

Praktický postup v diagnostike a liečbe karcinómu prostaty

prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.

Urologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty a Univerzitnej nemocnice v Martine

Karcinóm prostaty je najčastejší zhubný nádor urogenitálneho systému a predstavuje jeden z najväčších medicínskych problémov v mužskej populácii. Jeho incidencia na Slovensku permanentne stúpa. Očakáva sa, že v najbližších rokoch sa stane najčastejším karcinómom u mužov na Slovensku. Cieľom práce je poskytnúť praktické informácie ako postupovať v diagnostike a liečbe karcinómu prostaty.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, diagnostika karcinómu prostaty, liečba karcinómu prostaty.

Practical approach to diagnosis and treatment of prostate cancer

Prostate cancer is the most common cancer of the urogenital system and constitutes one of the most important medical problems in the male population. The incidence of prostate cancer in Slovakia is continuously increasing. It is expected that prostate cancer will be the most frequent cancer in man in Slovakia in the next years. This article provides a brief practical guide to the prostate cancer diagnosis and management.

Key words: prostate cancer, diagnosis of prostate cancer, management of prostate cancer.

Via pract., 2012, 9(5): 209–213

Úvod

Karcinóm prostaty patrí medzi najčastejšie zhubné ochorenia u mužov. Za posledných 20 rokov incidencia dramaticky vzrástla takmer v každej krajine. Celosvetovo narastá incidencia ochorenia o približne 3 % ročne. Nárast sa pripisuje najmä dvom okolnostiam: rozšíreniu vyšetrenia prostatického špecifického antigénu (*Prostate-Specific Antigen*, PSA) v rutínnej urologickej praxi v rámci prevencie a postupne sa predlžujúcemu vysokému priemernému veku populácie najmä vo vyspelých krajinách. Slovenská republika sa hodnotami štandardizovanej incidence (WSR) 39,1/100 000 (1355 prípadov) zistenej v r. 2006 zaraďuje k európskym krajinám so stredným výskytom tohto ochorenia, aj keď v rámci strednej a východnej Európy ide skôr o vyšší výskyt. Na celkovom počte onkologických ochorení na Slovensku sa tak karcinóm prostaty podieľal 10,2 %. V poradí výskytu zhubných ochorení u mužov je na treťom mieste po pľúcnom a kolorekálnom karcinóme, ak sa do poradia nezapočítajú nemelanomové kožné karcinómy, ktoré sú takmer všetky vyliečiteľné. Trend nárastu incidence naznačuje posunutie na prvé miesto v poradí výskytu zhubných nádorov v krátkej budúcnosti podobne ako v USA, škandinávskych krajinách a niektorých ďalších vyspelých krajinách.

Mortalita na karcinóm prostaty stúpa pomalšie, v niektorých krajinách zostáva v posledných rokoch stabilizovaná, resp. s naznačenou tendenciou k poklesu. Na Slovensku sa v posledných rokoch zaznamenala určitá tendencia k stabilizácii, resp. k spomaleniu nárastu mortality na karci-

nóm prostaty. V roku 2006 zomrelo na Slovensku 501 mužov s karcinómom prostaty, čo predstavuje štandardizovanú mortalitu 14/100 000 mužov (1).

Diagnostika

Skríning

Karcinóm prostaty je ochorenie s vysokou incidenciou a skríningové vyšetrenie asymptomatických mužov v rizikovom období svojho života sa javí ako odôvodnené. Skríning môže byť masový zahrňujúci určitú definovanú skupinu populácie alebo skríning oportunistický, ktorý je vyhladávaný samotnými asymptomatickými mužmi alebo odporúčaný lekárom. Primárny cieľ oboch typov skríningu je redukcia mortality na karcinóm prostaty. Druhým dôležitým aspektom skríningu je kvalita života a je vyjadrená získanými rokmi života štandardizovanej kvality (QALE). Posúdenie odôvodnenosti skríningu sa očakávalo od dvoch rozsiahlych randomizovaných štúdií, ktoré boli publikované v roku 2009. Európska štúdia potvrdila počas 9-ročného sledovania redukciu mortality o 20 % v skupine 55- až 69-ročných mužov, ktorí sa podrobili pravidelnému skríningu oproti skupine mužov bez skríningových vyšetrení (2). Klinická štúdia vykonaná v USA však redukciu mortality po 11 rokoch sledovania nepotvrdila (3). Na základe týchto štúdií takmer všetky národné urologické inštitúcie nepokladajú masový skríning za vhodný. Odporúčajú však oportunistický skríning u dobre informovaných pacientov. Takýto postup, ktorý je záväzný aj pre nás, odporúča aj Európska

urologická asociácia pre mužov od 50. do 75. roku života a od 45. roka života pre mužov s pozitívnu rodinnou anamnézou. Informácie pre pacienta sa týkajú výhod zo skríningového vyšetrenia, medzi ktoré patria: zachytenie karcinómu vo včasnom vyliečiteľnom štádiu s možnou redukciami mortality na karcinóm prostaty. Medzi nevýhody patria: nedostatočná špecifita PSA testu, ktorá vedie často k zbytočným biopsiám prostaty s možnými komplikáciami, v prípade diagnostiky karcinómu prostaty vo včasnom štádiu sa nevie, ktorá liečba je najlepšia a nedá sa spoľahlivo posúdiť jeho biologická agresivita, pretože iba menšia časť karcinómov prostaty je agresívna a vo väčšine prípadov ide o pomaly rastúce karcinómy s minimálnym rizikom prechodu do fatálneho ochorenia. Skríningové vyšetrenia, ale aj vyšetrenia symptomatických mužov zahrňujú vyšetrenie PSA a digitálne rektálne vyšetrenie prostaty (DRV).

Klinický príznak

Klinické príznaky u pacientov s karcinómom prostaty závisia od rozsahu ochorenia. Vo včasnom štádiu je karcinóm prostaty asymptomatický. Často sa vyvíja v koincidencii s benígnou hyperpláziou prostaty a vtedy sú prítomné symptómy dolných močových ciest, či už symptómy vyprázdňovania (obštrukčné) alebo uskladňovania (iritačné). Ani iné príznaky ako prostatodýnia, hemospemia nie sú špecifické. V pokročilejších štádiách ochorenia sa prítomné príznaky z obštrukcie krčka močového mechúra: časté močenie cez deň, noktúria, urgentné močenie, protrahované a prerušované močenie, pocit neúplného

vyprázdnenia mechúra, akútna retencia moču. Pri prerastaní karcinómu prostaty do okolia sa vyskytuje hematória, bolesti na perineu alebo v suprapubickej oblasti, inkontinencia moču a erektilná dysfunkcia. Vo veľmi pokročilých štádiách s metastázami sa vyskytujú bolesti kostí najmä v oblasti chrbtice, panvy, v rebrách a stehenných kostiach, kompresie miechy s následnou paraplégiou, patologické fraktúry, anémia, strata na hmotnosti, renálna insuficiencia z obštrukcie ústí močovodov karcinómom alebo z obštrukcie ureterov lymfatickými uzlinami, lymfédém dolných končatín pri metastázach v lymfatických uzlinách.

Digitálne rektálne vyšetrenie prostaty

Digitálne rektálne vyšetrenie prostaty (DRV) je jedným z dvoch základných postupov v diagnostike karcinómu prostaty. Podozrenie na karcinóm vyvolá hmatateľný tvrdý uzol v prostate. V pokročilejších štádiách je nález na prostate jednoznačný, prostata je tvrdej konzistencie, jej povrch je nerovný, asymetrický, nie je ohraničená od okolia a môže byť pevne fixovaná. Časť pacientov s biopticky diagnostikovaným karcinómom prostaty má normálny nález pri DRV. Hodnota DRV v diagnostike karcinómu prostaty je preto limitovaná. DRV má nízku senzitivitu, iba v 40 – 50 % pri pozitívnom DRV sa diagnostikuje biopticky karcinóm prostaty. Napriek tomu zostáva základným vyšetrením umožňujúcim detegovať karcinómy prostaty, ktoré produkujú minimálne množstvo PSA. Až 23 % karcinómov prostaty s hodnotami PSA menej ako 4,0 ng/ml malo diagnostikovaný karcinóm prostaty na základe pozitívneho DRV (4).

Vyšetrenia prostatického špecifického antigénu

Vyšetrenie prostatického špecifického antigénu (PSA) sa začalo v klinickej praxi používať v 90. rokoch minulého storočia. PSA je glykoproteín so štruktúrou podobnou štruktúre žľazových kalikreínov a gén zodpovedný za jeho produkciu je lokalizovaný na chromozóme 19. Jeho primárna biologická úloha spočíva v štiepení niektorých proteínov seminálnej tekutiny s následným skvapalnením seminálneho koagula. Za fyziologických podmienok v dôsledku ochrannej bariéry medzi lúmenom žliazok prostaty a kapilármi sa do cirkulácie dostáva iba malé, nevýznamné množstvo PSA. V sére sa vyskytuje vo viazanej a neviazanej forme. PSA sa prevažne viaže na alfa-1-antichymotrypsín (PSA-ACT) a v tomto komplexe tvorí 60 – 95 % z celkového množstva. Určité množstvo PSA, asi 5 – 30 % zostane v sére neviazané, voľné (f-PSA).

Tabuľka 1. Referenčné hodnoty PSA pre jednotlivé vekové skupiny

Veková skupina (roky)	Hodnota PSA (ng/ml)
40 – 49	0,0 – 2,5
50 – 59	0-0 – 3,5
60 – 69	0,0 – 4,5
70 – 79	0,0 – 6,5

Štandardne sa v sére určuje celkový prostatický špecifický antigén (t-PSA), ktorý je kombináciou všetkých molekulárnych foriem nachádzajúcich sa v sére. Koncentrácia PSA v sére sa zvyšuje pri ochoreniach prostaty, ktoré menia architektúru žľazy a porušujú ochrannú bariéru, čím sa umožní difúzia PSA do prostatického tkaniva, do krvných kapilár a cirkulácie. PSA produkujú vo zvýšenej miere predovšetkým nádorové bunky prostaty, ale vyššie hodnoty v sére sa zaznamenávajú aj pri BPH, prostatitíde, infarkte prostaty, masáži prostaty, biopsii prostaty, ejakulácii a transuretrálnych výkonoch. PSA nie je teda špecifický marker pre karcinóm prostaty, ale špecifický pre prostatické tkanivo. PSA je však vynikajúci marker na sledovanie aktivity ochorenia počas liečby (5, 6).

S cieľom zvýšiť diagnostickú presnosť PSA v zachytnosti karcinómu prostaty a zároveň aj znížiť počet nie nevyhnutných biopsií sa používajú nasledovné **parametre**:

- **Stanovenie voľnej a viazanej frakcie PSA.** U pacientov s karcinómom prostaty je v krvi menej voľnej frakcie PSA. Podiel voľnej frakcie pod 15 % poukazuje na možnosť karcinómu prostaty. Podiel voľnej frakcie viac ako 20 % svedčí o benígnej hyperplázii prostaty. Test sa používa na rozlíšenie karcinómu od benígnej hyperplázie prostaty pri hodnotách PSA 4,0 – 10,0 ng/ml.
- **Hodnotenie vekovej závislosti PSA** zvyšuje predpovednú hodnotu PSA v diagnostike karcinómu prostaty u mužov s koncentráciou PSA v rozpätí 2,5 – 10,0 ng/ml. Metóda vychádza z pozorovania, že u zdravého muža sa sérové hodnoty PSA zvyšujú s vekom, čo sa vysvetľuje zväčšovaním objemu prostaty. Referenčné hodnoty PSA pre jednotlivé vekové skupiny sú uvedené v tabuľke 1.
- **PSA denzita (PSAD)** sa definuje ako pomer sérovej hodnoty PSA a objemu prostaty určeného ultrasonografickým vyšetrením. Pacienti s hodnotami PSAD vyššími ako 0,15 sú vo vyššom riziku karcinómu prostaty. U mužov s hodnotami PSA v rozpätí 4 – 10 ng/ml má PSAD pomôcť rozlíšiť medzi BPH a karcinómom prostaty.

Tabuľka 2. Klasifikácia karcinómu prostaty podľa stupňa rizika

<p>■ Karcinómy prostaty s veľmi nízkym rizikom Pacienti s karcinómom prostaty T1c, Gleasonovým skóre ≤ 6, hodnotou PSA ≤ 10 ng/ml, s pozitívou karcinómu v menej ako 3 bioptických vzorkách, pričom rozsah karcinómu v každej vzorke nesmie presahovať viac ako 50 % a PSA denzitou ≤ 0,15 ng/ml</p>
<p>■ Karcinómy prostaty s nízkym rizikom Pacienti s karcinómom prostaty T1 – T2a, Gleasonovým skóre 2 – 6 a hodnotou sérového PSA ≤ 10 ng/ml</p>
<p>■ Karcinómy prostaty so stredným rizikom Pacienti s karcinómom prostaty T2b – T2c alebo s Gleasonovým skóre 7 alebo s hodnotou sérového PSA 10 – 20 ng/ml</p>
<p>■ Karcinómy prostaty s vysokým rizikom Pacienti s karcinómom prostaty T3a alebo s Gleasonovým skóre 8 – 10 alebo s hodnotou PSA ≥ 20 ng/ml</p>
<p>■ Karcinómy prostaty s veľmi vysokým rizikom – lokálne pokročilé Pacienti s karcinómom prostaty cT3b – T4 N0 alebo akékoľvek štádium T, N1</p>
<p>■ Metastázujúce karcinómy prostaty Akékoľvek štádium T a N, M1</p>

- **PSA velocita (PSAV)** predstavuje rýchlosť nárastu koncentrácie PSA v priebehu času. Metóda využíva zistenie, že vzostup koncentrácie PSA je vyšší pri karcinóme prostaty ako pri BPH. Zvýšenie PSA o 0,75 ng/ml a viac v priebehu roka je suspektné pre karcinóm prostaty (senzitivita 72 % a špecificita 95 %) u mužov s hodnotou PSA 4 – 10 ng/ml. Pri hodnotách PSA nižších ako 4 ng/ml je velocita 0,35 ng/ml/rok a viac suspektná pre karcinóm prostaty. Pri hodnotách PSA vyšších ako 10 ng/ml stanovenie velocity PSA sa nepokladá za užitočné.
- **Zdvojnásobenie času PSA (PSADT).** To je čas, za ktorý sa zdvojnásobí hodnota PSA. Čím sú agresívnejšie karcinómy prostaty, tým je tento čas kratší. PSADT sa využíva primárne na hodnotenie výsledkov liečby. Pacienti s PSADT < 3 mesiace majú agresívny karcinóm s kratším prežívaním. Pacienti, ktorí majú PSADT > 15 mesiacov, majú malú pravdepodobnosť, že zomrú na karcinóm prostaty v priebehu 10 rokov.
- **Stanovenie markeru PCA3.** PCA3 je pre prostatu špecifická RNA, ktorá sa nachádza v nádorových bunkách prostaty vo viac ako 95 % prípadov. Expresia pri karcinóme prostaty je 66- až 140-krát vyššia ako pri benígnej hyperplázii prostaty. Identifikuje sa z moču po masáži prostaty. V súčasnosti sa ukazujú najmä prínos stanovenia PCA3 pre pacientov po predchádzajúcej negatívnej biopsii s trvalou eleváciou PSA.

Transrektálna punkčná biopsia prostaty

Transrektálna punkčná biopsia prostaty je indikovaná vtedy, ak je výsledok aspoň jedného z dvoch základných vyšetrení abnormálny. Robí sa pod ultrasonografickou kontrolou pomocou bioptickéj pištole. Ultrazvukové zobrazenie prostaty umožňuje odber tkaniva zo suspektných oblastí prostaty alebo randomizovane z ostatných častí prostaty. Štandardne sa odoberá 10 – 12 vzoriek tkaniva prostaty, pričom pri odbere sa kladie dôraz najmä na periférnu časť prostaty, kde je najčastejší výskyt karcinómu. Komplikácie transrektálnej biopsie prostaty sa môžu vyskytnúť, obvykle nie sú závažné a zahŕňujú hematúriu, proktorágiu, zápaly prostaty a zriedkavo retenciu moču. Ak biopsia nepotvrdí karcinóm prostaty a trvá podozrenie na ochorenie, biopsia prostaty sa opakuje. Histologický nález má obsahovať nasledovné ukazovatele: histologický typ, stupeň diferenciácie, perineurálnu inváziu, lymfovaskulárnu inváziu a kvantitatívne určenie rozsahu nádorového postihnutia v bioptickej vzorke. Za štandardný systém histologického hodnotenia stupňa diferenciácie sa prijal Gleasonov systém založený na stupni glandulárnej diferenciácie. Vhodne reflektuje heterogenitu karcinómu prostaty tým, že stanovuje primárny typ pre dominantný stupeň diferenciácie a sekundárny typ pre nedominantný stupeň. Gleasonov systém identifikuje 5 typov žľazových nádorových foriem. V prvom type je dobre diferencovaný a v piatom anaplastický karcinóm. Súčet primárneho (dominantného) a sekundárneho (nedominantného) typu vzhľadu nádoru je výsledné Gleasonovo skóre pohybujúce sa v rozpätí 2 – 10, pričom dominantný typ sa zaznamenáva ako prvý, napr. 3 + 4 je rozdielne od 4 + 3. Ak je v materiáli prítomný iba jeden vzor, potom je výsledné skóre jeho súčet. V punkčnej biopsii by sa nemalo stanoviť skóre 2 – 4. Gleasonovo skóre predstavuje najdôležitejší individuálny prognostický ukazovateľ (7).

Medzi časté nálezy v bioptickom tkanive patria premalígne lézie karcinómu prostaty, a to prostatická intraepitelová neoplázia (*high-grade PIN*) a atypická maloacínárna neoplázia (*ASAP*). Ide o dve rozdielne premalígne lézie, pričom *ASAP* sa pokladá za potenciálne nebezpečnejší nález. Nespôsobia zvýšenie hladiny PSA. Nález premalígnych lézií má vysokú predpovednú hodnotu pre následnú diagnostiku karcinómu prostaty, predovšetkým pri multifokalite ich výskytu. Obidve lézie vyžadujú rebiopsie v určitých časových intervaloch. U väčšiny pacientov s týmito nálezmi sa karcinóm vyvinie do 10 rokov.

Na druhej strane prítomnosť *high-grade PIN* a *ASAP* nemusí nevyhnutne znamenať prechod do invazívneho karcinómu.

Diagnostika rozsahu ochorenia

Ak sa potvrdí karcinóm prostaty v bioptickom materiáli, je potrebné určiť lokálny rozsah ochorenia (T – štádium). Transrektálna ultrasonografia (TRUS) sa nepovažuje za spoľahlivú metódu pre nízku senzitivitu a tendenciu k podhodnoteniu lokálneho rozsahu ochorenia. Magnetická rezonancia (MR), zvlášť endorektálna, je v súčasnosti najspoľahlivejšou metódou. Poskytuje detailné zobrazenie anatomických štruktúr prostaty, seminálnych vezikúl periprostatických tkanív a lymfatických uzlín. Je užitočná najmä pred chirurgickou liečbou. Lymfatické uzliny (N – štádium) sa hodnotia iba vtedy, ak sa plánuje potenciálne kuratívna liečba. Spoľahlivosť zobrazovacích metód MR a CT je limitovaná veľkosťou postihnutých lymfatických uzlín. Jedinou spoľahlivou metódou je panvová lymfadenektómia. Na dôkaz kostných metastáz (M – štádium) je najvhodnejšou metódou rádionuklidová scintigrafia. Používa u pacientov s hodnotou PSA viac ako 20 ng/ml alebo u pacientov s nižšou hodnotou PSA, ak je Gleasonovo skóre 8 – 10 (8).

Klasifikácia karcinómu prostaty podľa stupňa rizika

Na určenie rizika progresie a rozhodnutie o terapii karcinómu prostaty sa využíva kombinované hodnotenie klinického štádia podľa TNM klasifikácie, Gleasonovo skóre a hodnoty PSA. V roku 1998 D'Amico navrhol (9) stratifikáciu pacientov na skupinu s nízkym, stredným a vysokým rizikom, ktorá sa doteraz používa s istými úpravami. Americká a Európska urologická asociácia čiastočne modifikovali pôvodnú stratifikáciu pacientov s tým, že v skupine s nízkym rizikom vytvorili ešte podskupinu s veľmi nízkym rizikom a v skupine s vysokým rizikom podskupinu s veľmi vysokým rizikom (tabuľka 2), či prispelo k optimálnemu výberu liečby.

Liečba karcinómu prostaty

Pri rozhodovaní o liečbe novodiagnostikovaného karcinómu prostaty sa vychádza z posúdenia závažnosti ochorenia podľa klasifikácie o stupni rizika, veku pacienta a predpokladanej dĺžke prežívania, polymorbidita a celkového stavu a životného štýlu pacienta. Dôležitý je postoj pacienta k jednotlivým liečebným modalitám a jeho preferencia. Pri rozhodovaní musí dôjsť k zhode medzi pacientom a lekárom.

Liečba lokalizovaného karcinómu prostaty

V liečbe lokalizovaného karcinómu prostaty sa uplatňuje **aktívne sledovanie, radikálna prostatektómia a rádioterapia**.

Aktívne sledovanie. Zavedenie skrínového vyšetrenia mužov na karcinóm prostaty pomocou PSA a biopsie prostaty s odberom viacerých vzoriek sa podstatne zvýšila incidencia malých, nízko rizikových karcinómov prostaty, ktoré by sa bez skríningu nikdy počas života klinicky neprejavili a ani nediagnostikovali. Hoci väčšina týchto mužov zomrie na iné príčiny než na karcinóm prostaty, prevažná časť z nich je v súčasnosti liečená kuratívnymi metódami, ktoré neprinesú pre pacienta nijaký úžitok, naopak, často nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života a znamenajú vysoké ekonomické náklady. S cieľom znížiť riziko zbytočnej liečby boli navrhnuté **dve konzervatívne líšiac sa stratégie:**

- **odložená liečba (*watchful waiting* – *WW*)** bola zavedená pred érou používania skrínového vyšetrenia pomocou PSA. Znamenala konzervatívny postup bez aplikácie akejkoľvek liečby až do príznakov lokálnej alebo systémovej progresie ochorenia, kedy začala paliatívna liečba. Stratégia je aj v súčasnosti odôvodnená u pacientov s menej agresívnym karcinómom prostaty s predpokladom kratšieho prežívania;
- **aktívne sledovanie** predstavuje novšiu formu konzervatívneho postupu. Pacient s karcinómom prostaty diagnostikovaným v skríningu sa nelieči bezprostredne po stanovení diagnózy, iba sa v pravidelných intervaloch kontroluje a liečba začne až pri splnení kritérií, ktoré klasifikujú progresiu ochorenia. V týchto prípadoch je liečba kuratívna a je posunutá do obdobia, keď je potrebná.

Aktívne sledovanie je indikované pre pacientov s lokalizovaným karcinómom prostaty s veľmi nízkym a nízkym rizikom progresie (T1 – T2a, Gleasonovo skóre ≤ 6 (3+3), ≤ 10 ng/ml, najviac 2 pozitívne bioptické vzorky s obsahom ≤ 50 % nádorového tkaniva v každej vzorke. Pacienti na aktívnom sledovaní musia byť pravidelne kontrolovaní, PSA sa kontroluje každé 3 – 6 mesiacov, odporúča sa opakovať biopsiu po 18 – 24 mesiacoch. Aktívna liečba začne iba pri potvrdenom zhoršení gradingu nádoru pri rebiopsii alebo na požiadanie pacienta. Za výhody možno považovať vylúčenie vedľajších účinkov liečby, ktorá nebola nevyhnutná, udržanie normálnej kvality života, malé indolentné karcinómy nevyžadujú nevyhnutne liečbu. Nevýhodou je, že sa môže sa znížiť šanca na vyliečenie pre progresiu karcinómu pred liečbou

a zvýšená anxióza pacienta žijúceho s neliečeným karcinómom. Všetky okolnosti stratégie aktívneho sledovania sa musia prediskutovať s pacientom, pacient musí súhlasiť s týmto postupom a tiež akceptovať nevyhnutné pravidelné kontroly ako aj dohodnutú formu kuratívnej liečby pri potvrdenej progresii ochorenia. Výsledky doteraz publikovaných prác potvrdzujú, že aktívne sledovanie pacientov s nízkorizikovým karcinómom prostaty je bezpečná stratégia a predstavuje vhodnú alternatívu k aktívnej liečbe (10).

Radikálna prostatektómia. Radikálnou prostatektómiou sa odstraňuje celá prostata spolu so semennými mechúrikmi. Jej súčasťou je odstránenie panvových lymfatických uzlín u pacientov so stredne a vysokorizikovým karcinómom prostaty. Radikálna prostatektómia je indikovaná u pacientov s nízko alebo stredne rizikovým cT1a – T2b, Gleasonovým skóre ≤ 7 a PSA ≤ 20 ng/ml lokalizovaným karcinómom prostaty, s predpokladom prežívania viac ako 10 rokov. V súčasnosti sa potvrdzuje, že radikálna prostatektómia je vhodná aj pre pacientov s lokálne pokročilým vysokorizikovým karcinómom prostaty v štádiu cT3a,b, Gleasonovým skóre 8 – 10 a hodnotou PSA ≥ 20 ng/ml. V kontexte s adjuvantnou multimodálnou liečbou (rádioterapia, hormonálna liečba) je voľbou aj pre vysoko selektívnu skupinu pacientov s lokalizovaným karcinómom prostaty s veľmi vysokým rizikom progresie cT3-T4 N0 alebo akékoľvek T N1. Radikálna prostatektómia sa môže vykonať zo štandardného otvoreného prístupu, laparoskopicky alebo laparoskopicky pomocou robota. Všetky tri typy radikálnej prostatektómie poskytujú rovnaké výsledky onkologické a funkčné týkajúce sa zachovania potencie a kontinencie moču. Nespornými výhodami radikálnej prostatektómie je predovšetkým detailná histopatologická analýza odstránenej prostaty a lymfatických uzlín, ktorá spresní prognózu a identifikuje kandidátov na adjuvantnú liečbu. Nevýhodami sú predovšetkým inkontinencia a porucha sexuálnej funkcie, ktoré môžu znížiť kvalitu života. Inkontinencia moču sa po operácii upravuje u 70 % pacientov do 3 mesiacov, u 82 % až 94 % pacientov sa kontinencia upravuje do 1 roka. U 3 % – 5 % pacientov zostáva signifikantná permanentná inkontinencia moču (11).

Externá rádioterapia. Rádioterapia poskytuje podobné dlhodobé výsledky u pacientov s lokalizovaným ochorením ako radikálna prostatektómia pri zachovaní dobrej kvality života. V súčasnosti sa výhradne používa 3D konformálna rádioterapia (3DCRT). Technika umožňuje presnejšie usmerenie vyšších nádorových dávok a zároveň aj šetrenie rekta a močového mechúra. Novším variantom 3D techniky je rádioterapia s modulovanou intenzitou (IMRT). Tento spôsob rádioterapie ďalej

zvyšuje účinnosť a znižuje toxicitu, preto je možné zvýšiť dávku na 81 Gy a fokálne až na 90 Gy. Dávka 75 – 79 Gy aplikovaná na prostatu je primeraná pre nízkorizikový karcinóm prostaty. Dávka 79 – 80 Gy a viac je vhodná pre pacientov s karcinómom prostaty vysokého rizika. Pri karcinóme prostaty stredného a vysokého rizika je indikovaná rádioterapia v kombinácii s hormonálnou liečbou, pričom pri vysokorizikovom karcinóme prostaty hormonálna liečba neoadjuvantná-konkomitantná a adjuvantná má trvať 3 roky a pri stredne rizikovitom ochorení 4 – 6 mesiacov. Kombinovaná liečba zlepšuje prežívanie pacientov. Výhody externej rádioterapie karcinómu prostaty oproti chirurgickej liečbe zahŕňujú: neinvazívnosť liečby, nižšie riziko erektilnej dysfunkcie. Nevýhody rádioterapie zahŕňujú: iritačné symptómy dolných močových ciest, ťažkosti z radiačnej proktitídy, riziko erektilnej dysfunkcie sa časom zvyšuje, trvanie liečby 6 – 8 týždňov.

Brachyterapia. Ide o radiačnú techniku, pri ktorej sa rádioaktívny zdroj umiestňuje do prostatického tkaniva. Ako zdroj sa najčastejšie používajú izotopy palladium-103 (^{103}Pd) a jodine-125 (^{125}I). Ich polčas rozpadu je 17 – 60 dní a postupne klesajúca radiácia trvá 4 až 10 mesiacov. Permanentná brachyterapia ako monoterapia je najvhodnejšia pre pacientov s nízkorizikovým karcinómom prostaty spĺňajúcim nasledovné kritériá: cT1-T2a N0M0, Gleasonovo skóre ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/ml, objem prostaty je ≤ 50 cm³ a dobré symptómové skóre (IPSS). Nepermanentná transperineálna intersticiálna brachyterapia karcinómu prostaty s vysokými dávkami používa iridium-192 (^{192}Ir). Celková dávka sa podáva v dvoch až štyroch frakciách, pričom radiačný zdroj sa ponecháva v prostate krátky čas. Výsledky liečby brachyterapiou sú porovnateľné s výsledkami dosiahnutými externou rádioterapiou u pacientov s nízkorizikovým karcinómom prostaty. Pacienti s vysokorizikovým karcinómom prostaty nie sú vhodnými kandidátmi na brachyterapiu. Výhodou brachyterapie je krátka hospitalizácia a rýchly návrat do normálnej aktivity. Komplikácie liečby brachyterapiou sa zaznamenávajú v oblasti močového a gastrointestinálneho traktu.

Liečba lokálne pokročilého karcinómu prostaty

Lokálne pokročilý karcinóm prostaty tvoria dve skupiny pacientov: 1. pacienti s doteraz neliečeným karcinómom prostaty prerastajúcim cez kapsulu prostaty (klinické štádium T3 a T4), bez postihnutia lymfatických uzlín a bez metastáz, 2. pacienti s reziduálnym ochorením po lokálnej liečbe (radikálna prostatektómia a rádioterapia), s pozitívnymi chirurgickými okrajmi, inváziou do semenných mechúri-

kov, perzistenciou PSA alebo PSA relapsom. V liečbe pacientov s lokálne pokročilým karcinómom neexistuje štandardná, jednotná liečba. Liečebné možnosti zahŕňujú radikálnu prostatektómiu, rádioterapiu, androgénovú depriváciu a ich kombinácie.

Liečba metastázujúceho karcinómu prostaty

V roku 1941 Huggins a Hodges preukázali úspešnosť liečby metastázujúceho karcinómu prostaty orchiektómiou a estrogénmi a potvrdili tým, že nielen normálne prostatické bunky, ale aj nádorové bunky prostaty sú závislé na androgénoch. Odvtedy androgénová deprivácia (ADT) zostáva základnou liečbou pokročilého a metastázujúceho karcinómu prostaty. ADT odďaľuje progresiu ochorenia, redukuje výskyt závažných komplikácií, ale na prežívanie má iba marginálny vplyv. Účinnosť ADT je však časovo obmedzená na 18 – 24 mesiacov pri diseminovanom ochorení a približne na 36 mesiacov pri lokálne pokročilom ochorení. Karcinóm prostaty potom prestáva byť závislý od androgénov a progreduje. Ochorenie v tomto štádiu sa označuje za kastračne rezistentné.

Metódy hormonálnej liečby

Chirurgická kastrácia a medikamentózna kastrácia. Bilaterálna orchiektómia odstraňuje hlavný zdroj testosterónu. Pokles hladiny testosterónu je veľmi rýchly a tzv. kastračná hladina, ktorou je hodnota < 20 ng/dl, sa dosiahne v priebehu 3 – 12 hodín. Nesporné výhody tejto liečby sú: rýchle zlepšenie symptómov ochorenia, jednoduchosť operačného výkonu, ktorý sa robí v lokálnej anestézii a nízka ekonomická náročnosť. Nevýhodou je ireverzibilita výkonu, psychická trauma, strata libida a potencie, gynekomastia, horúce návaly, strata svalovej hmoty a sily, osteoporóza, únavnosť, metabolický syndróm – porucha glukózovej tolerancie, metabolizmu lipidov, obezita, hypertenzia, arytmie. Najmä pre ireverzibilitu liečby, ale aj pre ďalšie dôvody sa v súčasnosti chirurgická kastrácia používa zriedkavo a je nahradená medikamentóznou kastráciou.

Liečba agonistami LHRH. Hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón (LHRH) sa tvorí v hypotalame a stimuluje sekréciu luteotropného hormónu (LH) a folikuly stimulujúceho hormónu (FSH) v prednej hypofýze. Za fyziologických podmienok sa LHRH uvoľňuje z hypotalamu pulzným spôsobom. Ak sa tento pulzný mechanizmus nahradí trvalou stimuláciou kontinuálnym podávaním LHRH, hypofýza sa vymyká hypotalamickej regulácii. Pri trvalom stimulovaní hypofýzy LHRH agonistami sa v prvých 10 – 14 dňoch síce zvyšuje tvorba testosterónu, ale potom prestáva tvorba LH a aj testosterónu. Hladina testosterónu

klesne na kastročnú úroveň po 3 – 4 týždňoch liečby. Účinnosť liečby LHRH agonistami sa rovná účinnosti liečby orchiektómiou. Vedľajšie účinky liečby sú rovnaké ako po orchiektómii. V Slovenskej republike sú dostupné goserelín, leuprolid, dekapetyl.

Liečba LHRH antagonistami. Princíp liečby spočíva v priamom naviazaní LHRH antagonistu na gonadotropínové receptory v prednej hypofýze s následným zastavením produkcie LH a FSH. Výsledok je bezprostredné zastavenie syntézy testosterónu, rýchle dosiahnutie kastročnej hladiny v priebehu prvého dňa liečby a udržanie hladiny testosterónu na kastročnej úrovni počas celej liečby. LHRH antagonista nespôsobujú iniciálne zvýšenie hladiny testosterónu ako pri použití agonistov. V porovnaní s LHRH agonistami LHRH antagonista zaisťujú signifikantne rýchlejšiu medikamentóznou kastročiu a rýchlejší pokles hladiny PSA. Vedľajšie účinky sú podobné ako po chirurgickej kastrocii. Predstaviteľom LHRH antagonistov je degarelix.

Liečba antiandrogénmi. Antiandrogény kompetitívne inhibujú naviazanie testosterónu na intracelulárne androgénové receptory v prostate. Pri tejto liečbe zostáva hladina testosterónu normálna alebo mierne zvýšená. Preto aj vedľajšie účinky liečby antiandrogénmi sú menej výrazné a pre pacienta prijateľnejšie. Podľa rozdielnej chemickej štruktúry sa antiandrogény klasifikujú na steroidné (cyproterón acetát) a nesteroidné (bikalutamid, flutamid a nilutamid). V selektívnych prípadoch sa môžu použiť ako alternatíva chirurgickej alebo medikamentózne kastrocie. Častejšie sa používajú spolu s LHRH agonistami pri maximálnej androgénovej blokáde.

Maximálna (totálna, kombinovaná) androgénová deprivácia. Jej cieľom je zabrániť pôsobeniu androgénov testikulárneho i nadobličkového pôvodu na nádorové bunky prostaty. V rozsiahlej metaanalýze zahrnujúcej 20 klinických randomizovaných štúdií maximálnej androgénovej deprivácie s nesteroidnými antiandrogénmi u 6 320 pacientov sa preukázalo iba mierne zlepšenie (< 5 %) celkového a špecifického prežívania po 5

rokoch, ale sa spájalo so zvýšeným počtom vedľajších prejavov liečby a so znížením kvality života (12).

Intermitentná androgénová deprivácia.

Spočíva v cyklickom podávaní hormonálnej liečby. Inicialne sa podáva dovtedy, kým hodnota PSA neklesne na preddefinovanú úroveň, ktorou je obvykle hodnota PSA < 4 ng/ml alebo pokles o 80 % z pôvodnej hodnoty. Potom sa aplikácia hormonálnej liečby preruší a začne opäť po vzostupe PSA. V období prerušenia liečby stúpa hladina testosterónu, vedľajšie účinky z jeho nedostatku sa zmierňujú a zlepši sa kvalita života. Výsledky randomizovaných klinických štúdií zaznamenali s intermitentnou androgénovou blokádou podobné výsledky ako s kontinuálnou liečbou, čo sa týka času do progresie ochorenia i celkového prežívania pacientov.

Kastročne rezistentný karcinóm prostaty sa definuje zvýšením hladiny PSA trikrát po sebe pri vyšetreniach v dvojtýždňových intervaloch, pričom aspoň dvakrát sa PSA zvýši o 50 % oproti najnižšej dosiahnutej hodnote PSA počas liečby. Zároveň sa musí potvrdiť kastročná hladina testosterónu. Pri kastročne rezistentnom karcinóme prostaty sa pokračuje v hormonálnej liečbe. Štandardnou chemoterapiou sa stala liečba docetaxelom podávaným raz za 3 týždne v kombinácii s prednizónom (13).

Záver

Karcinóm prostaty patrí medzi najčastejšie zhubné ochorenia u mužov. Jeho incidencia z roka na rok stúpa. Oportunistický skrining asymptomatických, informovaných mužov umožňuje diagnostikovať včasné formy karcinómu prostaty. Pri rozhodovaní o spôsobe liečby je jedným z najdôležitejších kritérií stupeň rizika progresie karcinómu prostaty. Liečebné možnosti sa pohybujú v širokom rozpätí od aktívneho sledovania, chirurgickej liečby, rádioterapie až po hormonálnu liečbu a chemoterapiu. Rozdiely medzi vysokou incidenciou a takmer sa nemeniacou mortalitou naznačujú, že iba malý počet nízkorizikových karcinómov prostaty progreduje počas života do fatálneho ochorenia.

Literatúra

- Ondrusova M, Ondrus D, Karabinos J, Muzik J, Kliment J, Gulis G. Trends in prostate cancer incidence and mortality before and after the introduction of PSA testing in the Slovak and Czech Republic. *Tumori* 2011; 97: 149–155.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320–1328.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1310–1319.
- Philip J, Dutta RS, Ballal M, Foster CS, Javle P. Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? *BJU Int* 2005; 95: 969–971.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909–916.
- Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: Update 1994. *J Urol* 1994; 152: 1358–1368.
- Kliment J, Ondrušová M, Galbavý Š. Karcinóm prostaty. In: Jurga LM: *Klinická a radiačná onkológia*. Osveta Martin 2010: 1034–1061.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on prostate cancer. In: *European Association of Urology Guidelines* 2012; 164 s.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280(11): 969–974.
- Krakowsky Y, Loblaw A, Klotz L. Prostate cancer death of men treated with initial active surveillance: clinical and biochemical characteristics. *J Urol* 2010; 184: 131–135.
- Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009; 55: 1037–1063.
- Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer B, et al. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001; 57: 727–732.
- Mardiak J. Chemoterapia hormonálne refraktérneho karcinómu prostaty. *Onkológia* 2007; 2: 32–36.

prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.

Urologická klinika JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
kliment@jfm.uniba.sk

Libor Zámečník, Petr Macek:

MODERNÍ FARMAKOTERAPIE V UROLOGII

Průvodce ošetřujícího lékaře

Mimořádně aktuální publikace věnovaná šesti hlavním okruhům farmakoterapie v současné urologické praxi 1. Infekce v urologické praxi (cystitida, pyelonefritida, komplikované infekce močových cest, farmakoterapie uroinfekcí v těhotenství a při kojení, uretritida, prostatitida, epididymitida, orchitida, Fournierova gangréna, urosepse) 2. Karcinóm ledviny 3. Karcinóm prostaty 4. Erektílní dysfunkce 5. Androgenní deficit u mužů 6. Moderní farmakoterapie non-neurogenních poruch mikce u mužů. Tak jako u všech titulů edice Farmakoterapie pro praxi jsou těžištěm knihy rady, návody a doporučení pro medikaci v každodenní terénní i nemocniční praxi.

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU i MUDr. Petr Macek, Ph.D., FEBU, patří k předním urologům nejen u nás, ale i v evropském kontextu.

Maxdorf 2012, edice *Farmakoterapie pro praxi*, ISBN 978-80-7345-276-6, 172 s.



Ojednávejte: písomne – Maxdorf, Na Šejdru 247, 142 02 Praha, telefonicky – 004202 4101 1681, e-maliom – knihy@maxdorf.cz

www.maxdorf.cz