teda aj materiály, ktoré sú podrobne a precízne spracovávané NOR SR, nie sú úplné. Chýbajúce počty ochorení nie je možné doplniť z úmrtných listov (death certificate only) pre nízku mortalitu tohto ochorenia. Z toho vyplýva zlepšiť povinné hlásenia o zhubných nádoroch klinickými lekármi pracujúcimi s uvedenou problematikou.

### Literatúra

1. Aareleid, T., Sant, M., Hédelin, G. and the EUROCARE Working group: Improved Survival for Patients with Testicular Cancer in Europe Since 1978. *Eur. J. Cancer*, 34, 1998, č. 14, s. 2236–2240.
2. Buetow, S. A.: Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiologic Reviews*, 17, 1995, č. 2, s. 433–449.
3. Horňák, M., Maťoška, J.: *Nádory testis, diagnostika a liečba*. Bratislava, Veda, 1990, 260 s.
4. Levi, F., Lucchini, F., Boyle, P., Negri, E., Vecchia, C. L.: Cancer incidence and mortality in Europe, 1988–1992. *J. Epidemiol. Biostat.*, 1998, 3, 3, s. 295–361.
5. Maťoška, J., Ondruš, D., Horňák, M.: Metastatic Spermatocytic Seminoma. *Cancer*, 62, 1988, č. 6, s. 1197–1201.
6. Mostofi, F. K., Price, E. B.: Tumors of the male genital system. Atlas of tumor pathology. 2nd series, Fasc.8, Washington, AFIP 1973.
7. Mostofi, F. K., Sesterhenn, I. A., Davis, J. C.: Pathology of testicular tumors. In: Javadpour, N.: Principles and management of testicular cancer. Georg. Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1986, s. 363.
8. Parkin, D. M., et al. (eds.): Cancer incidence in five continents. Vol. 6 (7). Lyon, Int. Agency for Research on Cancer 1992 (1997).
9. Pleško, I., a kol.: Incidencia zhubných nádorov v SSR v rokoch 1968–1983. *Aktual. Klin. Onkol.*, Bratislava, ÚKO 1988, č. 17.
10. Pleško, I., Ondruš, D., Boyle, P.: Testicular cancer incidence and mortality in Slovakia, 1968–1990. *Lancet*, 347, 1996, č. 9005, s. 900–901.
11. Pleško, I., a kol.: Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 1993, 1994, 1995, 1996, 1997. Bratislava, Nár. onkol. register 1997, 1998, 1999 a, 1999 b, 2000.
12. Pottern, L. M., Goedert, J. J.: Epidemiology of testicular cancer. In: Javadpour, M. (ed.): Principles and management of testicular cancer. Stuttgart, Georg. Thieme Verlag 1986, s. 108–119.
13. Thackray, A. C., Crane, W. A. J.: Seminoma. In: Pugh, R. C. B.: Pathology of the testis. Oxford, Blackwell Scient. Publ. 1976, s. 164–198.
14. Walter, P.: Séminome spermatocyttaire. Etude de 8 observations et revue de la littérature. *Virchows Arch. (A)*, 386, 1980, č. 1, s. 175–187.
15. Zvara, V., Horňák, M., Kossey, P. v spolupráci s vedúcimi urologických oddelení SSR: Nádory testis: analýza klinického materiálu z urologických oddelení SSR v rokoch 1965–1975. *Rozhl. Chir.*, 55, 1976, č. 9, s. 576–584.

## PREDIKCE RIZIKA VZNIKU KARCINOMU PRSU U ŽEN V ČESKÉ REPUBLICE – METODIKA SBĚRU DAT PRO VALIDACI MATEMATICKÉHO PREDIKTIVNÍHO MODELU

### PREDICTION OF ORIGIN RISK OF BREAST CANCER IN WOMEN THE CZECH REPUBLIC – METHODOLOGY OF THE DATA COLLECTION FOR VALIDATION OF THE MATHEMATIC PREDICTIVE MODEL

SVOBODNÍKA<sup>1</sup>, ABRAHÁMOVÁ J.<sup>2</sup>, KUBALA E.<sup>2</sup>, DUŠEK L.<sup>1</sup>, FORETOVÁ L.<sup>3</sup>, VYZULA R.<sup>1,3</sup>, SMÉKAL V.<sup>4</sup>, ŽALOUDÍK J.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM V BRNĚ

<sup>2</sup>FAKULTNÍ THOMAYEROVA NEMOCNICE S POLIKLINIKOU V PRAZE

<sup>3</sup>MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV V BRNĚ

<sup>4</sup>FAKULTA SOCIÁLNÍCH STUDIÍ MASARYKOVY UNIVERZITY V BRNĚ

**Souhrn:** V České republice byla za garance Masarykova onkologického ústavu v Brně zahájena studie, jejímž cílem je validace nebo modifikace existujících matematických modelů predikujících riziko vzniku karcinomu prsu u nesymptomatických žen. V první fázi projektu byl na základě revize odborné literatury sestaven dotazník potenciálních rizikových faktorů vývoje onemocnění a navržen metodika jeho distribuce ve vybraných centrech ČR. Validace prediktivního modelu bude vycházet z databáze údajů vzniklé digitalizací vytvořených dotazníků. Konečným cílem je získání podkladů pro realizaci softwarového nástroje umožňujícího výpočet individuálního relativního rizika vzniku karcinomu prsu u českých žen. Kromě jasného přínosu pro individuálně zaměřené posuzování rizika slouží výstupy jako nezbytný základ pro optimalizaci prevence nebo zabezpečení včasné diagnostiky onemocnění u rizikové skupiny. Článek přináší jednak přehled literatury a jednak konečnou podobu dotazníku z ní vyplývající.

**Abstract:** A study has been initiated aimed on a validation of existing Gail's model in the Czech Republic and development of an original model estimating the risk of breast cancer in women. First, a questionnaire of potential risk factors has been proposed based on a relevant literature search and the methodology of questionnaire distribution in the Czech Republic has been suggested. Validation of a predictive model will be based on statistical analyses of the collected data. The goal of such a predictive model is to create a computer program, allowing calculation of the individual risk of breast cancer in czech women. Valid assessment of the individual risk is essential for health care providers for counselling and individual care management, including the selection of women for regular preventive measures.

#### Úvod

Karcinom prsu představuje celosvětově jednu z nejčastějších nádorových diagnóz u žen. S cílem snížení mortality a morbidity na toto onemocnění jsou ve státech s vyspělou úrovní zdravotnické péče organizovány finančně nákladné projekty zaměřené na včasnou diagnostiku maligního onemocnění prsu jako nutného předpokladu úspěšné léčby (*University of Oxford 1999, Prout et al. 2000, Gail et al. 1992*). Nezastupitelnou úlohu v takovýchto projektech hrají modely predikující individuální riziko vzniku karcinomu prsu v daném časovém období na základě analýzy rizikových faktorů. Kvalitní odhad skutečného rizika vzniku malignity u jednotlivé ženy umožňuje zpracování individuálního preventivního postupu snižujícího pravděpodobnost vzniku onemocnění nebo zabezpečujícího diagnostiku karcinomu v časně fázi vývoje.

V České republice v současnosti neexistuje celorepublikově organizovaný program zaměřený na řešení rizik souvisejících s maligním onemocněním prsu, existující projekty vyplývají z aktivit jednotlivých skupin lékařů a mají charakter pilotních projektů regionálního významu. Otázka efektivity a nákladnosti jakéhokoli preventivního programu v této oblasti přitom nemůže být diskutována jinak než na základě validních analýz časového vývoje incidence a mortality onemocnění (Národní onkologický registr, demografické údaje) a dále údajů o distribuci rizikových faktorů v reálné populaci získané napří-

klad dotazníkovým průzkumem jak je popisováno v této práci. Cíle dotazníkové studie zaměřené na validaci prediktivního modelu individuálního rizika vzniku karcinomu prsu jsou:

1. vytvořit praktický nástroj (software) pro individuálně zaměřenou predikci rizika maligního onemocnění prsu při respektování specifík české populace
2. vytvořit podklady pro hodnocení efektivity preventivních programů zaměřených na záchyt karcinomu prsu u populace ČR
3. přispět k objasnění vlivu potenciálních prediktorů (a jejich vzájemné interakce) na vznik zhoubného novotvaru prsu
4. přispět k posouzení možného nadhodnocení nebo podhodnocení rizika vzniku karcinomu prsu při odhadu pomocí teoretických nástrojů.

Na závěr úvodní kapitoly je nutné zdůraznit, že výše zmíněná dotazníková studie nemá žádnou přímou souvislost s konkrétními preventivními programy plánovanými pro ČR jakoukoli institucí. Studie vznikla na základě výstupů z pilotní studie mammografického screeningu ČR ve Fakultní Thomayerově nemocnici (Praha 4), která v letech 1996 – 2001 (*Abrahámová et al. 2000a,b, Dušek et al. 2000*) indikovala odlišnou rizikovou hodnotu mezinárodně uznaných parametrů v podmínkách ČR. Autoři jsou navíc přesvědčeni, že spuštění jakéhokoli preventivního programu by nemělo být podmiňováno výsled-

ky této dotazníkové akce, po svém zpracování tyto však mohou přispět ke zkvalitnění managementu rizika u monitorovaných žen.

### Rizikové faktory vzniku karcinomu prsu

Při diskusi o prediktivních faktorech vzniku karcinomu prsu je nutné tyto odlišit od faktorů predikujících *vývoj onemocnění* (faktory spojené s metastazováním, predikcí odpovědi na léčbu, relapsu onemocnění apod.) a ovlivňujících *mortalitu* na danou diagnózu. Rizikové faktory vzniku karcinomu prsu zde rozumíme parametry zvyšující *individuální riziko vzniku karcinomu prsu u zdravé ženy*.

Epidemiologické studie zaměřené na analýzu rizikových faktorů vzniku karcinomu prsu vedly k identifikaci parametrů, které je možné rozdělit do několika skupin podle mechanismu působení při vzniku nádoru. Společným jmenovatelem většiny známých rizikových faktorů je jejich vliv na *metabolismus ženských estrogenů* nebo přímé ovlivnění hladiny volných estrogenů v organismu. Mezi faktory s odlišným mechanismem účinku patří *genetická predispozice* (většinou autosomální mutace tumor supresorových genů). V literatuře existuje konsensus, že podíl karcinomu prsu vzniklých v důsledku dědičných změn DNA je 5-10%. Zbývající skupinu rizikových faktorů tvoří *expozice prokázaným karcinogenům* (radiační záření, xenobiotika apod.) a *osobní historie patologických změn prsní tkáně*.

Z pohledu možné prevence vzniku karcinomu prsu je důležitá klasifikace rizikových faktorů na skupinu parametrů ovlivnitelných *změnou životního stylu* (expozice karcinogenům, fyzická aktivita, stravovací návyky aj.) a na *parametry nemodifikovatelné* (genetická predispozice).

Praktický pohled na problematiku predikce individuálního rizika vzniku karcinomu prsu nabízí klasifikaci rizikových faktorů na skupinu parametrů odhadnutelných „neinvasivními metodami“ (věk, počet porodů aj.), tedy parametry analyzovatelné prostřednictvím dotazníků a pohovorů s relativně nízkými náklady a na skupinu parametrů vyžadujících laboratorní diagnostické zázemí (histopatologické biomarkery).

### Faktory životního stylu

**Kouření** - Provedené epidemiologické studie nepřinesly jednoznačné závěry o významnosti aktivního kouření nebo zvýšené expozici tabákovému kouři (pasivní kouření) jako faktorů zvyšujících riziko vzniku karcinomu prsu. Je zřejmé, že při účinku polyaromatických uhlovodíků při iniciaci vzniku tumoru hraje významnou úlohu enzymatická aktivita N-acetyltransferázy (NAT2), dosavadní studie nepotvrdily přímou souvislost mezi polymorfismem genu NAT2 a rizikem vzniku karcinomu prsu (Wartenberg et al. 2000, Delfino et al. 2000, Bennicke 1995, Furundzic 1998, Millikan 1998).

**Alkohol** - Aktuální epidemiologické studie potvrdily nepříznivý vliv zvýšené konzumace alkoholu na riziko vzniku karcinomu prsu. Do mechanismu účinku se promítá především ovlivnění hladiny estrogenů, narušení integrity buněčných membrán a inhibice reparací DNA (Protheroe 1999, NCI 1998, Furundzic 1998).

**Stravovací návyky** - Množství a složení přijímané potravy tvoří komplexní faktor s přímým vztahem k riziku vzniku karcinomu prsu, epidemiologické studie se potýkají s problémem parametrického hodnocení stravovacích návyků. Energetická hodnota potravy ovlivňuje energetický metabolismus organismu a tedy produkci steroidních hormonů, zastoupení a typ tuků v potravě spolu s podílem příjmu zeleniny a ovoce hrají výraznou roli při vzniku malignit obecně (Timothy 1996, Frankel 1998).

**Obezita** - Množství tělesného tuku, jeho distribuce v organismu a věk výskytu nadváhy ovlivňují metabolismus estrogenů a mohou tak zvýšit riziko vzniku karcinomu prsu. Epidemiologické studie prokázaly zvýšené riziko vývoje onemocnění u žen s nadváhou diagnostikovaných po menopauze, naproti

tomu u žen s karcinomem prsu zaznamenaným před menopauzou bylo prokázáno snížené riziko spojené s přítomností tělesné nadváhy (Pujol 1997, Furundzic 1998, Brandt 2000, Protheroe 1999, Frankel 1998).

**Fyzická aktivita** - Fyzická aktivita ženy (vrcholová a rekreační sport, denní režim, typ zaměstnání apod.) představuje významný komplexní faktor s epidemiologicky potvrzeným přímým vztahem k riziku vzniku karcinomu prsu. Komplexní vliv fyzické aktivity zahrnuje odlišné mechanismy působení spojené s energetickým metabolismem organismu. Zvýšená fyzická námaha inhibuje produkci steroidních hormonů v ovariích a snižuje hladinu krevního inzulínu. S fyzickou aktivitou je spojená i snížená produkce IGFBP-1, proteinu ovlivňujícího statut IGF (insulin-like growth factor). Pozitivní vliv fyzické aktivity na snížení rizika vzniku karcinomu prsu může být dále zprostředkován stimulací imunitního systému a to především v posílení jeho role při rozpoznání a likvidaci neoplastických buněk (Shoff 2000, Ueji 1998, Jasienska 2000, McTiernan 2000, Furundzic 1998).

### Osobní anamnéza

**Národnost** - Riziko vývoje karcinomu prsu vykazuje odlišnosti u etnických skupin, u bělošské populace je hodnoceno riziko výrazně vyšší než u populace černošské a u asiatek, mortalita na danou diagnózu vykazuje odlišný trend (vyšší mortalita u černošek) (NCI 1998).

**Věk** - Hlavní rizikový faktor vzniku onemocnění, u žen nad 50 let věku je zaznamenáváno zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu (Gail 1989, NCI 1998).

**Tělesná výška** - Do současnosti byly provedeny dvě studie analyzující vztah mezi tělesnou výškou jako nezávislým prediktorem a rizikem vzniku karcinomu prsu, prokázaly zvýšené riziko rozvoje malignity u vyšších žen (Brandt 2000, Swanson 1996).

**Střední krevní tlak** - V literatuře je dokumentován vztah mezi zvýšeným středním krevním tlakem v době těhotenství a vyšším rizikem vzniku karcinomu prsu (Richardson 2000).

**Historie histopatologické změny prsní tkáně** - Výskyt patologické změny prsní tkáně v osobní anamnéze ženy představuje významný a potvrzený predikční faktor vzniku karcinomu prsu (NCI 1998, McPherson 2000, Bruzzi 1997).

### Hormonální a gynekologické faktory

**Menarche** - Dřívější nástup menstruace (před dvanáctým rokem) patří k opakovaně validovaným významným rizikovým faktorům vzniku karcinomu prsu. (Jasienska 2000, Prout 2000, McTiernan 2000, Furundzic 1998, NCI 1998)

**Menopauza** - Věk ženy při menopauze ovlivňuje délku expozice organismu estrogenům a je tak interpretovatelným prediktivním rizikovým faktorem. Určení věku menopauzy je při kvantifikaci rizika významné i pro interaktivní působení s jinými faktory (obezita, hormonální terapie aj.) (Pujol 1997, Brandt 2000, Muti 2000, Jasienska 2000, NCI 1998, Furundzic 1998).

**Věk při prvním porodu** - U bezdětných žen a u žen s prvním těhotenstvím po 30. roku života je hodnoceno výrazně zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu v důsledku absence nebo opožděné diferenciaci prsní tkáně (NCI 1998, Prout 2000, Jasienska 2000).

**Počet porodů** - Faktor počtu porodů je v predikci rizika vzniku karcinomu prsu nezávislý na věku při prvním porodu, u žen s vyšším počtem dětí je pozorováno snížení rizika v důsledku kratší životní expozice endogenním steroidním hormonům (Jasienska 2000, Cumming 1994, Protheroe 1999).

**Kojení** - Přítomnost kojení v průběhu těhotenství a délka kojení ovlivňují přímo hladinu estrogenů v ženském organismu a byly potvrzeny jako faktory s protektivním účinkem na rozvoj maligního onemocnění prsu (Bernier 2000, Newcomb 2000).

**Gynekologická operace** - Provedení ovariectomie a věk při dané operaci patří k významným faktorům rizika vzniku karcinomu prsu, mechanismus účinku je zřejmý – snížení expozice



prsní tkáň endogenním steroidním hormonům (Jasienska 2000).

**Hormonální léčba** - Hormonální přípravky obecně (náhradní hormonální léčba v klimakteriu, hormonální antikoncepce) ovlivňují přímo metabolismus steroidních hormonů v ženském organismu. Studie zaměřené na analýzu vlivu užívání hormonálních přípravků nepřinášejí jednoznačné závěry, obecně je ale možno říci, že u žen užívajících tyto přípravky existuje zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu, podstatný je ale věk při užívání a délka období užívání (Schairer 1999, University of Oxford 1999, McPherson 1995, Furundzic 1998, NCI 1998).

### Genetické faktory

**Výskyt malignit v rodinné anamnéze** - Zřejmý vztah mezi zárodečnými mutacemi specifických genů a rizikem vzniku karcinomu prsu byl potvrzen řadou epidemiologických studií. Analýza rodinné anamnézy je základním indikátorem možné hereditární formy nádorů prsu. Na podkladě rizikové rodinné anamnézy, která musí posuzovat nejméně tři generace, věk při výskytu nádorového onemocnění a potvrdit udávané diagnózy v dokumentaci, je možné indikovat molekulárně genetické testování dnes známých predispozičních genů BRCA1 a BRCA2. Tyto geny patří do skupiny tumor supresorových genů a nosičství zárodečné mutace u ženy znamená vysoké riziko onemocnění nádorem prsu během života. Podle studií geneticky podmíněných nádorů bylo stanoveno přibližné celoživotní riziko možného onemocnění nádorem prsu až 85%, tj. až 10x vyšší než má ostatní populace. Penetrance genu je však různá u různých žen i v rámci jedné rodiny a nelze s určitostí předpovědět, zda a kdy se nádorové onemocnění objeví (Ford et al. 1998). Záleží na mnoha dalších rizikových faktorech jak genetických (polygenní dědičnost imunologických, metabolických funkcí) i faktorech životního stylu.

Predikce genetického rizika onemocnění by měla patřit do rutinní praxe každého, kdo se zabývá diagnostikou nádorů prsu. Potvrzená dědičná forma onemocnění u pacientky má význam i pro vyšší rizika sekundárního nádoru prsu, které je mnohem vyšší než u nedědičné formy. Dále se zvyšuje i riziko jiných typů nádorů, především nádorů vaječníků, tlustého střeva, a follow-up pacientů musí s těmito riziky do budoucna počítat. Genetické vyšetření umožňuje predikci rizika u dalších zatím zdravých příbuzných, což má velký vliv na správně vedenou primární a sekundární prevenci nádorů. Mutace v BRCA1 nebo BRCA2 genu jsou dědičné autosomálně dominantně a potomek nosiče mutace má 50% riziko stejnou mutaci zdědit.

Významnost analýzy genetických faktorů při odhadu individuálního rizika v klinické praxi je dokumentována vývojem specifických softwarových nástrojů pro odhad a interpretaci genetické predispozice karcinomu prsu. (Magnusson 1998, Andrieu 1998, Emery 2000, Harold 2000, NCI 1998, Furundzic 1998)

### Ostatní faktory

**Vzdělání** - Komplexní faktor zahrnující gynekologické aspekty, režim dne s ohledem na fyzickou aktivitu apod. Je dokumentován vztah mezi nejvyšším dosaženým vzděláním žen a pravidelným prováděním samovyšetřování prsu.

**Bydliště** - Komplexní faktor zaměřený na odlišení rozdílných aspektů života na venkově a ve městě (fyzická aktivita, expozice karcinogenům apod.)

**Životní prostředí** - Analýzy vztahu mezi kontaminací životního prostředí a incidencí novotvarů se v současnosti zaměřují především na studium xenobiotik. Vztah mezi expozicí halogenovaným uhlovodíkům a rizikem vzniku karcinomu prsu není v literatuře jednoznačně dokumentován (Wolff 2000, Veer 1997, Zheng 1999, Aronson 2000).

**Psychologické aspekty** - Onkologické choroby jsou řazeny mezi psychosomatická onemocnění (Mohapl 1992). Studie analyzující osobnostní charakteristiky ve vztahu k riziku vzniku nádorového onemocnění jsou většinou retrospektivní

a zamezující tak objektivnímu posouzení stavu pacienta před vývojem onemocnění. Dreher (1987) ve své prospektivní studii prokázal 2,5x vyšší riziko vzniku malignity u osob s prokázanými depresivními stavy. Provedené epidemiologické studie poskytují nekonzistentní závěry o úloze akutních a/nebo chronických depresivních stavů žen a riziku vzniku karcinomu prsu. Nejasný je zároveň mechanismus účinku, předpokládá se ovlivnění metabolismu a produkce ženských hormonů. (Jacobs 2000, Ford 2000, Protheroe 1999, Chen 1995)

### Existující prediktivní modely

V současnosti nepoužívanějším modelem predikujícím riziko vzniku karcinomu prsu (invazivního i *in situ*) u žen v 5letém časovém horizontu nebo k odhadu celoživotního rizika je *Gailův model* vytvořený na základě analýzy souboru pacientek účastnicích se mammografického screeningového projektu Breast Cancer Detection Demonstration Project v USA (Gail et al. 1989). Odhad rizika vývoje karcinomu je v modelu kvantifikován analýzou pěti rizikových faktorů a to: *věku, věku při první menstruaci, věku při prvním porodu, absolutním počtu nejbližších příbuzných s karcinomem prsu (matka, sestra, dcera) a počtu provedených biopsií prsu (identifikovaných atypických hyperplazií prsní tkáň)*. Model byl s ohledem na svou empirickou podstatu validován v řadě projektů na odlišných populacích žen (Gail et al. 1992, Spiegelman et al. 1994, Bondy et al. 1994). Pro usnadnění použití modelu v medicínské praxi byly vyvinuty softwarové kalkulátory (Benichou 1993) a grafické nástroje (Benichou et al. 1996). Původní Gailův model byl mírně modifikován pro výpočet rizika vzniku pouze invazivního karcinomu prsu (Anderson et al. 1992), verze je rovněž dostupná v softwarové podobě (NCI 1998). Gailův model je široce používán především v klinické praxi a to jako pomůcka při zvažování benefitu chemoprevence (Tamoxifen aj.) a jiných preventivních opatření (profylaktická mastectomie) u žen s vysokým individuálním rizikem vzniku onemocnění. Aktuálně je ve vývoji nová verze modelu s rozšířeným spektrem rizikových faktorů o kvantifikaci density prsní tkáňe na mammografickém snímku jako nezávislého prediktoru vývoje karcinomu (Benichou et al. 1997). Není jistota jak funguje Gailův model vyvinutý v multinationální a multikulturní populaci USA v podmínkách našich, tedy v naší ženské populaci. Validace Gailova modelu je tedy z tohoto pohledu nezbytná.

K dalším známějším a využívaným modelům predikce vzniku karcinomu prsu patří *Clausův model*, analyzující podrobně genetické aspekty predispozice vývoje karcinomu. Celoživotní empirické riziko vzniku nádorů prsu je kalkulováno pro ženu pomocí údajů o výskytu nádorů prsu u příbuzných prvního a druhého stupně s ohledem na věk při výskytu onemocnění. Empirická rizika byla kalkulována v rámci Cancer and Steroid Hormone Study a tabulkové hodnoty je možné s určitou mírou pravděpodobnosti přenést do situace dané rodiny. Kalkulace empirického rizika je běžně používána v genetickém poradenství k orientačnímu zhodnocení míry rizika při prvním rozboru rodinné anamnézy a v případě, že se molekulárně genetickým vyšetřením nepodařilo zachytit mutaci v BRCA1 nebo BRCA2 genu, ale podle rodinné anamnézy je riziko nádorového onemocnění vyšší než u ostatní populace. U vysoce rizikové rodinné anamnézy výpočet empirického rizika pomocí Clausova modelu může znamenat odhad nejnižšího rizika možného onemocnění. Skutečné riziko nádorového onemocnění může být vyšší, jestliže BRCA1 nebo BRCA2 test byl sice negativní, ale stále je velmi pravděpodobná dědičná forma například způsobená mutací v dosud neznámém genu.

Na rozdíl od dvou předcházejících modelů, které pracují s prediktivními faktory zjistitelnými dotazníkem nebo pohovorem, existují tendence k vytvoření modelů využívajících výsledků náročnějších diagnostických vyšetření, např. *multigenový model* kvantifikující riziko na základě analýzy rizikových genů.



Obr. 1: Dotazník rizikových faktorů karcinomu prsu RF-C50

**VÁŽENÁ RESPONDENTKO, PROSÍME VÁS O LASKAVÉ VYPLNĚNÍ DOTAZNÍKU, KTERÝ BUDE SLOUŽIT KE STUDIU VLIVU RIZIKOVÝCH FAKTORŮ NA VZNIK KARCINOMU PRSU. POKUD NA NĚKTEROU OTÁZKU NEBUDE ZNÁT ODPOVĚD, PROSÍM NEODPOVÍDEJTE.**

KÓD CENTRA [ ] DATUM VYPLNĚNÍ DOTAZNÍKU [ ] /200[ ] ROK NAR. [ ]  
 BYDLIŠTĚ [ ] MĚSTO / OBEC [ ] JMÉNO LÉKAŘE [ ]

**1. Uveďte prosím, jaký je důvod Vaší dnešní návštěvy lékaře.**  
 pořadí vyšetření (1., 2., ...)  
 PREVENTIVNÍ MAMMOGRAFICKÉ VYŠETŘENÍ [ ] ČAS INTERVAL MEZI VYŠETŘENÍMI (měsíce) [ ]  
 DIAGNOSTIKOVANÉ NÁDOROVÉ ONEMOCNĚNÍ PRSU [ ] - ROK DIAGNÓZY [ ]  
 JINÉ ONEMOCNĚNÍ PRSU [ ]

DIAGNOSTIKOVANÉ ONEMOCNĚNÍ PRSU NEZNÁMÉHO TYPU [ ]

SUBJEKTIVNÍ OBTÍŽE [ ]

**2. Uveďte prosím Vaše nejvyšší ukončené vzdělání:**  
 ZÁKLADNÍ [ ]  
 VYUČENA [ ]  
 STŘEDNÍ [ ]  
 VYSOKOŠKOLSKÉ [ ]

**3. Zapište se prosím:**  
 BĚLOŠKA [ ]  
 ROMKA [ ]  
 ASIATKA [ ]  
 ČERNOŠKA [ ]

**6. Jte-li v průběhu života nadváhou (obezitou)?**  
 NE [ ]  
 ANO OD VĚKU [ ] LET DO VĚKU [ ] LET  
 DOSUD [ ]  
 PRŮMĚRNÁ VÁHA V OBDOBÍ OBEZITOU [ ] kg

**7. Kouříte, nebo kouřila jste v minulosti?**  
 NE [ ]  
 ANO OD VĚKU [ ] LET DO VĚKU [ ] LET  
 DOSUD [ ] ASI [ ] CIGARET ZA DEN [ ]

**8. Pobývala, nebo pobýváte po významnou část dne v prostorách se zvýšenou koncentrací tabákového kouře (..pasivní kouření)?**  
 NE [ ]  
 ANO OD VĚKU [ ] LET DO VĚKU [ ] LET [ ] DOMA (RODINNÝ PŘÍSLUŠNÍK KUŘÁK) [ ] V ZAMĚSTNÁNÍ [ ]  
 DOSUD [ ]

**9. Pijete, nebo pila jste v minulosti alkohol?**  
 NE [ ]  
 ANO OD VĚKU [ ] LET DO VĚKU [ ] LET [ ] DOSUD [ ]  
 PIVO, ASI [ ] 0,5 l TÝDNĚ [ ] VÍNO, ASI [ ] de TÝDNĚ [ ]  
 TVRDÝ ALKOHOL, ASI [ ] „MALÝCH PANÁČKŮ“ TÝDNĚ [ ]

**10. Pravidla jste v průběhu života vrcholový sport?**  
 NE [ ]  
 ANO OD VĚKU [ ] LET DO VĚKU [ ] LET DRUH SPORTU [ ]

**11. Sportujete rekreačně?**  
 NE [ ]  
 ANO [ ]

**12. Jak dlouho jste v průběhu života vykonávala zaměstnání.**  
 FYZICKY NAMÁHAVÉ: [ ] LET [ ] SEDAVÉ: [ ] LET [ ] JINÉ [ ] LET  
 UVEĎTE PROSÍM VAŠE HLAVNÍ ŽIVOTNÍ ZAMĚSTNÁNÍ: [ ]

**13. Pracujete, nebo pracovala jste v průběhu života v nočních směnách?**  
 NE [ ]  
 ANO KOLIK LET? [ ]

**14. Jte čerstvé ovoce a zeleninu?**  
 NE [ ]  
 ANO [ ] DENNĚ [ ]  
 ALESPŮ 4x TÝDNĚ [ ]  
 MĚNĚ NEŽ 4x TÝDNĚ [ ]

**15. Jaké upřednostvujete tuky při přípravě jídel?**  
 ŽIVOČIŠNÉ [ ]  
 OROSTLINNÉ [ ]

**16. Pravidla pravidelně samovyšetřování prsu?**  
 NE [ ]  
 NEPRAVIDELNĚ (méně jak jednou měsíčně) [ ]  
 PRAVIDELNĚ (alespoň jednou měsíčně) [ ]

**17. Nahmatala jste si při samovyšetřování prsu, když švat (bulku, hrůu)?**  
 NE [ ]  
 ANO [ ]

**18. Uveďte prosím Váš věk při první menstruaci.**  
 VĚK PRVNÍ MENSTRUACE: [ ] LET

**22. Kolik jste po porodu?**  
 NE, Z DŮVODU: [ ] NECHTĚLA JSEM [ ] NEMOHLA JSEM [ ]  
 ANO JAK DLOUHO (POČET TÝDNŮ) [ ]  
 1. TĚHOTENSTVÍ: [ ]  
 2. TĚHOTENSTVÍ: [ ]  
 3. TĚHOTENSTVÍ: [ ]  
 4. TĚHOTENSTVÍ: [ ]  
 5. TĚHOTENSTVÍ: [ ]  
 DALŠÍ TĚHOTENSTVÍ: [ ]

**23. Pokud jste matka, byl u Vás v průběhu těhotenství zaznamenán zvýšený krevní tlak?**  
 ANO [ ]  
 NE [ ] NEVÍM [ ]

**24. Pokud jste matka, byly u Vás v průběhu těhotenství/zaznamenány abnormálně intenzivní zářivací potře (zvracení)?**  
 ANO [ ]  
 NE [ ]

**25. Uveďte prosím, zda u Vás v průběhu života došlo k přerušení těhotenství?**  
 NE [ ]  
 ANO [ ]  
 POČET UMĚLÝCH POTRATŮ [ ] VE VĚKU [ ]  
 POČET PŘIROZENÝCH POTRATŮ [ ] VE VĚKU [ ]

**19. Byla u Vás v minulosti diagnostikována některá z následujících onemocnění?**  
 NEZHROUBNÝ NÁDOR PRSU, NEZH. ONEMOC. PRSU [ ]  
 ZÁMĚT PRSU [ ]  
 ZHOUBNÝ NÁDOR PRSU: [ ]  
 ROK DIAGNÓZY [ ]  
 ZHOUBNÝ NÁDOR VAJEČNÍKU [ ]  
 ZHOUBNÝ NÁDOR ZAŽIVACHO TRAKTU [ ]  
 JINÉ NÁDOROVÉ ONEMOCNĚNÍ: [ ]  
 ROK DIAGNÓZY [ ]  
 INFERNÍ MONOKLEÓZA [ ]  
 ŽÁDNÉ Z UVEDENÝCH ONEMOCNĚNÍ [ ]

**20. Pokud jste matka, uveďte prosím počet porodů:**  
 POČET PORODŮ: [ ]  
**21. Pokud jste matka, uveďte prosím Váš věk při porodech:**  
 VĚK PŘI 1. PORODU [ ]  
 VĚK PŘI 2. PORODU [ ]  
 VĚK PŘI 3. PORODU [ ]  
 VĚK PŘI 4. PORODU [ ]  
 DALŠÍ PORODY [ ]



## Predikce rizika vývoje karcinomu prsu u českých žen

Problematika predikce rizika vývoje novotvaru prsu u českých žen má svá specifika vyplývající z (i) cíle využití prediktivního modelu a (ii) omezené možnosti aplikace existujících modelů. Snaha o validaci prediktivního modelu využitelného v České republice je reakcí na právo českých žen znát objektivní míru rizika vývoje onemocnění na jedné straně a na potřebu nástroje nápomocného při plánování preventivních projektů na straně druhé. Riziko vývoje maligního onemocnění prsu je u některých žen subjektivně nadhodnocováno a doprovázeno neopodstatněnými obavami z úmrtí na tuto diagnózu, naopak podceňování rizika může vést k diagnostice onemocnění v pokročilém stadiu znemožňující úspěšnou terapii. Hodnocení efektu potenciálního zavedení i plošných preventivních programů (nákladnost versus redukce mortality) vyžaduje srovnání více alternativ rozsahu preventivní péče vycházejících z různé velikosti rizikové skupiny žen zahrnutých do programu. I při respektování věku jako hlavního rizikového faktoru je vhodné při vymezení rizikové skupiny doplnit věkovou hranici podrobnějším hodnocením subjektivního rizika. Je zřejmé, že čtyřicetiletá žena s potvrzenou genetickou predispozicí bude mít z pravidelného preventivního vyšetření větší benefit ve srovnání s padesátiletou ženou bez rizikových faktorů.

Nemožnost přímé aplikace existujících zahraničních prediktivních modelů vyplývá ze specifických podmínek jejich vývoje a ze situace v České republice. Gailův model je určen pro odhad rizika u žen s pravidelným mammografickým vyšetřením v intervalu jednoho roku v rámci projektu Breast Cancer Detection Demonstration Project z čehož vyplývá i spektrum hodnocených rizikových faktorů (počet provedených biopsií). Gailův model a jeho publikované modifikace tedy nelze přímo použít k validnímu odhadu rizika vzniku onemocnění u českých žen. Clausův prediktivní model je specificky zaměřený na analýzu genetické predispozice a postihuje tak jen část významných rizikových faktorů. Na druhé straně parametry užívané Gailovým modelem jsou biologicky velmi dobře obhajitelné a s největší pravděpodobností je žádná validační studie v ČR nebude z modelu vyřazovat, spíše bude modifikován jejich relativní význam a případně bude přidáno několik parametrů dalších – tedy závěry zde popisované studie nemohou zcela anulovat případné výstupy již získané dle Gailova modelu. Vývoj a validace prediktivního modelu vzniku karcinomu prsu respektujícího specifické podmínky České republiky bude vycházet z databáze rizikových faktorů žen zjištěných vytvo-

řenými dotazníky. Dotazník rizikových faktorů splňující klinické požadavky (vyčerpávající spektrum potenciálních rizikových faktorů) a požadavky na statistické analýzy (parametrizace rizikových faktorů) bude distribuován ve vybraných centrech ČR s cílem zajištění geograficky reprezentativního vzorku rizikové populace žen. Data rizikových faktorů budou zjišťována s ohledem na rovnoměrné zastoupení obou skupin populace žen (i) ženy participující v regionálních preventivních projektech (spoluúčast mammografických center) (ii) ženy bez pravidelných klinických a mammografických vyšetření (organizace sběru dat podle možností regionů).

## Závěr

Poklesu mortality a morbidity na karcinom prsu u ženské populace je možné v současnosti dosáhnout především kvalitním managementem rizik spojených s touto diagnózou. Základem těchto projektů je identifikace rizikových skupin žen, u kterých je systémem pravidelných preventivních odborných vyšetření (mammologický screening) zajištěna diagnostika onemocnění v rané fázi vývoje s předpokladem úspěšné léčby. Efektivita jakéhokoli preventivního programu měřena v celkových nákladech na prodloužení života nemocných je z podstatné části ovlivněna velikostí monitorované populace a také skutečnou hodnotou rizika zařazeného jedince pro vznik onemocnění.

V souladu s probíhajícími diskusemi o nevhodnější formě programu řízení rizik spojených s karcinomem prsu u žen v České republice byla provedena analýza možnosti predikce individuálního rizika vývoje onemocnění u českých žen. S ohledem na nejisté možnosti aplikace existujících zahraničních modelů byla navržena studie s cílem sběru dat potenciálních prediktorů vývoje karcinomu prsu u nesymptomatických žen pro vývoj prediktivního modelu vzniku onemocnění využitelného v podmínkách České republiky. V první fázi projektu byl vytvořen dotazník potenciálních rizikových faktorů a byla navržena jeho distribuce ve vybraných centrech ČR. V další fázi bude formou pravidelných interních analýz ověřována prognostická síla a distribuce jednotlivých rizikových faktorů, po dosažení reprezentativního vzorku bude navržen vícerozměrný prediktivní model platný pro podmínky České republiky. Základní informace o projektu a digitální verze dotazníku studie jsou dostupné na internetové adrese <http://www.uoc.muni.cz/carmen/index.htm>, kde je projekt prezentován pod názvem „STUDIE RF-C50“.

## Literatura

1. Abrahámová J., Kubala E., Kordíková D., Boublíková L., Dušek L., Kvasnička I., Horák J.: Mammography screening program in the Prague 4 district – results of a four year pilot study. Poster. ASCO 2000 Annual Meeting, 2000a.
2. Abrahámová J., Kubala E., Dušek L.: Širokoplošný mammografický screening, pětileté výsledky pilotní studie na území Prahy 4. V J. Abrahámová (ed.) Vybrané otázky onkologie IV. s. 75–80. Nakladatelství Galén, Praha, 2000b.
3. Anderson, S., J., Ahn, S., Duff, K.: NSABP Breast cancer Prevention Trial risk assessment program, version 2. NSABP Biostatistical Center Technical Report, August 14, 1992.
4. Andrieu, N., Smith, T., Duffy, S., Zaridze, D.G., Renaud, R., Rohan, T., Gerber, M., Luporsi, E., Le M., Lee, H.P., Lifanova, Y., Day, N.E.: The effects of interaction between familial and reproductive factors on breast cancer risk: a combined analysis of seven case-control studies. *Br J Cancer*, 77: 1525-1536, 1998.
5. Aronson, K.J., Miller, A.B., Woolcot, C.G., Sterns, E.E., McCready, D.R., Lickley, L.A., Fish, E.B., Hiraki, G.I., Holloway, C., Ross, T., Hanna, W.M., Sengupta, S.K., Weber, J.P.: Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention*, 9: 55-63, 2000.
6. Benichou, J.: A computer program for estimating individualized probabilities of breast cancer. *Comput Biomed Res*, 26: 373-82, 1993.
7. Benichou, J., Byrne, C., Gail, M.: An approach to estimating exposure-specific rates of breast cancer from a two-stage case-control study within a cohort. *Statistics in Medicine*, 16: 133-151, 1997.
8. Benichou, J., Gail, M., H., Mulvihill, J., J.: Graphs to estimate an individualized risk of breast cancer. *J Clin Oncol*, 14: 103-10, 1996.
9. Bennis, K., Conrad, C., Sabroe, S., Sorensen, H.T.: Cigarette smoking and breast cancer. *BMJ*, 1431-1433, 1995.
10. Bernier, M.O., Plu-Bureau, G., Bossard, N., Ayzac, L., Thalabard, J.C.: Breastfeeding and risk of breast cancer: a metaanalysis of published studies. *Hum Reprod Update*, 6: 374-386, 2000.
11. Bondy, M., L., Lustbader, E., D., Halabi, S., Ross, E., Vogee, V., G.: Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. *J Natl Cancer Inst* 86, 620-5, 1994.
12. Bruzzi, P., Dogliotti, L., Naldoni, C., Bucchi, L., Costantini, M., Cicognani, A., Torta, M., Buzzi, G.F., Angeli, A.: Cohort study of association of risk of breast cancer with cyst type in women with gross cystic disease of the breast. *BMJ* 314: 925-928, 1997.
13. Cauley, J.A., Lucas, L., Kuller, L.H., Stone, K., Browner, W., Cummings, S.R.: Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*, 130: 270-277, 1999.
14. Claus et al.: The calculation of breast cancer risk for women with first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res. And Treatment* 28, 115-20, 1993.
15. Claus et al.: Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer: Implications for risk prediction. *Cancer*, 73, 643-51, 1994.
16. Colditz, G.A.: Molecular epidemiology of genetic polymorphisms in estrogen metabolizing enzymes in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 27: 125-134, 2000.
17. Cumming, P., Stanford, J.L., Daling, J.R., Weiss N.S., McKnight, B.: Estimating the risk of breast cancer in relation to the interval since last term pregnancy. *Epidemiology*, 8: 488-494, 1997.
18. Delfino, R.J., Smith, C., West J.G., Lin, H.J., White, E., Liao, S.Y., Gim, J.S., Ma H.L., Butler, J., Anton-Culver, H.: Breast cancer, passive and

- active smoking and N acetyltransferase 2 genotype. *Pharmacogenetics*, 10: 461-469, 2000.
19. Dušek, L., Svobodník, A., Regner, B., Abrahámová, Kubala, E.: Vícerozměrná statistická analýza potenciálních prediktorů maligních a benigních nálezů při screeningu karcinomu prsu – pilotní analýza 3800 digitálních záznamů. V J. Abrahámová (ed.) *Vybrané otázky onkologie IV*. s. 72 – 74. Nakladatelství Galén, Praha, 2000.
  20. Emery, J., Walton, R., Murphy, M., Austoker, J., Yutkin, P., Chapman, C., Coulson, A., Glasspool, Fox, J.: Computer support for interpreting family histories of breast and ovarian cancer i primary car. comparative study with simulated cases. *BMJ*, 321: 28-32, 2000.
  21. Evans, D.G.R., Fentiman, I.S., McPherson, K., Asbury, D., Ponder, B.A.J., Howell, A.: Familial breast cancer. *BMJ*, 308:183-187, 1994.
  22. Fabian, C.J., Zalles, C., Kamel, S., McKittrick, R., Moore, W.P., Zeiger S., Simon, C., Kimler, B., Cramer, A., Garcia, F.: Biomarker and cytologic abnormalities in women at high and low risk for breast cancer. *J Cell Biochem Suppl*, 17: 153-160, 1993.
  23. Feigelson, H.S., McKean-cowdin, R., Coetzee, G.A., Stram, D.O., Kolonel, L.N., Henderson, B.E.: Building a multigenic model of breast cancer susceptibility: CYP17 and HSD17B1 are two important candidates. *Cancer Res*, 61: 785-789, 2001.
  24. Ford et al.: Breast Linkage Cancer Consortium. Genetic heterogeneity and penetrance of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families, *AmJ Hum Genet* 62, 767-689, 1998.
  25. Frankel, S., Gunnel, D.J., Peters, D.J., Maynard, M., Smith, G.D.: Childhood energy intake and adult mortality from cancer: the Boyd Orr cohort study. *BMJ*, 316: 499-504, 1998.
  26. Furundzic, D., Djordjevic, M., Bekic, A.J.: Neural networks approach to early breast cancer detection. *J Syst Arch*, 44: 617-633, 1998.
  27. Gail, M., H., Benichou, J.: Assessing the risk of breast cancer in individuals. In: DeVita VT Jr, Hellman, S., Rosenberg, S., A., editors. *Cancer prevention*. Philadelphia (PA): Lippincott. 1992.
  28. Gail, M., H., Brinton, L., A., Byar, D., P., Corle, D., K., Green, S., B., Schairer, C., Mulvihill, J., J.: Projecting Individualized Probabilities of Developing Breast Cancer for White Females Who Are Being Examined Annually. *J Natl Cancer Inst*, 81: 1879-1886, 1989.
  29. Gallo, J.J., Armenian, H.K., Ford, D.E., Eaton, W.W., Khachatryan, A.S.: Major depression and cancer: the 13-year follow-up of the Baltimore epidemiologic catchment area sample (United States). *Cancer Causes Control*, 11: 751-758, 2000.
  30. Chen, C.C., David, A.S., Nunnerley, H., Michell, M., Dawson, J.L., Berry, H., Dobbs, J., Fahy, T.: Adverse life events and breast cancer: case-control study. *BMJ*, 311: 1527-1530, 1995.
  31. Jacobs, J.R., Bovasso, G.B.: Early and chronic stress and their relation to breast cancer. *Psychol Med*, 30: 669-678, 2000.
  32. Jasienska, G., Thune, I., Ellison, P.T.: Energetic factors, ovarian steroids and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prevention*, 9: 231-239, 2000.
  33. Key, T.J.A., Thorogood, M., Appleby, P.N., Burr, M.L.: Dietary habits and mortality in 11 000 vegetarians and health conscious people: results of a 17 year follow up. *BMJ*, 313: 775-779, 1996.
  34. Magnusson, C., Colditz, G., Rosner, B., Bergstrom, R., Persson, I.: Association of family history and other risk factors with breast cancer risk. *Cancer Causes Control*, 9: 259-267, 1998.
  35. McPherson, K., Steel, C.M., Dixon, J.M.: Breast cancer-epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ*, 321: 624-628, 2000.
  36. McTiernan, A.: Physical activity and the prevention of breast cancer. *Medscape Women's health*, 5, 2000.
  37. Moore, D.F., Chatterjee, N., Pee, D., Gail, M.H.: Pseudo-likelihood estimates of the cumulative risk of an autosomal sominant disease from a kin-cohort study. *Genet Epidemiol*, 20: 210-227, 2001.
  38. NCI: Breast Cancer Risk Assessment Tool for Health Care Providers. Office of cancer communication. Bethesda (MD): National Cancer Institute, 1998.
  39. Newcomb, P.A., Trentham-Dietz, A.: Breast feeding practices in relations to endometrial cancer risk, USA. *Cancer Causes Control*, 11: 663-667, 2000.
  40. Protheroe, D., Turvey, K., Horgan, K., Benson, E., Bowers, A., House, A.: Stressful life events and difficulties and onset of cancer: case-control study. *BMJ*, 319: 1027-1030, 1999.
  41. Prout, M.N.: Breast cancer risk reduction: What do we know and where should we go? *Medscape Women's Health* 5, 2000.
  42. Pujol, P., Galtier-Dereure, F., Bringer, J.: Obesity and breast cancer risk. *Hum Reprod*, 1: 116-125, 1997.
  43. Richardson, B., Peck, J., Wormuth, J.: Mean arterial pressure, pregnancy induced hypertension, and preeclampsia. Evaluation as independent risk factors and as surrogates for high maternal serum alpha-protein in estimating breast cancer risk. *Ann Epidemiol*, 10: 464, 2000.
  44. Shariar, C., Gail, M., Byrne, C., Rosenberg, P.S., Sturgeon, S.R., Brinton, L.A., Hoover R.N.: Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J Natl Cancer Inst*, 91: 264-270, 1999.
  45. Shoff, S. M., Newcomb, P.A., Trentham-Cietz, A., Remington P. L., Mittendorf R., Greenberg E.R., Willett W.C.: Early-life physical activity and postmenopausal breast cancer: effect of body size. *Cancer Epidemiol Biomarkers*, 9: 591-595, 2000.
  46. Spiegelman, D., Colditz, G., A., Hunter, D., Hertzmark, E., Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 86: 600-7, 1994.
  47. Swanson, C., A., Brinton, L., A., Taylor, P., R., et al.: Body size and breast cancer risk assessed in women participating in the breast cancer demonstration project. *Am J Eepidemiol*, 7: 698-706, 1996.
  48. Ueji, M., Ueno, E., Osei-Hyiman, D., Takahashi, H., Kano, K.: Physical activity and the risk of breast cancer: a case-control study of Japanese women. *J Epidemiol*, 8:116-122, 1998.
  49. University of Oxford: The Million women study: design and characteristics of the study population. University of Oxford, 1999.
  50. van den Brandt P.A., Spiegelman D., Yaun S.S., Adami H.O., Beeson L., Folsom A.R., Fraser G., Goldbohm R.A., Graham S., Kushi L., Marshall J.R., Miller A.B., Rohan T., Smith-Warner S.A., Speizer F.E., Willett W.C., Wolk A., Hunter D.J.: Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 152: 514-527, 2000.
  51. Veer, P., Lobbezoo, I.E., Moreno-Martín, J.M., Guallar, E., Gómez-Aracena, J., Kok, F.J., Kardinaal, A.F.M., Kohlmeier, L., Martin, B.C., Strain, J.J., Thamm, M., Zoonen, P., Baumann, B.A., Huttunen, J.K.: DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. *BMJ* 315:81-85, 1997.
  52. Warmuth, M.A., Sutton, L.M., Winner, E.P.: A review of hereditary breast cancer: from screening to risk factor modification. *Am J Med*, 102: 407-415, 1997.
  53. Wartenberg, D., Calle, E.E., Thun, M.J., Heath, C.W., Lally, C., Woodruff, T.: Passive smoking exposure and female breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*, 92: 1666-1673, 2000.
  54. Wolff, M.S., Zeleniuch-Jacquotte, A., Dubin, N., Toniolo, P.: Risk of breast cancer and organochlorine exposure. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention*, 9: 271-277, 2000.
  55. Zheng, T., Holford, T.R., Mayne, S.T., Tessari, J., Owens, P.H., Zahm, S.H., Zhang, B., Dubrow, R., Ward, B., Carter, D., Boyle, P.: Environmental exposure to hexachlorobenzene (HCB) and risk of female breast cancer in connecticut. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention*, 8: 407-411, 1999.

## SPOKOJENOST NEMOCNÝCH S AMBULANTNÍ PÉČÍ V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU

### THE SATISFACTION OF PATIENTS IN THE OUTPATIENT CLINIC OF THE MASARYK MEMORIAL CANCER INSTITUTE

VORLÍČKOVÁ H.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

**Souhrn:** Autorka podává informace o způsobu provedení průzkumu spokojenosti ambulantních nemocných v Masarykově onkologickém ústavu, tento průzkum je prvním krokem k realizaci programu zajišťování kvalitní péče v tomto zařízení.

**Summary:** The author presents an information on a pilot study focused on the satisfaction of patients in the Outpatient Clinic of the Masaryk Memorial Cancer Institute which is the first step for implementation of the improvement quality programme.

Ve Spojených státech a řadě západoevropských zemí se při řízení průmyslu již řadu let používá program Total Quality Management (TQM), který spočívá ve vytváření podmínek pro zavedení podnětů k trvalému zvyšování kvality, zajišťované vyhodnocováním spokojenosti zákazníka. Později začal být program využíván i institucemi poskytujícími služby veřejnosti, tedy i nemocnicemi.

Přítom někteří autoři dokazují, že závěry odvozené z výroků nemocných – laiků jsou v dobré shodě se závěry odborníků (peer-review), jiní dokonce hovoří o nutnosti přijmout spokojeného nemocného jako jediný opravdu funkční indikátor kvality nemocnice. Jedním s deklarovaných cílů reforem zdravotnictví je zvyšování spokojenosti nemocných s poskytovanými službami. Cestou, která by k tomu měla vést, je vznik konkurenčního prostředí a následný větší zájem o získání nemocných a uspokojení jejich potřeb. V České republice je program TQM v některých zdravotnických zařízeních používán.

V Masarykově onkologickém ústavu bylo v roce 2000 ošetřeno 124 701 nemocných. Podle zkušeností z jiných zdravotnických zařízení lze očekávat i u nás výskyt nedostatků při péči o ambulantní nemocné. Naším cílem je zvyšovat spokojenost nemocných i zdravotnického personálu, zvyšovat kvalitu péče, zvyšovat image Masarykova onkologického ústavu a schopnost konkurovat ve zdravotnických službách o onkologické nemocné v Brně a v rámci celorepublikového srovnání. K tomu lze přispět opakovaným šetřením spokojenosti a postupným odstraňováním zjištěných nedostatků ambulantního provozu. Jsme si vědomi, že stále zvyšování spokojenosti nemocných bude záviset na přijetí projektu celým zdravotnickým týmem ambulancí.

#### Vztah mezi kvalitou péče a spokojeností nemocných

Vedle tohoto poněkud komerčního aspektu je však spokojenost nemocných důležitým ukazatelem kvality poskytovaných zdravotnických služeb. I v mezinárodních studiích zabývajících se kvalitou se dnes stává moderním měřítkem kvality péče hodnocení nemocným. Tento trend je odrazem vůdčí manažerské zásady posledního desetiletí, a to nejen ve zdravotnictví – ori-

entace na zákazníka, klienta, konzumenta diagnosticko-léčebné péče.

Hodnocení kvality léčebné a ošetrovatelské péče pomocí subjektivních kritérií má svá úskalí. Nemusí být vždy v úplném souladu se skutečnou klinickou kvalitou. Proto v programech zajišťování kvality (Quality Assurance QA) se uplatňuje řada dalších kritérií (1) je to např. míra komplikací a další. Nezbytnou součástí tvoří také tzv. standardy kvality. Jedná se o určité objektivní ukazatele kvality léčebné péče v jednotlivých medicínských oborech či konkrétních diagnózách.

Zjišťování spokojenosti nemocných chápeme jako subjektivní odraz kvality ve vědomí nemocných a je součástí programu kontinuálního zvyšování kvality v Masarykově onkologickém ústavu.

#### Metodika a soubor nemocných

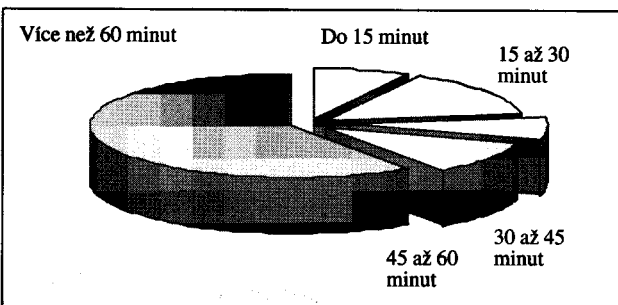
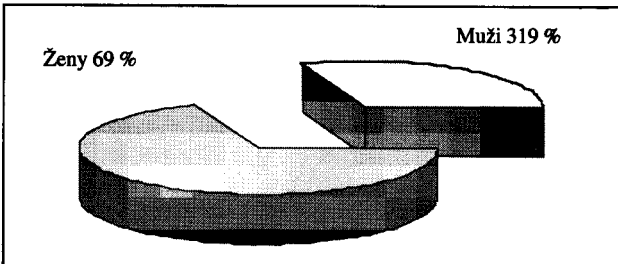
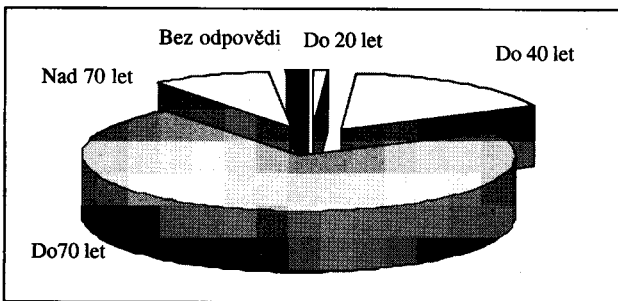
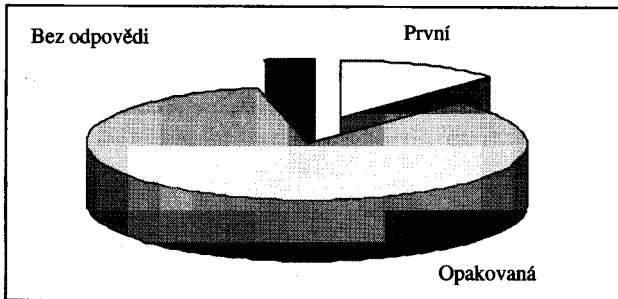
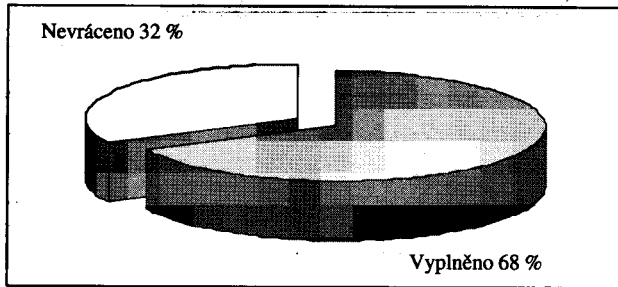
Průzkum byl uskutečněn formou dotazníkového šetření, kdy jsme použili dotazník vlastní konstrukce. Při jeho přípravě jsme měli na paměti specifické podmínky našeho ústavu a vycházeli jsme také ze zkušeností získaných v manažerských kurzech. Dotazník byl anonymní a měl 9 položek.

Vzhledem k tomu, že se jedná o ověřovací sondu, jejímž hlavním cílem bylo vyzkoušet metodiku sběru dat a zpracování, není zde konkrétním výsledkům věnována taková pozornost jako ve vlastním výzkumu.

#### Výsledky

Dotazník byl rozdělán 250 ambulantním nemocným, vrátilo se nám 169, představuje návratnost vyšší než uvádějí zahraniční zdroje.

Mezi respondenty byla převaha osob, které již měli zkušenost s návštěvou ambulance v MOU (84,61 %). Jednalo se především o osoby nad 40 let (77,51 %), převažovaly ženy (69,23 %). První blok otázek dával nemocným možnost hodnotit zájem, s nímž se jim personál věnoval. U 72,78 % byli nemocní objednaní sestrou nebo lékařem při jejich poslední návštěvě. Jednalo se o opakované vyšetření, které lze usměrnit pozváním na vhodnou dobu a i přesto byla dlouhá čekací doba (průměrná čekací doba je 153,85 min.). Nutno však poznamenat, že čeka-



ci dobu zvyšují i případy, kdy jsme pro vzdálenost místa pacientova bydliště zařizovali některá vyšetření operativně týž den mimo objednání, aby nemocný nemusel přijet další den, což pochopitelně takto kumulovaným vyšetřením prodloužilo čekací dobu nemocného v ústavu v jednom dni.

### Čekací doba

Jednání pracovníků v centrální evidenci hodnotí nejvyšším stupněm 90,53 %. Spokojenost s jednáním a zájmem lékařů hodnotí 73,10 % a jednáním sester hodnotí 78,10 %. Další otázka se týkala zjištěním spokojenosti nemocných s poskytováním informací. U 50,29 % bylo zcela spokojeno s informací lékaře o zdravotním stavu a dalším postupu léčby. Zbývající otázky dávaly příležitost vyjádřit stupeň spokojenosti s vybavením čekáren a s návštěvou ambulance.

### Obsah volných odpovědí a komentářů

Nemocným byla dána možnost vyjádřit se rovněž anonymně k tomu, co jim při jejich návštěvě ambulance nejvíce vadilo, co nejvíce postrádali, co je nejvíce potěšilo. Mezi okolnostmi, které údajně ztrpčovali čas nemocných, byla špatná organizace práce zdravotníků, čekací doba a nedodržování ordinačních hodin. Vyskytly se i stesky na změny lékařů, nedostatečné vybavení WC a čekáren. A co nejvíce nemocní oceňovali? Nejčastěji zde vyslovili pochvalu lékařům, sestřím a ostatním pracovníkům za jejich přístup k nemocnému.

### Diskuse

Reakce nemocných na tuto ověřovací sondu byla kladná, o čemž svědčí i vysoká návratnost. Vzhledem ke konkurenci privátních lékařů je třeba si včas uvědomit důležitost kvality poskytovaných ambulantních služeb a také skutečnost, že se nemůžeme spoléhat jen na vysokou profesionální úroveň nebo na speciální odborné služby. Návrhy pracovníků a čas k realizaci přijatých opatření byl určen podle jejich náročnosti např. zavedení organizačních opatření pro zkrácení čekací doby a zajištění informací pro nemocné. Navrhované změny a stavební úpravy byly projednány s vedením ústavu, protože budou vyžadovat i určité změny organizační. To, co bylo zjištěno o posuzování kvality péče a významu informací pro spokojenost nemocných, jenom potvrzuje význam koncepce přípravy mediků, kdy by se měl větší důraz klást na jejich komunikační výcvik. Naši lékaři a sestry by se měli více věnovat tréninku komunikace s nemocnými různých osobnostních typů, učit se naslouchání, empatii a především komunikaci s těžce či nevléčitelně nemocnými.

Sonda splnila plánované cíle (ověření srozumitelnosti dotazníku i způsobu distribuce). Touto metodikou bude tedy Masarykův onkologický ústav připraven systematicky sledovat vývoj kvality služeb jednotlivých ambulancí, důsledky zavedení jednotlivých opatření a při koleraci s ekonomickými ukazateli i efektivitu těchto opatření. Dalším krokem realizace TQM pak bude sledování spokojenosti zaměstnanců, jejíž význam pro stabilitu ústavu a jeho fungování je zřejmý.

### Literatura:

1. Ellis,R., Whittington,D.: Quality Assurance in Health Care: A Handbook. London: E. Arnold 1993
2. Kasalová,H., Marx,D.: Spokojenost pacientů jako jeden z ukazatelů kvality péče. Zdravotnické noviny 1994,15, str.6

# onkologické společnosti

## Zápis z 16. zasedání výboru ČOS ze dne 29. 5. 2001 JEP

Přítomni: prof. Klener Pavel, doc. Petruželka Luboš, MUDr. Jelínková Alena, as. Příbylová Olga, MUDr. Šmelhaus Vratislav, prof. Vorlíček Jiří, doc. Žaloudík Jan.

Nepřítomni: prof. Koutecký Josef, MUDr. Fischer Jan, MUDr. Drbal Josef.

Schůze se zúčastnila při 25. BOD v Brně za účasti členů výboru Slovenské onkologické společnosti.

### 1. Informace SOS o akcích a činnosti (prof. Koza)

- 21.–23. 6. 2001 symposium Gynekologické malignity – Šachtíčky u Ban. Bystrice
- 27.–29. 9. 2001 Bratislavské onkologické dny – téma: Neznámé – prim. Ložisko nádoru a nádory CNS.
- Listopad 2001 Košické onkologické dny – téma: Chemoterapeutické režimy

Vzdělávání v onkologii – atestace z klinické onkologie je na Slovensku možná na obory: interna, chirurgie, gynekologie. Radioterapii a v ostatních oborech je možné získání certifikátu pro léčbu nádorů v daném oboru. Post a přímá výuka bude koordinována.

### 2. Informace ČOS o akcích a činnosti (prof. Klener)

22. – 25. 9. 2002 Česko-slovenský hematologický kongres s mezinárodní účastí-Praha
- plán akcí ČOS na rok 2002 bude dán na vědomí Slovenské OS jakmile budou známy termíny akcí.  
Vzdělávání: ČOS usiluje o možnost nástavbové atestace z klinické onkologie pouze na obory interna a pediatr, u ostatních oborů budou vydávány certifikáty pro léčení malignit v daném oboru. Doškolování ve specializovaném centru, které smluvně zajišťuje odborníky z akreditovaných pracovišť.  
Další setkání obou výborů se uskuteční za rok při BOD.

### 3. Kontrola zápisu. Všechny body zápisu splněny.

### 4. Korespondence

- Žádost ředitele Březovského o vyjádření k provozu nemocnice následné péče v Měšicích v Prahy. Výbor žádost projednal a nemůže zaujmout stanovisko dokud nebude podrobně informován o kvalifikaci personálu, který bude tuto činnost provádět. Odpoví: prof. Klener, DrSc.
- CLK – žádost o akreditaci NsP Šumperk na odborné školicí akce, garant MUDr. Vepřek. Výbor souhlasí. Vyřídí: Prof. Klener, DrSc.
- Dr. Hajžman – žádost o spolupráci při ustanovení krajského konsultanta pro onkologii odboru zdravotnictví při KÚ. Výbor ČOS vědom, že doposud není ze strany vyjasněna legislativa pro tuto funkci. Vyřídí: prof. Klener, DrSc.
- Mgr. Mazánková – žádost o překlad a zavedení klasifikace MKN-O poslední verze. Výbor navrhuje o překlad požádat kvalifikovaného patologa prostřednictvím společnosti patologů a předložit překlad OS k revizi. Zavedení do praxe 2003. Vyřídí: prof. Klener, DrSc.
- Doc. Havlíček – zveřejnění zprávy o vzniku chirurgické sekce ČOS na www chirurgické společnosti. Vyřídí: Doc. MUDr. J. Žaloudík, CSc.
- Léčiva Dr. Rejholec – žádost o vyjádření k rozvoji makromolekulárně směřovaných chemoterapeutik. Výbor tento směr vývoje podporuje za předpokladu, že bude dodržena metodologie klinického výzkumu nových léků. Vyřídí: Prof. Klener, DrSc.
- Doc. Starý- transplantační sekce pediatrické a onkologické společnosti MZ ČR, žádost o vyjádření transplantacím autologní kostní dřeně u germinálních nádorů a alogenní u nádorů ledvin. Ze světové literatury je známo, že alogenní transplantace je nejefektivnější u nádorů ledvin, indikace k tomuto výkonu provádí onkolog. U germinálních nádorů je pozorován velmi dobrý efekt u dětí, u dospělých se využití této metody jeví jako perspektivní. Výbor souhlasí za předpokladu upřesnění indikačních kritérií.

h) Dr. Pečenka vrchní ředitel UZP VZP – vyjádření k použití Gailova modelu pro screening karcinomu prsu. Výbor vzal na vědomí informace Doc. Žaloudíka o chybách v tomto modelu pro českou populaci.

Vyřídí: Doc. Žaloudík, CSc.

i) Ředitel Březovský – žádá o připomínky k aktualizaci dispenzární péče.

Vyřídí: Jelínková.

j) Doc. Richterová, ILLF společnost patologů žádá OS o vyjádření k indikacím vyšetření HER –2 a vytvoření kooperativní skupiny pro vypracování podkladů pro jednání s pojišťovnou o úhradu tohoto vyšetření. Indikace pro použití tohoto vyšetření jsou dány: terapie herceptinem, volba hormonální terapie, indikace th. antracykliny.

Vyřídí: Doc. Petruželka, CSc.

k) Žádost o posouzení k vydání akreditace pro pořádání odborných školicích akcí v nemocnici Ostrava. Výbor nemůže vydat souhlasné stanovisko, navrhovaný garant není atestován v oboru klinické onkologie.

Vyřídí: Prof. Klener, DrSc.

l) Dr. Foltýnová – vyjádření k článku v časopise SUPER ze 4. 5. 2001, J. Smola: Vražedná onkologická loby? Výbor ČOS vzal zprávu na vědomí.

m) Česká lékařská společnost JEP žádá o zaslání zápisu ze schůzí výboru. Budou pravidelně zasílány.

Odpovídá: sekretářka společnosti.

5. Zpráva o činnosti výboru. Všichni členové budou shromažďovat informace, koncem roku bude vypracována zpráva.

6. Noví členové. K 20.5.2001 měla ČOS 497 členů.

Přijati noví členové: Dr. Kalabus, Pferov, Dr. Nohejl, Zlín, Dr. Tkadlecová, Zlín, Dr. Szokurpa, Pferov, Dr. Genezová, Praha, Dr. Toušová, Hradec Králové

Vyřídí: sekretářka společnosti. Přijetí potvrdíme písemně.

7. Zpráva pokladníka – nepřítomen, odložena na příští schůzi.

8. Návrh akcí na rok 2002 nad kterými bude převzata záštita:

BOD, JOD, Den paliativní medicíny.

Protest: nad Hradeckými onkologickými dny záštita převzata nebyla, přesto v programu byla tato skutečnost uvedena.

9. Volby do chemoterapeutické sekce.

Nový výbor – předseda Doc. MUDr. Neuwirthová

10. Pro léčbu Herceptinem v ČR navrženo 9 center, kategorizace bude vázána na centra. Výbor souhlasí s vyjmenovanými centry.

Vyřídí Prof. Vorlíček, CSc.

11. Informace o pediatrické sekci – Doc. Eckschlager nový předseda sekce. 9.6.2001 bude plánované plenární zasedání sekce, na něm bude zvolen vědecký sekretář této sekce. Výboru ČOS bude zaslán zápis z tohoto jednání. Návrh stanov pediatrické sekce výbor obdržel.

12. Nadace Paula Janssenna - v průběhu června (11., 25., 27. 6) budou projednány návrhy na udělení Staškovy ceny za rok 2000.

### 13. Různé

a) rozeslání návrhu nových výkonů a změn k účtování pro jednání s pojišťovnou.

Vyřídí: sekretářka, návrh dodá MUDr. O. Příbylová.

b) devitalizace – výbor byl požádán o stanovisko pro ČLČ. Stanovisko bude vypracováno až po předběžné zprávě o klinickém zkoušení.

c) Schůze předsedů společností JEP.

d) Mzd – žádost FNM o udělení statutu centra pro choroby štítné žlázy. Žádost je třeba adresovat výboru ČOS

e) Prof. J. Klasterskýmu (Brusel) bude udělen diplom čestného člena ČOS dne 2.6.2001.

V Brně dne 29.5.2001.

Za ČOS: Doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc, vědecký sekretář  
Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., předseda.