

KARCINOM PROSTATY

PROSTATE CANCER

MICHAELA MATOUŠKOVÁ

UROCENTRUM PRAHA

Souhrn

Zhoubné nádory (ZN) prostaty se incidencí v ČR posunuly na 1. místo ve výskytu ZN mužské populace. Karcinom prostaty má zvláštní chování mezi solidními nádory. Převážná část nádorů, alespoň přechodnou dobu, je citlivá vůči hormonální léčbě. Po zavedení nádorových markerů (PSA) do diagnostického procesu dochází postupně k posunu stadií směrem k lokalizovaným formám onemocnění. Lokalizované formy onemocnění jsou potenciálně kurabilní, s pokročilostí lokálního nálezu se možnost vyléčení snižuje, ale i generalizovaná stadia lze na poměrně dlouhou dobu stabilizovat. Cílem léčby hormonálně independentních forem onemocnění je zachování uspokojivé kvality života a u nemocných s nevelkým rozsahem onemocnění i prodloužené přežití.

Klíčová slova: karcinom prostaty, prostatický specifický antigen, časný záchyt, antitumorózní látky hormonální, bisfosfonáty.

Abstract

Malignant prostate tumors rank with its incidence among the most frequent tumors in man in Czech Republic. Adenocarcinoma of the prostate due to its unusual behavior occupy especial position among solid tumors. Large group of these tumors are at least initially sensitive to hormonal therapy. After the introduction of PSA in the diagnostic methods we can gradually see shift of the new cases of prostate cancer to the localised stage. Those are relatively curable. Movement to less localized stage diminishes the chance of recovery, but even the metastatic adenocarcinoma can be stabilised at least for some time. The aim of therapy of hormonal refractory cancer is to maintain good quality of life and in some prolongation of survival.

Key words: prostatic cancer, early diagnosis, prostate-specific antigen, hormonal antineoplastic agents, bisphosphonates.

Zhoubné nádory prostaty na pomyslném žebříčku mužských malignit postoupily na první místo před nádory plic a kolorekta. V Evropě zaznamenáme ročně přibližně 2.6 milionů nových onemocnění a ZN prostaty tak v Evropě představují asi 11 % malignit zjištěných v mužské populaci. Výrazný nárůst počtu nově zachycených onemocnění závisí s uvedením prostatického specifického antigenu (PSA) do klinické praxe. Zavedením PSA testu se prudce zvýšil záchyt časných fází onemocnění. Obvyklým nálezem do doby klinického využití PSA byl karcinom přestupující přes pouzdro prostaty, deformující žlázu, nebo generalizované onemocnění. Biologické chování karcinomu prostaty je odlišné od ostatních solidních tumorů. V autopsiích nacházíme ložiska karcinomu prostaty (CaP) u 60letých mužů až 80 %, u 80letých téměř ve 100 %. Mortalita na CaP je významně nižší, velké procento karcinomů je latentních, nevykazujících maligní aktivitu. Část z těchto karcinomů zjistíme náhodně při operačním řešení infravezikální obstrukce, způsobené benigní hyperplázií prostaty (incidentální karcinom).

Výskyt CaP vzrůstá s věkem, do 40 let je raritní, málo častý je do 50 let a po šedesátce incidence prudce vzrůstá. Hereditární výskyt posouvá incidenci o dekádu níže, tedy od 40 roku a výše. Autozomálně dominantní závislost je dávana do souvislosti se změnou exprese tumor supresorových genů (např. TrKA, PTEN, MXI1, CD44, p53 a další). Při symptomatickém průběhu u otce lze očekávat 3x vyšší riziko u syna, u dvou příbuzných 7x. Dále je výskyt CaP

rasově odlišný. Nejvíce je postižena černošská populace ve Spojených státech, směrem na východ incidence klesá (obr. 1). Ze zevních vlivů se uplatňují dietní návyky a výživa, v kancerogenezi CaP předpokládáme jejich vliv mezi 30 až 40 %. Tím jsou také vysvětlovány velké regionální rozdíly ve výskytu karcinomu žlázy. Asie a Japonsko jsou oblasti s převahou rostlinné stravy, která může hrát významnou roli v prevenci kancerogeneze, ale také ve výskytu jiných chorob (kardiovaskulárních a osteoporózy). Naopak negativní vliv má tzv. západní styl života, kde ve stravě převládají živočišné tuky, bílkoviny, cholesterol a cukry (západní dieta). Přepálené tuky obsahují benzopyreny, které patří mezi kancerogeny.

V chemoprevenci CaP, i když definitivní studie ještě nejsou ukončeny, bývá zmiňován dutasterid, inhibitor obou typů 5 α reduktázy.

Etiopatogeneze

Karcinom prostaty se odlišuje od ostatních solidních nádorů svým pomalým růstem, jeho doubling time je dlouhý. Další odlišností je jeho vnímavost vůči hormonální manipulaci. Základním hormonálním stimulem replikace prostatické buňky je testosteron, tedy androgen produkovaný Leydigovými buňkami varlete. Produkce testosteronu je řízena hypotalamo-hypofyzárně-testikulární osou prostřednictvím LHRH a následně luteotropním hormonem. Na úrovni prostatické buňky je testosteron konvertován 5 α -reduktázou na účinný dihydrotestosteron (DHT). En-

zym 5 α -reduktáza existuje ve dvou izomerech I a II. Ve vysoké koncentraci v prostatě, kůži a tukové tkáni se vyskytuje izomer II. DHT se váže na specifické androgenní receptory a iniciuje kaskádu dějů na jejímž konci dochází k replikaci prostatické buňky.

Histologická skladba epitelu prostaty

Prostatický epitel je tvořen dvěma základními, morfolo- gicky odlišnými typy buněk, a to buňkami bazálními a luminálními. Buňky bazální tvoří bazální vrstvu (basal compartment). Mají vlastnosti kmenových buněk, jsou kubické, mají nízkou až nedetekovatelnou hladinu androgen- ních receptorů a jsou tedy nezávislé na stimulačním vlivu androgenů. Vysoké, cylindrické buňky s exokrinní schop- ností jsou buňky luminální, které tvoří endoluminální vrst- vu (luminal compartment). Přežití a činnost luminálních buněk je závislá na androgenech. Do lumina žlázek pak produkují prostatický specifický antigen (PSA), kyselou prostatickou fosfatázu (PAP) a další látky. Imunohisto- chemicky byly dále detekovány buňky intermediální (pře- chodné formy od bazálních k luminálním buňkám) a buň- ky neuroendokrinní. Neuroendokrinní buňky jsou disperz- ně uloženy v epitelu, vylučují neuropeptidy synaptofyzín a chromogranin A a parakrinně ovlivňují proliferaci sousedních buněk. Diferenciace buněk prostatického epi- telu začíná asymetrickým dělením bazální buňky (Issack a Coffey), kdy vzniká nová kmenová buňka a progenitor, tedy buňka dále vyztvářající. Po několika cyklech se vydi- ferencuje luminální nebo neuroendokrinní buňka, jež po několika dalších cyklech programově zaniká (apoptó- za) [10]. Identifikace a lokalizace jednotlivých buněčných typů byla vysledována specifickým barvením keratinu (K), vyskytujícího v řadě typů K8, K18, K5, K14 a v různých koncentracích. Keratin jako vláknitý protein tvoří součást cytoskeletu buňky. Poměrem mezi apoptózou a proliferací je dána homeostáza buněk prostatického epitelu. Důsled- kem poruchy homeostázy glandulárního epitelu prostatické buňky jsou atrofické změny dvojího typu: plošné (typicky navozené androgenní deprivací), využívané terapeuticky v léčbě CaP a ložiskové (nezávislé na androgenní supresi), nazývané jako proliferativní zánětlivou atrofii (PIA). PIA má shodnou lokalizaci jako proliferativní intraepiteliální neoplázie (PIN), tyto buňky jsou prekurzorem karcinomu. PIN je prekanceróza, pravděpodobně předchází vznik karcinomu o 15 – 20 let. Průkaz přítomnosti moderními biotechnologiemi může v budoucnosti přesunout terapeu- tické zásahy již cílené na PIN.

Mitogenní proces je na základě současných znalostí řízen AR signální cestou a signální transdukční cestou, zvanou fosforylační kaskáda. Rovnovážný stav mezi oběma sig- nálními cestami je nezbytný pro náležitou androgenní od- pověď normální i nádorové epiteliální prostatické buňky. Dnešní představa kaskád v dějů vedoucích k proteosyntéze je následující: Komplex DHT-AR vytvořený v jádře pro- chází konformačními změnami, při kterých je odkryta va- zebná DNA doména se dvěma zinkovými vazebnými mís- ty. Poté dimerizaci vznikají dva stejné DHT-AR komplexy, jež se navzájem na odpovídající sekvenci nukleotidů genomu označovanou jako HRE (hormon responsive element). Na genomu jsou i další sekvence zajišťující vazebnou odpo-

věď na receptory progestagenů a glukokortikoidů a jiné, zprostředkovávající odpověď na receptory estrogenů reti- noidů a vitamínu D3. Na interakci se účastní transkripč- ní faktory (TFs). DHT jako důležitý mitogenní faktor proliferace epitelu však nestimuluje přímo růst bazálních buněk. Stromální buňky mají také AR receptory a po sti- mulaci DHT reagují parakrinní sekrecí GFs. Bazální buň- ka tak odpovídá prostřednictvím specifických receptorů na signály řady peptidových růstových faktorů, jako jsou epidermální růstový faktor (EGF), keratinocytový růstový faktor (KGF) insulin-like growth factors (IGF- I, IGF-II), fibroblastové růstové faktory (FGFs) a transformující růs- tové faktory a a b (TGF-a, TGF-b). Zevní faktory, steroid- ní hormony - androgeny, estrogeny a glukokortikoidy jsou transportovány k cílové buňce, kde ovlivňují produkci a biologickou aktivitu faktorů vnitřních, představovaných faktory regulace růstu. Ty působí různou cestou: parakrin- ní - na jiné sousední buňky, autokrinní - na buňku jejímž jsou produktem a intrakrinní - uvnitř buňky, kde vznikly. Buněčná homeostáza je udržována rovnováhou mezi růst stimulačními faktory (EGF, KGF, IGF I/II a FGF) a pepti- dy indukujícími apoptózu (TGF-b). Avšak účastní se ještě řada dalších regulujících proteinů kódovaných růstovými supresorovými geny jako je např. p53. Mitogenní signály jsou iniciovány růstovými faktory vázajícími se na externí doménu buněčného membránového receptoru. Přes mem- bránové receptory proteinové tyrosinkinázy (TK), jako je např. HER-2/neu, je pak na intracelulární doméně recep- toru spouštěna kaskáda dějů aktivujících protoonkogeny a genovou transkripci. Tak jsou spouštěny geny kódující proteiny Fos, Jun a Myc, jež se přímo účastní na procesu růstu. Tato signální transdukční cesta je také nazývána fos- forylační kaskáda.

Předpokládá se, že AR signální cesta je alespoň na základ- ní úrovni aktivní i při chybění DHT, a to formou nezávis- lou na ligandech. Pak může maximální androgenní bloká- da eliminovat vliv DHT na nádorový růst, ale nedokáže snížit úroveň androgenních receptorů. Bazální buňky se stimulací růstovými faktory (GF) dále dělí. Receptory GF byly detekovány i v neuroendokrinních a intermediálních buňkách zdravé i nádorové tkáně prostaty. Propojením aktivní AR signální cesty s dalšími kaskádami (např. GF) je na molekulární úrovni vysvětlována nádorová progresse androgen independentních linií.

Biologickou variantou CaP, která může progredovat smě- rem neuroendokrinní diferenciace jako karcinoid nebo karcinomy z malých buněk (SCPC). Androgenní ablace u tohoto typu nádoru je neúčinná. SCPC mají agresivní průběh, nízké PSA a rychle metastázuje. Nezřídka bývají chybně diagnostikovány jako málo diferencované adeno- karcinomy. Ačkoliv se jejich výskyt pohybuje mezi 1 – 2 %, příčinou úmrtí na CaP jsou až v 10 %.

Diagnostika CaP

Diagnostika ZN prostaty se opírá o digitální rektální vy- šetření (DRE), stanovení hladiny PSA a popř. transrektál- ní ultrasonografii prostaty.

V roce 1979 byl Wangem detekován prostatický specifický antigen (PSA). Od 80 let 20. století, kdy byl uveden do kli- nické praxe, zaznamenal tento nádorový marker význačné

postavení v urologické onkologii. Marker, který má absolutní postavení při sledování nemocných s karcinomem prostaty, se postupně dostává jako významný pomocník i při diagnostice onemocnění. Problémem je jeho nízká specifika při hladinách PSA v „šedé zóně“, tedy hodnotách 4 - 10 ng/ml.

Prostatický specifický antigen (PSA) je humánní kalikrein 3 (hK3), glykoprotein o molekulové hmotnosti 33kD a aktivitou neutrální serinové proteázy. Fyziologickou funkcí PSA je likvefakce spermatu. V séru je obsažen ve dvou formách volný nebo vázaný na α 1-antichymotrypsin nebo α 2-makroglobulin. Laboratorně prokážeme volný PSA (5 - 10 %) a komplex s α 1-antichymotrypsinem (50 - 90 % stanovitelného PSA). Nejvyšší koncentrace PSA dosahuje v lumen acinů. Do séra přechází po překonání bariéry mezi lumen prostatických buněk a kapilární krví na úrovni bazální membrány. Zvýšení sérové hladiny PSA zjistíme i při benigním onemocnění prostaty, jako je benigní hyperplazie prostaty s velkou převahou žlázové složky, ale i při zánětech prostaty, po urologickém instrumentálním vyšetření, např. cystoskopie. Naopak farmaky, která ovlivňují aktivitu 5 α -reduktázy (dutasterid, finasterid), navodíme uměle snížení hladin PSA až o 50 %, hladina volného PSA (fPSA) se nemění.

Fyziologická hladina PSA nevylučuje možnou přítomnost karcinomu prostaty (tab. 1). Ze zkušeností ze světa i od nás však zavedení PSA do běžné klinické praxe vede k posunu stadií ve prospěch lokalizovaných a lokálně pokročilých forem onemocnění, především u časně diagnostiky CaP.

V časně diagnostice ZN prostaty se uplatní PSA u mužů od 50 let, resp. od 40 let při familiárním výskytu, do zhruba 70 let věku. Ale v diagnostice CaP obecně a dalším rozhodování o léčbě je iniciační hladina PSA (iPSA) stěžejní. Abychom co nejvíce využili možnosti PSA a eliminovali limity metody zavádíme do klinické praxe další ukazatele, jako je závislost PSA na věku (tab. 2), sledování PSAD (density PSA), PSAV (velocity PSA) a při sledování CaP i PSADT, tedy doubling time PSA a vyšetřování specifického PSA (sPSA) u nemocných po radikální chirurgické léčbě.

PSA [ng/ml]	pozitivní prediktivní hodnota pro CaP
0 - 1	2.8 - 5 %
1 - 2.5	10.5 - 14 %
2.5 - 4	22 - 30 %
4 - 10	41 %
> 10	69 %

věk [roky]	PSA [ng/ml]
40 - 49	< 2.5
50 - 59	< 3.5
60 - 69	< 4.5
70 - 79	< 6.5

Před uvedením do klinické praxe je RT-PCR test (polymérazová řetězová reakce s použitím reverzibilní transkriptázy) pro stanovení PSA pozitivních buněk z periferní krve. Dalším markerem, který může zlepšit diagnostiku a rozhodování o event. rebiopsii prostaty je PCA3 test (the Prostate Cancer Gene 3). V odlišení stadií byl mohl v budoucnosti přispět EPCA-2. PSA je ideálním markerem pro sledování léčebné odpovědi a při sledování pacientů, je však zatížen chybou při diagnostice. Jakákoliv hladina PSA však nesmí

být důvodem k vynechání rektálního vyšetření s ověřením palpačního nálezu na prostatě.

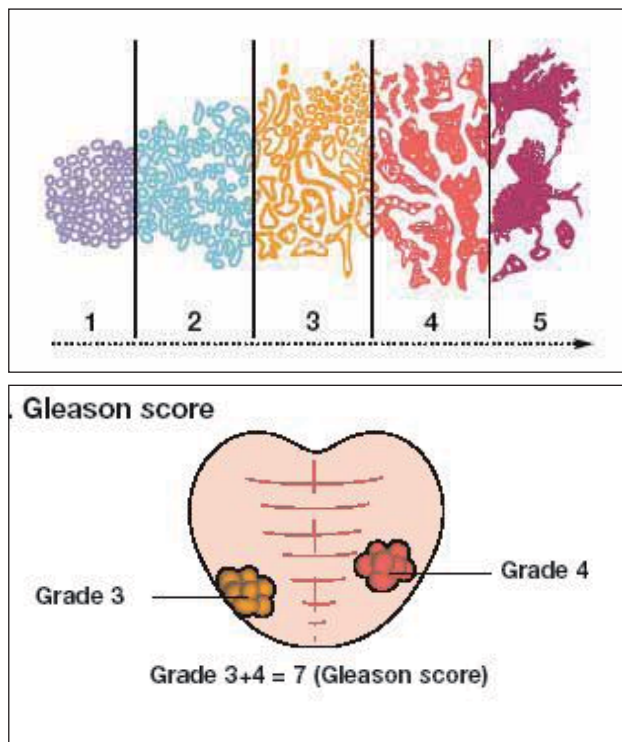
Digitální rektální vyšetření je součástí standardního klinického vyšetření, které může vést k podezření na CaP, ale i tumorů rekta. Výtečnost vyšetření však v rukou praktických lékařů není vysoká. Diskrétní nálezy není schopen odlišit ani specialista. Endovesikální růst prostaty neumožňuje ani hodnocení velikosti žlázy. Pro pokročilý karcinom je charakteristická tuhá až kamenná konzistence žlázy, prostata může být neohraničená, někdy hmatáme jen tuhou hrbolatou plotnu.

Ultrasonografie postupně z velké části nahradila rentgenové vyšetření. Zpřesňuje a zrychluje morfologickou a topografickou diagnostiku. Pro diagnostiku časných forem onemocnění je přínosem použití transrektální sondy o frekvenci 7.5 MHz, tzv. transrektální ultrasonografie (TRUS). Použití TRUS umožňuje posoudit strukturu žlázy, ohraničení od okolních tkání a stav semenných váčků. Asi 70 % karcinomů prostaty je při použití TRUS hypoechogenních, ostatní jsou isoechogenní a vzácně pak hyperechogenní. Ke zpřesnění hodnocení ultrasonografických nálezů používáme vyšetření s hodnocením trojrozměrného obrazu 3D, využití dopplerovského vyšetření s posouzením cévních změn a event. s doplněním kontrastní látky. Hlavním přínosem TRUS je přehledné zobrazení žlázy s přesnějším vedením biopsie v časně diagnostice CaP. Stejně důležité pak je transrektální vyšetření při intersticiální aplikaci zářiče v radioterapii CaP.

Histologické ověření CaP je nezbytné pro stanovení diagnózy. Kromě karcinomů, které náhodně zachytíme při invazivní léčbě benigní hyperplazie prostaty (prostatektomie transvesikální nebo transuretrální), je nejčastější cestou k ověření diagnózy biopsie prostaty. Obvyklou cestou je transrektální přístup, méně pak transperineální. K odběru se používají speciální tru-cut jehly manuálně nebo mechanicky ovládané (biopsy-gun). V časně diagnostice je obvykle prováděna biopsie pod kontrolou endorektální sondy, u pokročilých nálezů je možné postupovat s digitální kontrolou. Především biopsie s použitím biopsy gunu je nepříliš bolestivé vyšetření, obvykle prováděné ambulantně. Standardem je odběr 6 vzorků vějířovitě z periferní zóny (sextantová biopsie). Pro zvýšení výtečnosti bývá přidán i odběr z tranzitorní zóny prostaty. Výtečnost, ale i cenu a množství nežádoucích komplikací, přináší multiplikovaná biopsie s odběrem minimálně 18 vzorků.

Přes pečlivou a mnohostrannou diagnostiku se nedaří vždy prokázat tumor a odhaduje se, že provádíme asi 20% biopsií neindikovaných a asi v 10% přítomný karcinom nezachytíme. Ke staginovým vyšetřením patří kromě iPSA posouzení stavu uzlin, ultrasonografie parenchymových orgánů, nález na rentgenovém snímku plic a scintigrafie skeletu.

Histologická verifikace a klasifikace CaP je zásadní pro terapeutickou rozvahu. K hodnocení histopatologického gradu spíše využíváme hodnocení anaplastických změn 1 - 5 (Gleason grade) v typických dvou vzorcích - Gleason skóre (obr. 1). V hodnocení histopatologických nálezů jsou nyní na většině pracovišť používány výstupy konsenzu patologů, kteří se zabývají uroonkologickou problematikou z roku 2005. Tato koncepce umožňuje vytýpat nejrizikovější skupiny pacientů a individualizovat pro ně časnou a agresivní léčbu.



Obrázek 1: Gleason grade, Gleason score.

Skrínink CaP

Do popředí zájmu se v problematice CaP dostává otázka aktivního vyhledávání onemocnění a plošného skríninku v populaci.

Vysoké procento CaP verifikovaných autopsiemi u mužů nad 65 let (až 80%) svědčí proto, že většina karcinomů je latentních, neagresivních, saprofytických vegetujících ve tkáni prostaty vedle zdravé tkáně. Histologická verifikace karcinomu neumožňuje odhadnout maligní biologický potenciál onemocnění. Je tedy nepochybné, že část karcinomů, léčených radikální prostatektomií nebo ozářením, by pro svého nositele nemusela znamenat žádné ohrožení. Naopak obě léčebné modalitty znamenají výrazný negativní zásah do kvality života nemocných, fyzický i psychický. Absence metodiky ke stanovení agresivity karcinomu je jednou z příčin rozdílných názorů na zavedení skríninku, ale i výběr léčebných metod. Je také na místě otázka, zda lékař má medicínsky, a snad i legislativně, dostatečné oprávnění provést agresivní bioptické vyšetření s možnou diagnózou malignity, jejíž závažnost pro pacienta neumí jednoznačně posoudit, a tudíž i výběr léčby může být neadekvátní (overtreatment). Přes tyto výhrady však nepochybně včasný záchyt karcinomu snížil progresi onemocnění do vyšších stadií a mortalitu. Výsledky skríninkových studií z vyspělých zemí mají zatím nejednotné výstupy.

Léčba CaP

Volba léčebného postupu vychází ze stadia onemocnění, možných rizikových faktorů karcinomu (GS > 7, perineurální šíření, iPSA > 10, resp. 20 ng/ml), předpokládaného

biologického chování nádoru, biologického stavu a preference řádně poučeného pacienta.

Klinické stadium I a II, tedy lokalizovaný karcinom prostaty, nabízí nemocným několik léčebných modalit, od metody pečlivého sledování (watchful waiting), až po kurativní radikální prostatektomii či radikální radioterapii. Volba do značné míry závisí na preferenci poučeného pacienta. Orientačně však platí, že pro nemocné s nízkým nádorovým grade a Gleasonovým skóre ve vyšším věku preferujeme watchful waiting, pro mladší nemocné s dlouhou předpokládanou dobou života bývá metodou volby radikální prostatektomie, pro ostatní radioterapie samostatně či s konkomitantním podáváním hormonální terapie. S přechodem ke III stadiu, kdy nádor přechází přes pouzdro prostaty, přestává být nádor kurabilní a léčba i přes možnou radikální je pouze léčbou paliativní.

Chirurgická léčba

Radikální prostatektomie je kurativním výkonem pro pacienty v dobrém biologickém stavu a minimálně 10letým předpokládaným přežitím. Při operaci je odstraněna prostata se semennými váčky. Nejčastějším operačním přístupem je retropubický (RRP), v necelých 5 % volí chirurg přístup transperineální. Součástí výkonu je pánevní lymfadenektomie v různém rozsahu, některá pracoviště při PSA < 10 ng/ml lymfadenektomii neprovádějí vůbec. Až u 70 % operovaných nacházíme po výkonu erektilní dysfunkci, u necelých 10 % inkontinenci moče. Operačním výkonem významně ovlivníme kvalitu života pacienta, i jeho partnerských vztahů. Tato skutečnost v posledních letech vystupuje do popředí při indikacích k RRP a v literatuře je možné sledovat jistou opatrnost proti letům minulým.

I při radikálních chirurgických výkonech se začínají uplatňovat minimálně invazivní operační techniky, ať už laparoskopické nebo robotické.

Po výkonu bychom měli dosáhnout PSA nadir, který se pohybuje na neměřitelných hodnotách, při sledování PSADT jsou akceptovatelné dlouhodobě hodnoty kolem 0.2 ng/ml. Pooperační vzestup PSA se zdvojením po 18 měsících a déle ukazuje na nádor málo aktivní, zatímco zdvojení do 6 měsíců je nepříznivým signálem recidivy. U těchto pacientů je na místě časná adjuvantní léčba.

U pacientů s pokročilými formami onemocnění a symptomy dolních močových cest je vhodné provedení dezobstrukčního výkonu, nejčastěji transuretrální resekce prostaty.

V rámci hormonální léčby pokročilých onemocnění je chirurgickou léčbou orchiektomie s odstraněním funkční tkáně varlat a následným poklesem testosteronu pod 0.7 nmol/l, tedy chirurgická kastrace. Řadu let byla orchiektomie standardem léčby a zůstává používanou metodou i nadále. Nicméně velká skupina nemocných není psychicky schopna trvalý, mutilující výkon přijmout. Jednoznačnou indikací k chirurgické kastraci je hrozící mišňí léze, dále pak nemocní, kteří nemohou nebo nejsou schopni na léčbě spolupracovat. U ostatních můžeme s přihlédnutím na kvalitu života zvolit jinou endokrinní manipulaci. Avšak i v USA se ozývají hlasy o nákladnosti léčby.

Radiační léčba

Při zevním ozáření konvenční technikou je na žlázu aplikováno 60 – 77 Gy. Technickým problémem radioterapie je cílené zaměření na žlázu a maximální ozáření nádoru při minimální radiační zátěži okolí. Zpřesnění cílového objemu s omezením toxicity pro okolní tkáň dosáhne trojrozměrná konformní radioterapie 3D-CRT. Technicky ještě přesnější je použití IMRT. Dávka na žlázu bez zvýšení toxicity pak dosáhne až 82 Gy. Asi 40 % pacientů po radioterapii je postiženo erektilní dysfunkcí, srovnatelný s chirurgickou léčbou je výskyt inkontinence. U nemocných pak pozorujeme různý stupeň GIT a urogenitální toxicity. Léčebné výsledky měřené hladinou PSA jsou příznivější u 3D-CRT ve srovnání s konvenční radioterapií. U nádorů lokálně pokročilých jsou lepší výsledky konvenční technikou. Nadir PSA po radikální radioterapii je opakovaně diskutován, obvykle bývá udávána hladina < 1.5 ng/ml.

V posledních letech je používána aplikace radioaktivních zrn ^{135}I , ^{103}Pd nebo ^{192}Ir transperineálně do žlázy, tedy brachyterapie. Aplikace může být trvalá (intersticiální brachyterapie) nebo použita jako dočasná v rámci režimu se zevním zářením. Intersticiální brachyterapie není v ČR dostupná, režimy s dočasným zářením jsou na několika pracovištích radiační onkologie aplikovány. Nízká energie fotonů ^{135}I a ^{103}Pd umožňuje vysokou radiační dávku (i přes 140Gy) při relativním ušetření okolních struktur. Jsou však zmiňovány značné vedlejší nežádoucí účinky, jako u radioterapie klasické. Problémem zůstává optimální rozložení zrn ve žláze, což stávající techniky na potřebné úrovni neumožňují. Zrna se mohou po proniknutí do cévních splavů dostat do vzdálených míst (plicní parenchym). Výskyt píštělí mezi okolními tkáněmi se podle zahraničních prací pohybuje kolem 10 %.

Zlepšení přežití u pacientů s pokročilými i lokalizovanými formami CaP navodí konkomitantní režimy se současným podáváním hormonální léčby. Konkomitantní režim radiace a hormonální suprese vychází z předpokladu down stagingu při podání neoadjuvantní endokrinní léčby s redukcí ozařovaného objemu a zlepšením citlivosti buněk k radiaci. Navíc pak může eradikovat mikrometastázy při dalším adjuvantním podávání. Obvykle je podávána pacientům s vyšším rizikem a u pacientů s lokálně pokročilým nádorem T3, T4. U pacientů se středně rizikovými karcinomy je hormonální léčba aplikována po dobu 6 - 9 měsíců, u pacientů s vysokým rizikem je léčba 3letá a delší. Pacientům s generalizovaným onemocněním a algickým syndromem přináší úlevu paliativní radioterapie cílená na postižená bolestivá místa.

Hormonální léčba

Hormonální léčba je základní léčebnou modalitou pro nemocné s pokročilým a generalizovaným onemocněním. Jejím principem je blokování nebo eliminace androgenů. Zablokování androgenních signálů navozuje apoptózu androgen dependentních buněk. Vliv kastrace na disseminované onemocnění popsali Huggins a Hodges [2] ve 40 letech minulého století. Jejich objev znamenal začátek hormonální léčby a byl oceněn Nobelovou cenou. Více než 80 % CaP je v době diagnózy vnímavých vůči hormonální manipulaci. U generalizovaného onemocnění

se trvání léčebné odpovědi pohybuje mezi 12 - 18 měsíci, průměrné přežití relapsu onemocnění má medián 6 - 12 měsíců.

Hormonální suprese navodíme chirurgicky (orchiektomie) nebo farmakologicky podáním LHRH analog, LHRH antagonistů, antiandrogeny nebo estrogeny. LHRH antagonisté a estrogeny nejsou u nás k dispozici.

S chirurgickou kastrací jsou efektem srovnatelná LHRH analoga. Roku 1971 byly chemicky syntetizovány Andrew Schellym. Podání LHRH analogu navodí reverzibilní medikamentózní kastraci. Mechanismus účinku je dán „down regulací“ po předchozí hyperstimulaci hypofýzy. Důsledkem je pokles produkce LH a testosteronu. Iničiální vzestup hladin LH a testosteronu trvá 1 - 3 týdny, ke kastracím hodnotám klesá 2- 4 týdny. Podání v monoterapii nemocným s generalizovaným onemocněním se vzestupem hladin testosteronu dochází k „flare up“ fenomenu se zhoršením klinických obtíží a vzestupem markerů. K prevenci návalů u těchto nemocných bývá v úvodu přidáván antiandrogen. K dispozici jsou přípravky: goserelin (Zoladex 3.6 a 10.8 mg), leuprorelin, buserelin a triptorelin. Nově byl připraven LHRH analog II. generace – leuprorelin Eligard®. Jednotlivé přípravky s různou mírou dosahují kastracích hodnot PSA a udržují je bezpečně v určeném rozmezí po dobu stanovenou výrobcem. Optimální hladina testosteronu navozená LHRH analogy je nižší než 0.7 nmol/l, po vysazení analog se hladina zvolna zvyšuje. V průběhu léčby LHRH analogy může docházet k tzv. miniflare up fenomenu (tzn. kolísání hladin testosteronu v závislosti na aplikaci farmaka).

Kompetitivní vazbou k androgenním receptorům se na úrovni prostatické buňky vážou antiandrogeny. Rozlišujeme dva typy antiandrogenů, a to steroidní, jejichž jediným zástupcem je cyproteronacetát (CPA) a nesteroidní, tzv. čisté. Cyproteronacetát (Androcur) působí na prostatickou tkáň inhibicí vazby 5α -dihydrotestosteronu na jeho cytosolový receptor. Působí dvojím mechanismem účinku. Antigonadotropní efekt inhibicí LH a antiandrogenní efekt blokováním aktivity C21-19 desmolázy umožňují bezpečné podávání v monoterapii při HD (high dose) podávání 300 mg denně, nebo u kombinované terapie v rámci maximální androgenní blokády spolu s LHRH analogy nebo orchiektomií. Terapeuticky využíváme i schopnost tlumit návaly horka při léčbě LHRH analogy nebo po OE. K čistým antiandrogenům patří flutamid (Flucinom a generické přípravky), bicalutamid (Casodex), nilutamid (Anandron). Rozdíly v endokrinním profilu steroidních a nesteroidní antiandrogenů ukazuje tab. 3. Nepříjemnou gynekomastii, která provází nesteroidní antiandrogeny lze příznivě ovlivnit radiací mléčných žláz před zahájením léčby nebo podáváním tamoxifenu nebo jiných inhibitorů aromatázy. Změny v sexuální životě bývají pro část nemocných významně nepříznivým vedlejším efektem hormonální suprese. Výhodou monoterapie antiandrogeny je zachování potence a libida. V sexuální oblasti není významných rozdílů mezi použitím steroidních či nesteroidních antiandrogenů.

Další výhodou monoterapie antiandrogeny je předcházení symptomů z nedostatku antiandrogenů, jako je osteoporóza, anémie, obezita, deprese, poruchy kognitivních funkcí, svalová dystrofie, změny v profilu lipidů, gynekomastie

a další. Otázkou je zachování onkologické bezpečnosti léčby při podání čistých antiandrogenů. S výjimkou režimu biocalutamid 150 se zářením není žádný benefit pro přežití.

Tab. 3 Endokrinní profil antiandrogenů		
	steroidní	nesteroidní
LH	↓	↑
testosteron	↓	↑
DHT	↓	↑
estradiol	↓	↑
Leydigovy buňky	atrofie	hypertrofie
prostata	atrofie	atrofie
gynekomastie	-	+

Zvýšení počtu nežádoucích účinků a zvýšení nákladů na léčbu přináší maximální androgenní blokáda (MAB). Jejím principem je blokování testikulárních i nadledvinových androgenů. První metaanalýza 5710 pacientů publikovaná v Lancetu (1995) dokládá, že přínos MAB je pro pouhých 3.6 % pacientů, pozdější práce tyto závěry potvrzují. MAB není vhodnou léčbou první volby u pacientů s CaP, ve II. linii pak prolonguje odpověď k hormonální léčbě o průměrně 6 měsíců. Fenomen vysazení antiandrogenu byl popsán při čistých antiandrogenech podávaných v MAB. Spočívá v klinickém i laboratorním zlepšení po vysazení antiandrogenu s průměrným trváním 5 měsíců.

Dalším možným režimem hormonální léčby je intermitentní androgenní suprese. Principem je přerušování kontinuální suprese androgenů s cílem zabránit vzniku a selekci androgen independentních klonů buněk. Prostředí dlouhodobě chudé na androgeny navozuje apoptózu diferencovaných nádorových buněk a hypersenzitivitu AR. Neovlivněny jsou buňky intermediální a neuroendokrinní, které expandují v androgen independentní populaci. Adaptací nádorových kmenových buněk dochází k selekci androgen nezávislých buněk. Doplnění androgenů po cyklu apoptotické regrese vede k regeneraci diferencovaných nádorových buněk se schopností nové hormonální odpovědi. V léčbě je možno využít jak LHRH analogy, tak i LH antiandrogeny. Cykly je možno opakovat několikrát po sobě, medián trvání prvního cyklu je 18 měsíců, další cykly se zkracují, při neúspěchu je možno konvertovat podávání na kontinuální. Indikací k léčbě jsou lokálně pokročilá onemocnění nebo generalizace do 4 kostních ložisek, selhání po radikální léčbě, konkomitantní režimy se zářením.

Inhibitory 5 α reduktázy snižují hladinu DHT. V současné době jsou součástí tzv. minimální androgenní blokády, kdy finasterid podáváme současně s antiandrogeny, obvykle flutamidem. Předpokládaným efektem je menší množství DHT, které je blokováno antiandrogenem. V zahraničí bývá režim používán při delším waiting listu před radikální chirurgickou léčbou.

Mezi odbornou veřejností je stále nedorozuměním problémem, kdy zahájit hormonální léčbu, tedy zda časně, ihned po diagnóze, nebo jako odloženou při klinických obtížích pacienta. Existují četné argumenty pro obě eventuality, pro časnou léčbu existují snad pádnější. Nepochybně však rozhoduje i volba poučeného pacienta.

Selhání II. linie hormonální léčby je podle současného pohledu indikací k aplikaci chemoterapie. I zde je však nezbytné zvažovat, co pacientovi a v jakém stavu pacientovi přinese [3].

Lokalizovaný karcinom prostaty T1-2 N0 M0

Neoadjuvantní léčba před radikální chirurgickou léčbou nespĺnila očekávání snížení počtu biochemických relapsů. V současné době je podávána omezeně.

Adjuvantní hormonální terapie, zahájená časně po chirurgické léčbě má za cíl eliminaci reziduální nemoci, jak místní, tak i mikrometastáz. Časná léčba LHRH analogem goserelinem nebo orchiektomií vede ke zlepšení bezpříznakového i celkového přežití. V rámci projektu EPC (Early prostate cancer) jsou referována stále nová data při podávání bicalutamidu 150, ke zlepšení přežití podávání přípravku nevede. Indikací k časně adjuvantní léčbě jsou rizikové faktory progresu – pT3, Gleasonovo skóre > 7, PSA > 10 ng/ml, časný doubling time PSA, event. výskyt perineurálního šíření a další.

Nejčastější indikací k zahájení hormonální léčby po radikální chirurgické léčbě je biochemické selhání – vzestup PSA. Biochemický relaps je podle současných názorů již hodnocen jako generalizované onemocnění. Při desetiletém sledování po RAPE jej prokážeme mezi 25 – 40 % mužů. Medián do rozvoje metastáz u této skupiny dosahuje 8 let, do dalších 5 let pacient umírá. Pokud zahájíme hormonální supresi časně po biochemickém relapsu, pacienti dobře odpovídají na léčbu a významně až o 10 – 15 let prodlužujeme jejich život [9].

Radiační léčba spolu s hormonální supesí je u lokalizovaných nádorů vyhrazena pro nemocné s rizikovými faktory PSA > 10, GS > 7, event. extraprostatickým šířením. Proti monoterapii zářením zlepšuje pětileté přežití ze 78 na 88 % [1, 7, 4].

Hormonálně independentní karcinom prostaty.

Přirozenou progresí onemocnění od lokalizovaného stadia přes stadium lokálně pokročilé a generalizované dochází k rozvoji hormonálně independentního karcinomu prostaty (HICaP). Pro HICaP charakteristické kontinuální zvyšování prostatického specifického antigenu (PSA) při kastročních hladinách testosteronu a adekvátní androgenní supresi. Medián přežití mužů s HICaP dosahuje 12 měsíců.

V klinickém obraze dominují algický syndrom při kostním postižení, anemie a zhoršený performance status. Skeletové komplikace při kostním postižení – patologické zlomeniny, komprese míšní a myelosuprese – významně ovlivní kvalitu života nemocných. Kostní postižení není plošně měřitelné, ostatní metastatické léze (lymfatické uzliny, parenchymové orgány, měkké tkáně a další) hodnotíme dvojdimenzionálním měřením. Předpokládaná doba přežití závisí na rozsahu postižení a symptomech onemocnění (tab. 4).

Tab. 4 Předpokládané přežití pacientů s HICaP	
charakteristika onemocnění pacienta	předpokládané přežití [týdny]
pouze vzestup PSA, bez měřitelného onemocnění	52
↑ PSA, malý objem metastatického postižení, asymptomatický	41 – 52
↑ PSA, velký objem metastatického postižení, asymptomatický	10 – 28
↑ PSA, malý objem metastatického postižení, symptomatický	32 – 41
↑ PSA, velký objem metastatického postižení, symptomatický	10 – 28

Indikátorem léčebné odpovědi pro všechna stadia onemocnění je hladina prostatického specifického antigenu. Účinnost cytotoxické léčby dokládá pokles PSA, jako efektivní

je stanovena hranice poklesu o 50, resp. 75 %. Doubling time PSA při cytotoxické léčbě je pomocným ukazatelem ovlivnění stabilizace onemocnění. Pokles PSA o méně než 50 % a časná progresse PSA (krátký doubling time) jsou nepříznivými faktory.

Pacienti jsou léčeni multimodální léčbou, která závisí na jejich klinickém stavu, její součástí je léčba cytotoxická.

Chemoterapie

Z historického pohledu byla chemoterapie hodnocena jako neúčinná. Jednotlivá cytostatika nedosahovala odpovědi více než ve 30 %. Zlomem v pohledu na chemoterapii CaP byla koncem 90let kombinace mitoxantronu s prednisone. Jako první z cytotoxických režimů vedla ke snížení bolesti a mírnému prodloužení přežití [11]. Významným pro další postup bylo zjištění nadměrné exprese bcl-2 až u 65 % hormonálně independentních karcinomů. Další studie byly zaměřeny na proteiny regulující apoptózu, jako cílová místa léčby HICaP. Estramustin (inhibice mikrotubulů) a taxany (tlumí expresi bcl-2) [6] mají vysokou účinnost u hormonálně independentního karcinomu prostaty. Oproti monoterapii docetaxelem dosahuje kombinovaná léčba estramustinfostát (EMP) s docetaxelem vyšší odpovědi, avšak s nárůstem množství nežádoucích účinků, jako nevolnost, zvracení, metabolický rozvrat a tromboembolických komplikací, neovlivnitelných antikoagulační profylaxí. Režim docetaxelu s EMP vedl k signifikantnímu prodloužení přežití, prodloužení doby do progresse a zlepšení odpovědi, jak biochemické, tak i objektivní. Studie TAX 327 s 1006 pacienty má závěry obdobné [12]. Třítýdenní aplikace docetaxelu 75 mg/m² vychází jako optimální.

Recentní studie jsou zaměřeny na časnou adjuvantní léčbu pacientů s rizikovými faktory při radikální léčbě. RTOG-9902 porovnává hormonální léčbu s chemohormonální terapií (EMP, paclitaxel a etoposid) po zevní radiaci [5]. Vysoce rizikové pacienty po radikální prostatektomii sleduje ve dvou ramenech studie SWOG 9921, a to goserelin s bicalutamidem proti goserelinu s mitoxantronem. Studie AUO randomizuje rizikové pacienty po radikální prostatektomii do tří ramen se sledováním po dobu tří let. Srovnává hormonální léčbu v monoterapii a spolu s ibadronátem, posledním ramenem je hormonální léčba, ibadronát plus docetaxel.

Léčba kostního postižení při CaP

Cílovou tkání pro metastázy zhoubných nádorových onemocnění s rozdílnou prevalencí pro různé typy nádorů je skelet. Nejčastěji bývá postižena bohatě vaskularizovaná tkáň (především obratle, proximální části dlouhých kostí a lbi). Dalšími faktory kromě vaskularizace podílející se na vzniku kostního postižení jsou i mechanismy chemotaxe a speciální mikroprostředí („seed and soil“). Oba hormonálně dependentní karcinomy (tedy ZN prsu a prostaty) mají vysokou prevalenci, která se pohybuje mezi 35 – 85 %. CaP je nejčastěji zdrojem osteoblastických metastáz, popř. metastáz smíšeného typu, pouze v několika procentech nacházíme osteolytické léze.

Přítomnost kostních metastáz provází algický syndrom s možnými skeletovými komplikacemi (komprese míchy, patologické zlomeniny), hyperkalcémie a myelosuprese

při karcinomatóze dřeně. Počet kostních lézí při CaP koreluje s dobou přežití, menší počet metastáz < 4.6 dosahuje signifikantně lepšího přežití, naopak patologická zlomenina je spojena s přežitím významně kratším.

Léčba kostního postižení u karcinomu prostaty je nejčastěji farmakologická, jen méně často intervenční. Kromě hormonální manipulace se v léčbě algického syndromu při kostní generalizaci uplatní aplikace radioizotopů (samarium, stroncium) a aplikace bisfosfonátů, obvykle v kombinaci s vitaminem D a kalcielem.

Z hlediska snížení počtu kostních komplikací musí být léčba dlouhodobá, musí se pohybovat v řádu měsíců až let. Proto je smysluplné nasazovat terapii bisfosfonáty nemocným s předpokládaným dlouhým přežitím. Tato logická nutnost z pohledu redukce kostních komplikací neplatí tehdy, pokud nasazujeme bisfosfonáty s předpokladem analgetické léčby a léčby hyperkalcémie. Pro léčbu kostního postižení v souvislosti s CaP je doporučeno podávání zoledronátu.

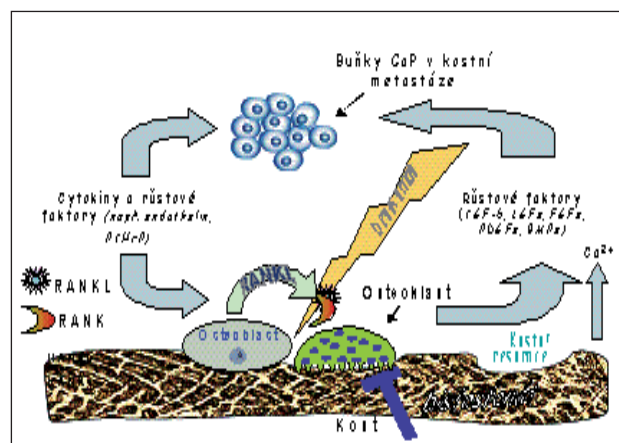
Saad [8] prokázal významný vliv zoledronátu u 643 nemocných s HICaP na snížení rizika rozvoje kostních komplikací o 36 %, snížení rizika II. komplikace o 40 % a prodloužení střední doby do výskytu kostní komplikace o > 5 měsíců. Analgetický efekt ve srovnání s placebem byl statisticky významný.

Indikace k nasazení terapie bisfosfonáty nemocným s karcinomem prostaty uvádí tab. 5.

Tab. 5 Indikace k terapii bisfosfonáty u nemocných s CaP

scan skeletu negativní, hormonálně dependentní	NE
scan skeletu negativní, HICaP	možné*
scan skeletu pozitivní, hormonálně dependentní	možné*
scan skeletu pozitivní, HICaP	ANO

*omezení „P“ podle platné lékové vyhlášky



Obrázek 3: Bisfosfonáty v léčbě kostního postižení

Závěr

Časná stadia onemocnění mohou být příznivě ovlivněna různými modalitami, od sledování po kurativní radioterapii nebo chirurgickou léčbu. Pokročilá onemocnění nelze již vyléčit, ale systémová léčba může dlouhodobě onemocnění stabilizovat bez výrazného ovlivnění kvality života. Moderní trendy endokrinní léčby se soustředí na adjuvantní a konkomitantní režimy u pacientů s rizikovými faktory při radikální terapii lokalizovaných forem hormonálně dependentního karcinomu prostaty. Zařazení chemoterapie do armamentária léčby CaP na přelomu tisíciletí bylo

významným předělem. I nadále recentní klinické studie hledají možnosti chemoterapie u rizikových nemocných v časně adjuvanci. V neposlední řadě možnost ovlivnění kostních metastáz a oddálení rozvoje jejich komplikací

bisfosfonáty rozšiřuje možnosti péče o nemocné s pokročilým karcinomem prostaty. Cílem léčby pacientů s karcinomem prostaty je zachování uspokojivé kvality života, limitujícím faktorem zůstane cena této léčby.

Literatura

1. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubios JB, Mirimanoff RO: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002, 360, s. 103 – 108.
2. Huggins C, Hodges CV: The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941, 1, s. 293 – 297
3. Matoušková M, Fínek J: Management sledování a terapie hormonálně independentního karcinomu prostaty. *Edukační sborník BOD*, 2005, s. 213 – 4
4. Matoušková M, Hanuš M, Dušek P, Malinová B, Kindlová E: Concomitant regime of hormonal suppression and actinotherapy, an alternative therapeutic modality of prostate cancer. *The Aging Male*, 2004, 7, s. 95
5. Millikan RE, Brown M, Moomey B, Logothetis CJ: Preliminary results of a phase III trial of hormonal therapy vs. chemohormonal therapy as initial treatment for non-localized prostate cancer. *J. Urol.*, 2004, 171, s. 384 (1459).
6. Petrylac DP: Future directions in the treatment of androgen-independent prostate cancer. *Urology*, 65, 2005, suppl 6a, s. 8 – 12
7. Pilepich MV, Vinter, K., John, M.J. et al: Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio., Phys.*, 2001, 50, s. 1243 – 1252
8. Saad F, Schulman, C.C.: Role of bisphosphonates in prostate cancer. *Eur Urol*, 2004, 45, s. 26 – 34.
9. See WA: Adjuvant hormone therapy after radiation or surgery for localized and locally advanced prostate cancer. *Curr. Treat. Options Oncol*, 2003, 4, s. 351 – 62
10. Schalken JA: Apoptosis in the human prostate. *Drugs of today*, 2001, Suppl., 37, s. 23 – 26
11. Tannock IF, de Witt, R., Berry, W.R. et al: Docetaxel plus prednisone or Mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 1502 -1512
12. de Wit R.: Shifting paradigms in prostate cancer; docetaxel plus low-dose prednisone – finally an effective chemotherapy. *Eur. J. Cancer*, 2005, 41, 502 - 507

Korespondenční adresa:
Michaela Matoušková
Urocentrum Praha
Karlovo náměstí 3
120 00 Praha 2

Došlo / Submitted: 6. 10. 2008
Přijato / Accepted: 6. 10. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.