

Lokalizovaný karcinom prostaty – diagnostika a léčba

MUDr. Michal Balík, MUDr. Miloš Brodák, Ph.D.

Urologická klinika Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Karcinom prostaty je nejčastější malignitou mužů v Evropě a USA s třetí nejvyšší mortalitou. Po zavedení PSA do rutinní praxe došlo ke znásobení incidence KP při stagnující hladině mortality. Tyto výsledky jsou přičítány jednak posunu k nižším klinickým stádiím onemocnění v době diagnózy a jednak zlepšení terapeutických postupů.

Klíčová slova: lokalizovaný karcinom prostaty, epidemiologie, diagnostika, radikální prostatektomie, radioterapie.

Localized prostate cancer – diagnosis and treatment

Prostate cancer (PC) is the most common solid neoplasm in Europe and USA with the third highest mortality. Introduction of PSA-based screening multiplied incidence with stagnant level of mortality. These results can be explained by shift to lower stage at the time of diagnosis and also by improved therapeutic schedules.

Key words: localized prostate cancer, epidemiology, diagnostics, radical prostatectomy, radiotherapy.

Urol. praxi, 2011; 12(2): 105–110

Epidemiologie

Karcinom prostaty je nejčastějším solidním nádorem u mužů v Evropě a Americe a třetí nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění (za bronchogenním a kolorektálním karcinomem). V roce 2007 byla v České republice incidence KP 100,2 a mortalita 28,4 přepočteno na 100 tisíc mužů. V posledních letech je možné sledovat postupný nárůst incidence při relativně stabilní mortalitě (obrázek 1). Obdobný posun pozorujeme i směrem k nižším klinickým stádiím a nižšímu věku pacienta v době diagnózy. Tato „migrace stadií“ časově odpovídá zlepšení diagnostických metod – zejm. pak zavedení skríninku pomocí PSA spolu s efektem „oblíbené diagnózy“ (obrázek 2) (1). Obecně incidence stoupá s věkem s maximem v 7. a 8. dekádě. Z epidemiologických dat vyplývá, že nejvyšší incidence KP je mezi afro-američany v USA, dále pak mezi bělochy (zejm. v Severní Americe a Skandinávii) a naopak nejnižší incidence KP byla zaznamenána v jihovýchodní Asii.

Symptomatologie a diagnostika

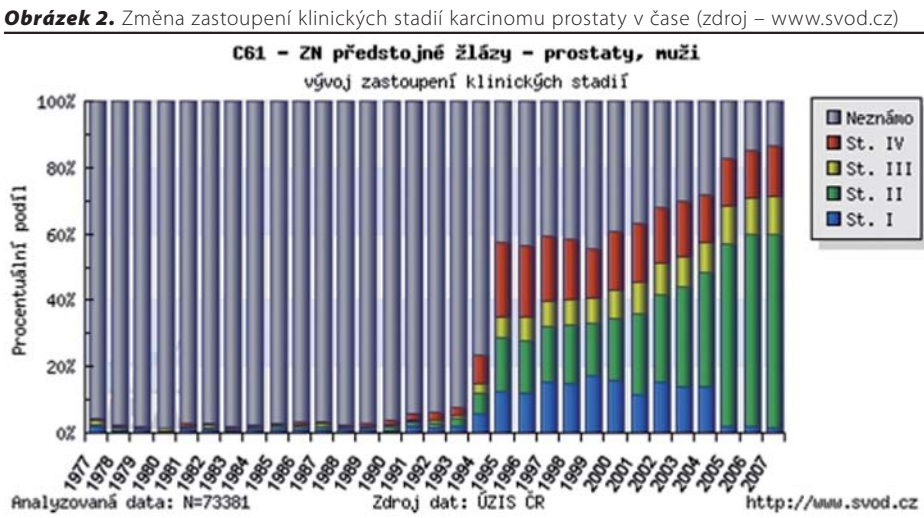
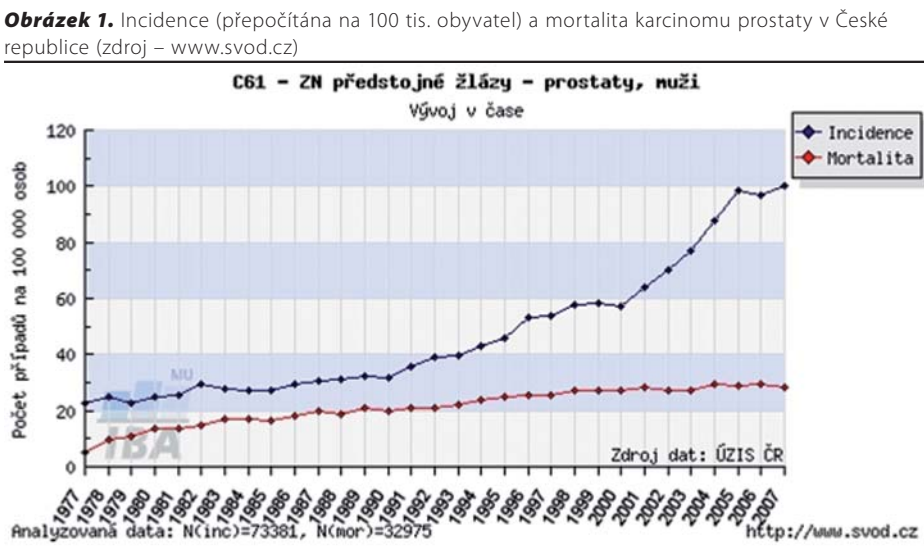
Karcinom prostaty se zpočátku projevuje minimálně. Klinická manifestace v podobě obtížného močení, retence moči, bolestí zad nebo hematurie je příznakem pokročilé choroby. Díky lepší informovanosti, ale zejména využitím PSA, jsou tyto případy v dnešní době vzácné. Základním vyšetřením je digitální rektální vyšetření (DRV) a odběr PSA. Diagnostický proces využíváme u 3 následujících kategorií: jako primární diagnostiku KP, k určení stadia

a rizika KP a v neposlední řadě k monitorování efektivity léčby.

Primární diagnostika

K výše uvedeným základním diagnostickým metodám (digitální rektální vyšetření a PSA) zde využíváme ještě transrektální ultrazvukem vedenou biopsii prostaty (TRUS-B). Digitální rektální vyšetření by mělo být součástí každého vyšetření muže nad 50 let. Jakýkoliv tuhý uzel, nehomogenita či nerovnost povrchu prostaty, které nelze vysvětlit jinak, je indikací k biopsii prostaty. Dalším základním kamenem včasné diagnostiky KP je vyšetření PSA. Jeho zavedení v první polovině devadesátých let markantně zvýšilo incidence karcinomu prostaty a zároveň posunulo klinické stadium onemocnění v době diagnózy směrem k lokalizovanému karcinomu, který je nyní nejčastěji diagnostikovaným stadiem (2, 3). Nevyřešeným problémem zůstává stanovení cut-off hodnoty PSA (hladiny PSA, jejíž překročení by mělo být absolutní indikací k biopsii prostaty). Původně nejčastěji doporučovaná hodnota 4 ng/ml se ukázala jako příliš vysoká, protože až 30 % KP má hladinu PSA v době diagnózy nižší než 4 ng/ml (4). Příliš nízká cut-off hladina PSA vede k vyššímu počtu nadbytečných biopsií se všemi riziky vyplývajícími jednak z povahy výkonu (krvácení, infekce ...) a zejm. pak s rizikem zachytu tzv. indolentního karcinomu. Naopak příliš vysoká hodnota s sebou nese riziko, že část KP, včetně vysoce rizikových, bude diagnostikována pozdě. V současné době se nejčastěji doporučuje jako prahová hodnota 2,5–3 ng/ml

(5, 6). Dále byl prokázán fakt, že se stoupajícím věkem hladina PSA stoupá. Proto je výhodné používat takzvané věkově specifické hodnoty PSA (tabulka 1) (7, 8) – existuje však práce českých autorů (doc. Študent a doc. Fiala – Česká urologie 2006) s výrazně nižšími limitními hodnotami pro jednotlivé věkové kategorie. Další indikace k biopsii prostaty ukazuje tabulka 2. Tato přísnější indikační kritéria vedou k významnému nárůstu počtu biopsií prostaty. Bylo navrženo několik modifikací PSA markeru zpřesňujících indikaci k biopsii prostaty (9). Kupříkladu nejvíce prozkoumaná a nejvíce používaná PSA specifita, kterou vypočítáme jako poměr volné frakce PSA k celkovému PSA. Pokud se vypočtená hodnota pohybuje nad 20 %, není TRUS-B indikována. Zachytí se pak 95 % karcinomů a sníží se indikace k TRUS-B o 20 % (5). Celou problematiku komplikuje známý fakt kolísání hladiny PSA u některých pacientů. Proto se ke zpřesnění diagnostiky karcinomu prostaty užívá PSA velocita, která je definovaná jako progresse hladiny PSA během 12 měsíců. Vzestup o 0,5 ng/ml/rok je indikací k biopsii prostaty (10). Byla popsána celá řada dalších markerů, které však (alespoň prozatím) nenašly v praxi většího využití – PCA3 (mRNA marker měřený v moči po masáži prostaty), PSA-ACT (PSA vázaný na antichymotrypsin), hK2 (lidský glandulární kallikrein), PSMA (prostatický specifický membránový antigen), EPAC (antigen časněho karcinomu prostaty), E-cadherin, Gen DD3PCA3, GSTP1 (glutathion-5-transferáza- π 1), AMACR (alfa-methylacyl-koenzym A racemáza), Versican.



Tabulka 1. Věkově specifické hodnoty PSA

Věk	Patologická hladina (ng/ml)
< 60 let	> 3
60–70 let	> 4
> 70 let	> 5,5

Tabulka 2. Indikace k TRUS-B

Parametr	Prahová hodnota
Vyšetření per rectum	Jakékoli tvrdé ložisko
Elevace hladiny PSA	> 4 ng/ml nebo věkově specifické (tabulka 1)
PSA velocity	> 0,5 ng/ml/rok
Histologický nález zjištěný z biopsie	„High-grade“ PIN nebo ASAP

Tabulka 3. Parametry rizika karcinomu prostaty

Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
PSA < 10	PSA 10–20	PSA > 20
GS < 7	GS 7	GS 8–10
cT1–2a	cT2b–c	cT3–4

TRUS-B je invazivní diagnostická metoda cíleného odběru histologických vzorků prostaty pomocí transrektální sonografie. Dle doporučení se bioptuje cíleně suspektní ložisko nebo se odebírá minimálně 10 vzorků z celé

prostaty (5). Je doporučeno výkon provádět v lokální anestezii či analgosedaci. Jako prevenci infekčních komplikací je nutné podávat antibiotickou profylaxi (5). Re-biopsie je indikována v případě negativního histologického výsled-

ku a přetrvávající či progredující hladiny PSA. Provádí se odběr 20 nebo více vzorků, takzvaná „saturační“ biopsie. Diagnóza KP musí být potvrzena histologickým nálezem karcinomu. Nezřídka jde o náhodný nález v histologickém preparátu po transvezikální či transuretrální prostatektomii.

Klinické stadium, rizikové faktory

Po potvrzení histologické diagnózy je pro určení dalšího postupu nezbytné stanovení klinického stadia onemocnění (staging) – pomocí TNM klasifikace (7. vydání z roku 2009) a rizikovosti KP stanovením histologického stupně malignity (grading). Určení T stadia je obtížné a ne zcela spolehlivé (udává se asi 30% riziko chybného určení a to ve smyslu podcenění nebo přecenění – „understaging, overstaging“). Stadium se odhaduje pomocí digitálního rektálního vyšetření a transrektální ultrasonografie. Užití CT ani MRI vyšetření nevede ke zpřesnění. Určité naděje se vkládají do MRI spektroskopie, nevýhodou je ale vysoká cena a relativní nedostupnost. Určení N stadia je ještě více nespolehlivé, protože neexistuje přesná neinvazivní diagnostická metoda s dostatečnou senzitivitou a specificitou. Je možné odhadnout riziko postižení uzlin pomocí nomogramů publikovaných Partinem, Kattanem či Roachem (5). Nejlepších výsledků dosahuje pánevní lymfadenektomie, provedená samostatně nebo jako součást radikální prostatektomie. Klinicky jsou testovány nové radioizotopové metody. Stanovení M stadia spočívá v užití zobrazovacích metod k odhalení orgánových metastáz. Na metastazující onemocnění nutno pomyslet při hladině PSA nad 20 ng/ml a v takovém případě je nutno doplnit scintigrafii skeletu, rentgenový snímek plic a UZ (eventuelně CT vyšetření) epigastria. Histopatologický stupeň malignity („grading“) u KP určuje takzvané Gleasonovo skóre (GS). Stojí na pětistupňovém hodnocení architektonického uspořádání buněk karcinomu prostaty – skóre je výsledkem součtu dvou nejčastěji se vyskytujících typů tkáňové architektury (11). Je prokázána diskrepance mezi GS v bioptickém vzorku a v definitivním preparátu po radikální prostatektomii, a to až ve 33 % (12). V tabulce 3 jsou rozděleny jednotlivé rizikové skupiny pacientů s KP (13). Před určením definitivní varianty léčby musíme zvážit celkový stav pacienta (Karnofského skóre, WHO klasifikace) a odhadnout předpokládanou dobu přežití. K radikální prostatektomii jsou indikováni pacienti s předpokládaným přežitím > 10 let, k radioterapii > 5 let (5).

Monitorování efektu léčby

Monitorování účinku léčby je zásadní součást kurativní léčby. Provádí se pravidelné odběry PSA, digitální rektální vyšetření, event. další diagnostické metody. Při elevaci PSA je nutné provést sken skeletu k vyloučení metastatického postižení skeletu, případně další zobrazovací metody k vyloučení jiných orgánových metastáz (rtg plic, UZ epigastria, event. CT či MRI). Naopak pokud je PSA stabilní, není nutné sken opakovaně provádět. První rok po léčbě se kontroly (DRV a PSA) doporučují provádět po 3 měsících, pokud nejsou známky aktivity procesu je možné intervaly následně prodloužit na 6 a později na 12 měsíců (5). Biochemický relaps po radikální prostatektomii je definován jako elevace hladiny PSA nad 0,2 ng/ml. Po radioterapii je obtížnější stanovitelný – spíše než absolutní prahová hodnota se považuje za biochemický relaps nárůst PSA o více jak 2 ng/ml nad trvale nejnižší hodnotu PSA (5). Česká legislativa určuje dispenzarizaci KP jako pravidelné kontroly v odborné ambulanci s minimálním intervalem 12 měsíců. EAU doporučuje dispenzarizaci KP minimálně 10 let po dokončení definitivní léčby (5).

Léčba a její možnosti

Dle posledních doporučení existují tyto varianty léčby lokalizovaného karcinomu prostaty: odložená léčba, radikální prostatektomie, radioterapie a hormonální léčba. Odložená léčba („deferred therapy“) může mít podobu aktivního sledování („active surveillance“) a pozorného vyčkávání („watchfull waiting“) (tabulka 4).

Odložená léčba (deferred therapy)

Aktivní sledování (active surveillance)

Tato léčebná metoda předpokládá diagnózu tzv. latentního či indolentního karcinomu zjištěného v rámci skríninku, který pacienta s vysokou pravděpodobností neohrožuje na životě či kvalitě života. Agresivní lokální léčba je v takovém případě nadbytečná a riziko závažných nežádoucích účinků neúnosné. Nicméně dlužno na tomto místě podotknout, že neexistuje diagnostická metoda spolehlivě odlišující latentní a klinicky signifikantní KP. V současné době lze pacientovi nabídnout metodu AS po splnění tzv. Epsteinových kritérií (14) (tabulka 5). Pacient musí být informován o riziku progresu KP, proto musí souhlasit s pravidelným režimem kontrol a event. opakováním biopsie. Pacient musí být poučen o event. nutnosti zahájení aktivní léčby. Nutnost opakování biopsie prostaty vychází z rizika podcenění gradingu

Tabulka 4. Léčebné možnosti lokalizovaného KP

Metoda léčby	Stadium nádoru a další parametry	
Odložená léčba	aktivní sledování („active surveillance“)	■ karcinom prostaty diagnostikován v rámci aktivního vyhledávání s parametry: cT1–T2a, PSA < 10 ng/ml, GS < 7, a další ...
	pozorné vyčkávání („watchfull waiting“)	■ u starších nebo polymorbidních pacientů s nízké agresivními nádory; léčba se zahajuje při lokální nebo systémové progresi; provádí se endoresektomie prostaty při subvezikální obstrukci nebo se nasazuje paliativní hormonální nebo radiační léčba
Radikální prostatektomie	otevřená retropubická nebo perineální	■ karcinom prostaty cT1–2 a v indikovaných případech i cT3a
	laparoskopická	■ PSA > 20 ng/ml, individuálně i vyšší hladina, ale s vysokým rizikem progresu nebo recidivy
	robotem asistovaná	■ předpokládané přežití > 10 let
Radioterapie	zevní	■ karcinom prostaty cT1–2 a v indikovaných případech i cT3a
		■ PSA > 20 ng/ml, individuálně i vyšší hladina, ale s vysokým rizikem progresu nebo recidivy
	brachyterapie	■ předpokládané přežití > 5 let
		■ karcinom prostaty cT1–2
		■ PSA < 20 ng/ml, individuálně i vyšší hladina, ale s vysokým rizikem progresu nebo recidivy
		■ předpokládané přežití > 5 let
HIFU	spíše experimentální metoda a v běžné praxi není v ČR používána	
Kryoablace	spíše experimentální metoda a v běžné praxi není v ČR používána	
Hormonální léčba	orchiektomie	■ metastazující karcinom nebo při kontraindikacích lokální léčby u lokálně ohraničeného nebo pokročilého KP
	LHRH agonisté nebo antagonisté	■ může být časná nebo odložená, trvalá nebo intermitentní
	antiandrogeny	■ modifikovaná jako například maximální androgenní deprivace nebo minimální androgenní deprivace

Tabulka 5. Epsteinova kritéria pro aktivní sledování

Parametr	Hraniční hodnota
PSA	< 10 ng/ml
PSA denzita	< 0,2 ng/ml na ml
GS	≤ 3 + 3 = 6
Stadium	cT1c–T1a
Pozitivní jehlové biopsie	≤ 2
Velikost tumoru	≤ 50 % v jednom vzorku
Velikost tumoru	< 0,5 cm
Očekávané přežití	> 10 let

při prvotním vyšetření (12). Dle doporučení se provádějí pravidelné kontroly PSA a digitální rektální vyšetření každé 3 měsíce po dobu prvních dvou let a pokud nejsou známky aktivity procesu, je možno intervaly prodloužit na 6 měsíců. Ukázalo se ale, že takové kontroly samy o sobě nestačí, protože nemusí včas zachytit progresi choroby. Proto je nutné do 12–18 měsíců provést rebiopsii pro riziko podhodnocení primárního vyšetření a dále je nutné biopsie opakovat v intervalu dvou let (5, 15). Bohužel ani moderní zobrazovací metody včetně MRI spektroskopie nepřinášejí výrazný posun v přesném určení, pro koho je metoda AS bezpečná. Nicméně z výše uvedeného vyplývá, že aktivní sledování není vhodné pro vysoce rizikový lokalizovaný karcinom prostaty.

Pozorné vyčkávání (watchful waiting)

Předpokladem této varianty odložené léčby je jednak pomalý růst karcinomu prostaty, zejména pak u starších pacientů (zdvojení objemu lokalizovaného karcinomu se odhaduje na 2–4 roky) a jednak vysoké riziko závažných nežádoucích účinků případné léčby. Proto je tento způsob léčby indikován u pacientů s omezenou předpokládanou dobou přežívání (starší muži s méně agresivními tumory) (5). Léčba se zahajuje při lokální nebo systémové progresi onemocnění, zhoršující kvalitu života pacienta. Je proto někdy označovaná jako léčba určená symptomy („symptom-guided treatment“). Při významné subvezikální obstrukci se provádí transuretrální resektomie prostaty. Při progresi metastatického postižení se zahajuje

paliativní hormonální léčba nebo radioterapie.

Radikální prostatektomie

Radikální prostatektomie je operační zákrok, při kterém se odstraňuje prostata se semennými vajíčky a provádí se uretrovezikální anastomóza. Součástí výkonu může být pánevní lymfadenektomie, zejména pak v případě vyššího rizika postižení lymfatických uzlin. Indikací k provedení radikální prostatektomie je lokálně omezený (cT1–2) KP jakéhokoli GS u pacienta s předpokládaným přežitím > 10 let. Indikace stadia cT3a (lokálně pokročilý karcinom) je stále kontroverzní téma. V současnosti existuje několik možných variant výkonu. O indikaci jednotlivých variant rozhoduje zkušenost provádějícího pracoviště a přání pacienta. Pro vysoké pooperační riziko trombembolizmu jsou do plné mobilizace po výkonu podávány nízkomolekulární heparinové preparáty, profylakticky jsou peroperačně podávána antibiotika. Výkon se provádí v celkové nebo kombinované anestezii. Cílem je dlouhodobá onkologická remise s minimem nežádoucích účinků. Mezi hlavní nežádoucí účinky RP patří inkontinence moče, erektilní dysfunkce a striktura uretry v místě anastomózy. Nejlepší prevencí je provádění nervy-šetřící modifikace výkonu. Při tomto postupu jsou chráněny dorzolaterální nervové-cévní svazky, důležité pro správnou funkci kavernózních těles. Dále se zjistilo, že nervy-šetřící postup má také protektivní vliv na kontinenci. Tento postup je možné provádět pouze u lokálně ohraničeného karcinomu prostaty, při zvážení vyššího rizika pozitivního chirurgického okraje (5). Nejvíce nervových vláken zachovává tzv. intrafasciální nervy-šetřící radikální prostatektomie. Při té se postupuje zcela mezi prostatickou kapsulou a prostatickou fascií a jsou tak chráněna i nervová vlákna jdoucí mimo hlavní svazek (někdy se hovoří o tzv. super-nervy šetřícím postupu). Alternativou je interfasciální nervy šetřící RP, při které se šetří pouze dorzolaterální svazky. Incidence inkontinence moče v centrech, kde se RP rutinně provádí, je poměrně nízká. Navíc u většiny pacientů dochází k postupnému zlepšování kontinence až do 2 let po operaci (po 12 měsících je kontinentních 48–94 % pacientů). K prevenci inkontinence je možné provést již při výkonu rekonstrukci rhabdosfinkteru (zpevnění dorzální části veziko-uretrální anastomózy pokračujícím stehem) a ke zrychlení návratu kontinence po výkonu (bohužel ale bez vlivu na dlouhodobé přetrvávání inkontinence) opich komplexu dorzální vény spolu s perios-

tem symfýzy. Konzervativní léčba inkontinence zahrnuje pravidelné posilování svaloviny pánevního dna. Erektilní dysfunkce (ED) je nejčastějším vedlejším účinkem RP (riziko i při nervy šetřícím postupu se pohybuje mezi 10–98 %). Zpočátku jsou v léčbě ED podávány blokátory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), při neúspěchu se intrakavernózně aplikují vazoaktivní látky (papaverin, prostaglandin E₁) a pokud i tato léčba selže, je léčebnou možností implantace penilních protéz. Striktura uretry v místě anastomózy se vyskytuje v 1,3–32 % po RP. Rizikovými faktory pro její vznik jsou předchozí operace prostaty, urinózní sekrece, větší krevní ztráta a dlouhodobá katetrizace. Nejčastěji se projeví v prvních 12 měsících po operaci. Léčba je pouze invazivní. Dilatace striktury nebo optická uretrotomie mají často pouze přechodný efekt. Další možností je incize a vaporizace striktury a přilehlé fibrotické tkáně holmiovým laserem. Jako nadějná se zdá bipolární resekce striktury, která na rozdíl od monopolární resekce minimálně ohrožuje okolní tkáň bloudivými proudy a brání tak sekundární fibrotizaci (= recidivě striktury anastomózy).

Perineální radikální prostatektomie

Jako historicky první radikální prostatektomií popsal v její perineální variantě Young v roce 1904 a do 70. let minulého století šlo o nejpoužívanější metodu léčby lokalizovaného karcinomu prostaty. Výhodou perineálního přístupu je lepší přehled při uretrální disekci v oblasti apexu prostaty s efektem na lepší pooperační kontinenci, kratší pooperační rekonvalescence a možnost provedení výkonu u pacienta monstrózně obézního, po transplantaci ledviny či po implantaci sítky při operaci kýly. Kontraindikací perineálního přístupu je ankylóza či jiné těžké degenerativní postižení kyčelního kloubu. Nutnost pánevní lymfadenektomie a nervy-šetřící principy prostatektomie popsané Walshem způsobily rozšíření retropubické radikální prostatektomie, která je až do dnešních dnů nejčastějším otevřeným operačním přístupem.

Retropubická radikální prostatektomie

Je „zlatým standardem“ v operační léčbě KP. Všechny ostatní metody jsou s ní srovnávané.

Laparoskopická radikální prostatektomie

Výkon je možno provádět transperitoneálně nebo extraperitoneálně. Peritoneální přístup umožňuje větší manipulační prostor, ale je spojen s rizikem poranění střev a urinózní peritonitidy.

Výhody laparoskopického výkonu jsou menší krevní ztráty (tamponáda krvácejících cév kapno (retro) peritoneem), kratší doba hospitalizace a kratší rekonvalescence. Zlepšení kontinence či ED doposud nebyla prokázána. Pozitivní chirurgické okraje jsou zachyceny v obdobném procentu jako u otevřené varianty výkonu.

Robotem asistovaná radikální prostatektomie

Je variantou laparoskopického výkonu, který provádí chirurg na dálku přes robotický systém. Ten nabízí řadu výhod jako větší svobodu pohybu nástroji (zejména při disekci či uzlení) a trojrozměrný pohled, ale i nevýhodu v podobě ztráty taktilních vjemů při operaci. Nejvíce se uplatní výhoda robotické prostatektomie a to při šití veziko-uretrální anastomózy.

Radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty

Irradiace je z onkologického hlediska (s ohledem na přežití pacientů a lokální kontrolu onemocnění) rovnocennou metodou léčby lokalizovaného karcinomu prostaty jako radikální prostatektomie (16). Odlišné je však spektrum komplikací. Výsledky jsou závislé na dávce dodané do cílového objemu. V randomizovaných studiích bylo prokázáno, že eskalace dávky vede ke zlepšení lokální kontroly onemocnění, doby do biochemického relapsu a do vzniku metastáz (17). Rozvoj moderních metod umožňuje ozářit prostatu dostatečnou dávkou bez enormního nárůstu komplikací. U lokálně pokročilého karcinomu prostaty je prokázán vyšší kurativní potenciál radioterapie v kombinaci s hormonální léčbou oproti hormonální léčbě samotné (18). Význam má ale i paliativní ozáření u nádorů disseminovaných.

Primární radioterapie

Primární radioterapie pacientů s lokalizovaným onemocněním je indikována u pacientů, kteří dávají přednost ozáření před radikální prostatektomií nebo je u nich operace kontraindikována. Ozáření probíhá na lineárním urychlovači s energií fotonů je 6–18 MeV technikou konformní radioterapie (3D-CRT) nebo radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT). Dávka ozáření na cílový objem by měla být nejvyšší rozumně dosažitelná, obvykle 70–82 Gy. Nezbytná je verifikace nastavení pacienta – značky na kůži, kostěné struktury nebo přímo na prostatu (aplikace zlatých zrn). Novou modalitou umožňující zpřesnění radioterapie je „Image guided

radiotherapy“ (IGRT), schopná zaznamenávat změněnou polohu prostaty. Další možností je stereotaktická radioterapie (CyberKnife, X-nůž), která využívá aplikaci vysokých dávek záření v 6–8 dávkách ve více rovinách pomocí robotického ramene. A v neposlední řadě u lokalizovaných stadií karcinomu prostaty byly publikovány dobré výsledky brachyterapie (do prostaty jsou nejčastěji transperineálně zaváděny jehly se zářičem).

Mezi akutní komplikace ozáření patří dysurické obtíže, výjimečně až retence moče, průjmomy, tenesmy a nucení na stolici, méně často hematurie či krvácení do stolice. Ve většině případů jsou akutní projevy reverzibilní. Mezi chronické komplikace patří radiační proktitida, inkontinence stolice, radiační cystitida, striktura uretry, inkontinence moči a poruchy erekce. Incidence nežádoucích účinků závisí na použité dávce záření a dávce na kritické orgány. Radioterapie dále zvyšuje riziko sekundární malignity 1,7krát více než po radikální prostatektomii a 2,3krát více než u běžné populace (5).

Pooperační radioterapie

Adjuvantní

Adjuvantní radioterapie je indikována u pacientů s pozitivním chirurgickým okrajem nebo patologickým stadiem T3b a vyšším (předoperační understaging). Výhodou časně adjuvantní radioterapie oproti odložené je prodloužení doby do vzniku metastáz a prodloužení celkového přežití (20). Ozáření by mělo být zahájeno do 3 měsíců od radikální prostatektomie, provedení a technika ozáření jsou stejné jako u radikální radioterapie, dávka se pohybuje v rozmezí 60–66 Gy konvenční frakcionací.

Záchranná

Záchranná radioterapie je indikována u pacientů s biochemickým relapsem po radikální prostatektomii, u nichž nepředpokládáme generalizaci onemocnění. Lokální recidiva přitom nemusí být histologicky ani graficky verifikována. Nejlepších výsledků je dosahováno při hodnotách PSA do 1,5–2 ng/ml, proto by se s indikací při jasném biochemickém relapsu nemělo otálet. Při hodnotách PSA pod 2 ng/ml přežívá 4 roky bez biochemického relapsu 74 % pacientů oproti 22 % pacientů, kteří v době zahájení radioterapie měli PSA > 2 ng/ml (21). Dle doporučení Evropské urologické společnosti (2010) by měla být záchranná radioterapie indikována již v momentě, kdy PSA překročí hodnotu 0,5 ng/ml. Dle American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) se doporučuje

Tabulka 6. Způsoby a načasování hormonální léčby

Způsob hormonální léčby	Metodika a načasování modifikací
Včasná hormonální léčba	Nasazení při zjištění diagnózy
Odložená hormonální léčba	Nasazení při příznacích
Totální androgenní blokáda	Kombinace orchiektomie nebo LHRH analogů s antiandrogeny
Minimální androgenní blokáda	Kombinace antiandrogenů a blokátorů 5 alfa reduktázy
Trvalá hormonální léčba	Nepřetržité podávání
Intermitentní hormonální léčba	Přerušované podávání LHRH analogů (eventuálně antiandrogenů), vysazení při remisi a nasazení při relapsu

provádět radioterapii při hodnotách PSA menších než 1,5 ng/ml. Provedení a technika ozáření jsou stejné jako u radikální radioterapie, dávka se pohybuje v rozmezí 64–70 Gy s konvenční frakcionací.

Hormonální léčba

Hormonálně naivní karcinom prostaty je závislý na androgenech – testosteronu a zejména jeho aktivnějším metabolitu dihydrotestosteronu. Odstraněním jejich vlivu na buňky karcinomu prostaty lze vyvolat jejich apoptózu. Za tento objev byli v roce 1966 Hodges a Huggins oceněni Nobelovou cenou za medicínu, další Nobelova cena byla udělena A. V. Shallymu roce 1977 za objev LHRH analogů. Na rozdíl od operačního zákroku či irradiace není tato léčba kurativní, tzn. neovlivní celkové přežívání pacientů. Je vyhrazena k oddálení progresu karcinomu prostaty či léčbě bolesti a dalších příznaků metastatického postižení skeletu. Orchiektomie a LHRH analogů drasticky snižují hladinu testosteronu a vedou tím k řadě nežádoucích účinků (osteoporóza, zhoršení kognitivních funkcí, úbytek svalové hmoty, metabolický syndrom, návaly horka, bolesti prsních žláz, erektilní dysfunkce). Nesteroidní antiandrogeny blokují působení testosteronu na úrovni receptoru, nesnižují tedy hladinu testosteronu, a tím nedochází k rozvoji výše popsaných vedlejších účinků (nebo alespoň ne v takové míře). Určité množství androgenů je mimo varlata produkováno ještě v kůře nadledvin. Tato produkce není ovlivněna orchiektomií ani LHRH analogy. Kombinací kastrace (chemické či operační) a antiandrogenů je dosaženo kompletní androgenní blokády. Její primární nasazení však není spojeno s vyšší efektivitou, a proto se nedoporučuje. Další způsoby a načasování hormonální léčby jsou uvedeny v tabulce 6. Neoadjuvantní hormonální léčba před radikální prostatektomií nevede ke zlepšení přežívání, nicméně snižuje počet pozitivních chirurgických okrajů, velikost primárního ložiska, riziko metastazování do pánevních lymfatických uzlin a riziko recidivy onemocnění. Byl popsán srov-

natelný efekt hormonální léčby a radioterapie u biochemického relapsu po radikální prostatektomii u vysoce rizikového KP.

Literatura

1. Dušek L, Mužik J, Gelnarová J. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2010; 23: 311–324.

2. Jarolím L. Trendy systémové léčby karcinomu prostaty. *Urolog pro praxi* 2005; 6: 62–65.

3. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, Lubeck DP, Mehra SS, Henning JM, Carroll PR; CaPSURE Investigators. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry. *J Urol* 2004; 171: 1393–1401.

4. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2239–2246.

5. Heidenreich A, Aus C, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53: 68–80.

6. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, Schröder FH. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2010; 57: 79–85.

7. Schröder FH, Roobol MJ. Defining the optimal prostate-specific antigen threshold for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2009; 19: 227–231.

8. Študent V, Grepl M, Král M, Hartmann I. Má vyšetření PSA stále význam při vyhledávání karcinomu prostaty? *Urolog. pro praxi* 2006; 5: 214–218.

9. Lukeš M, Urban M, Záleský M, Zachoval R, Heráček J, Žďárský E. Prostate-specific antigen: current status. *Folia Biol (Praha)* 2001; 47: 41–49.

10. Hrabec M, Študent, Grepl M. PSA velocity a její význam pro včasnou diagnostiku karcinomu prostaty *Urolog. pro praxi* 2008; 9: 309–312.

11. Král M, Študent V, Kurfürstova D, Vidlák A, Kučerová L. Gleasonovo skóre v biopsii a po radikální prostatektomii – Změny po konferenci ISUP 2005 a význam pro urologa. *Urolog. pro praxi* 2007; 8: 173–178.

12. Král M, Študent V, Vidlák A, Hrabec M, Marek D. Nomogram predikce up-gradingu Gleasonova skóre v biopsii prostaty. *Ces Urol* 2007; 11: 82–86.

13. Študent V, Hrabec M. Predikční nomogramy u karcinomu prostaty. *Urolog. pro praxi* 2008; 9: 33–36.

14. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271: 368–374.

15. Mašek L Hyršl L. Aktivní sledování karcinomu prostaty s nízkým rizikem – současný pohled. *Urolog. pro praxi* 2010; 11: 262–265.

16. Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate

carcinoma in the prostate specific antigen era. Cancer. 2002; 95: 281–286.

17. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, et al. Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72: 980–988.

18. Mason MD, Warde PR, Sydes MR, et al. Intergroup randomized phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) + radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, and INT: T94–0110; NCT00002633). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78(Suppl 2).

19. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao G, et al. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas. J Clin Oncol. 1996; 14: 2258–2265.

20. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol 2009; 181: 956–962.

21. Tiguert R, Forman JD, Hussain M, et al. Radiation therapy for a rising PSA level after radical prostatectomy. Semin Urol Oncol 1999; 17: 141–147.

Článek přijat redakcí: 8. 3. 2011
Článek přijat k publikaci: 28. 3. 2011

MUDr. Michal Balík

Urologická klinika

Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

balikmic@fnhk.cz

