

# Zhoubné nádory prostaty

## Definice

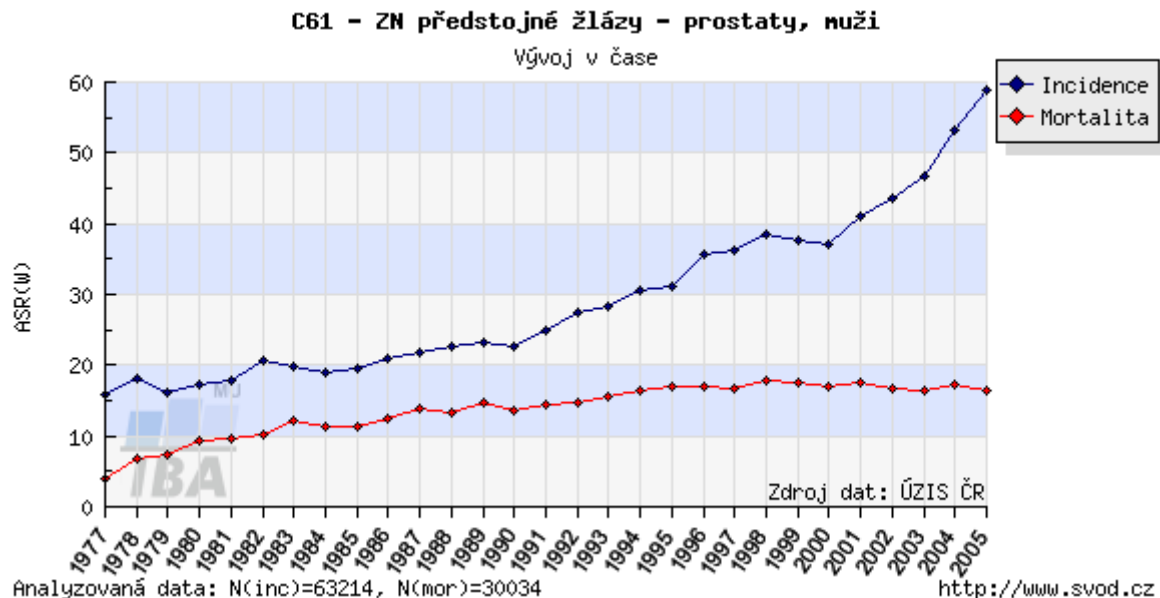
Zhoubné nádory prostaty jsou druhou nejčastější maligním onemocněním mužské populace a představují přibližně 16 % všech zhoubných nádorů mužů starších 50 let. Předpokládáme však, že počet diagnostikovaných nádorů nevystihuje skutečnou incidenci. V autopsiích mužů nad 50 let zachytíme karcinomatózní buňky ve více než 40 %, u 80 letých až ve 100 %, ale u velké části z nich se během života nemanifestuje (latentní karcinom).

Histopatologicky ve více než 95 % prokážeme adenokarcinom, který vychází z luminálních buněk prostatických acinů (acinózní, kribriformní, solidní). Nádory z buněk neuroendokrinních jsou primárně hormonálně rezistentní. Ostatní varianty (dlaždicobuněčný, intraduktální, endometroidní, malobuněčný), mezenchymové nádory a lymfomy jsou vzácné, obvykle hormonálně refrakterní.

## Epidemiologická data

Nádory prostaty mají významnou rasovou, geografickou a věkovou distribuci. Nejvyšší incidence dosahuje karcinomu prostaty (CaP) u černošské populace v USA, kde u bílé rasy je přibližně poloviční, nejnižší na Dálném východě. Do 40 let věku se vyskytuje CaP raritně, do 50 let vzácně, u starších incidence významně narůstá.

Nárůst incidence můžeme vysledovat z údajů ÚZIS<sup>1</sup>. Mortalita na karcinom prostaty je mezi onkologickými onemocněními na třetím místě a nesleduje progresi incidence.



Věkově standardizovaná incidence a úmrtnost podle evropského standardu na 100 000 obyvatel

CAP byl v roce 2005 nejčastěji diagnostikovaným karcinomem (vyjma karcinomu kůže) a přesáhl počet hlášených nálezů kolorektálního karcinomu (incidence 97.1/100000 mužů v ČR). Vyšší výskyt CAP je vysvětlován stárnutím populace a zlepšenou diagnostikou.

Úmrtnost na CAP naopak stoupá jen mírně a v roce 2005 dokonce zaznamenala pokles. Tato fakta (nejen u nás) vedou k analýzám indikací používaných léčebných postupů.

Významným rizikovým faktorem jsou genetické vlivy. Familiární výskyt zvyšuje 3x riziko při jednom postiženém, resp. 5 a 11x u dvou a více postižených. Hereditární závislost je autozomálně dominantní a CaP zde diagnostikujeme v nižších věkových skupinách. Vedle genetických predispozic se významně uplatňují výživa a dietetické návyky, jejich vlivu je připisován podíl 30 – 40 % na vzniku karcinomu prostaty.

### Histopatologie a patofyziologie

Normální humánní prostatický epitel tvoří tři fenotypicky odlišné populace buněk (kompartmenty). Buňky luminální, bazální a neuroendokrinní. Dále je prokazována nehomogenní populace buněk intermediálních. Všechny tyto linie procházejí z buněk prostatických kmenových<sup>2</sup>.

Etiopatogeneze není známa. Adenokarcinom prostaty je hormonálně dependentní nádor, jednotlivé kompartmenty epitelu se liší vnímavostí vůči androgenům. Základním hormonálním stimulem replikace prostatické buňky je testosteron (T), resp. výrazně účinnější dihydrotestosteron (DHT), který vzniká konverzí testosteronu enzymem 5 $\alpha$  reduktázou (ve více než 90%). T je produkován Leydigovými buňkami varlete. Produkci T zpětnovazebně ovlivňuje osa hypotalamus- hypofýza-varle. DHT se na povrchu prostatické buňky váže na androgenní receptory (AR), je transportován do buňky a iniciuje kaskádu dějů, jejichž výsledkem je proteosyntéza a replikace buňky. DHT jako důležitý mitogenní faktor proliferace epitelu však nestimuluje přímo růst bazálních buněk. Stromální buňky mají také AR receptory a po stimulaci DHT reagují parakrinní sekrecí GF (růstových faktorů). Buněčná homeostáza je udržována rovnováhou mezi růst stimulaujícími faktory a peptidy indukujícími apoptózu, účastní se jí ještě řada dalších regulujících proteinů kódovaných růstovými supresorovými geny jako je např. p53. Charakteristickým znakem luminálních buněk prostaty je produkce prostatického specifického antigenu (PSA). Sérové koncentrace PSA korelují s objemem žlázy a do značné míry i s rozsahem nádoru.

35-40 % nádorů primárně klasifikovaných jako lokálně ohraničené (T2) bývá co do rozsahu podhodnocena<sup>3,4</sup>. Nejčastěji nacházíme metastázy ve skeletu tj. obratle, proximální konce dlouhých kostí, pánev a kalva. Ve více než 80 % vytváří karcinom prostaty osteoblastické metastázy. Vzácné jsou metastázy do měkkých tkání.

### Histopatologická klasifikace

V systému pTNM se rozlišují 4 stupně buněčné anaplázie (diferenciace) podle Mostoffiho, ale v praxi využíváme Gleasonův systém, který dělí nádory podle stupně anaplázie (diferenciace) do 5 kategorií. Přesnější a běžně používané je Gleasonovo skóre (GS). GS tvoří součet dvou nejvíce zastoupených stupňů diferenciace. Skóre může tedy být 2 až 10. GS > 7 je považováno za rizikové a je spojováno se špatnou prognózou.

### Klinický obraz

V počátku onemocnění je pacient zcela asymptomatický, někdy se onemocnění projeví až vzdálenými metastázami. Lokální či lokoregionální příznaky jsou známkou pokročilého onemocnění.

Lokoregionální příznaky (doprovázejí obvykle lokálně pokročilý nádor):

- ◆ mikční příznaky (jímací i vypuzovací)
- ◆ makroskopická či mikroskopická hematurie, hemosperma
- ◆ erektilní dysfunkce
- ◆ priapismus

Celkové příznaky (mohou doprovázet generalizované onemocnění, ale být i součástí paraneoplastických syndromů):

- ◆ algický syndrom při skeletových metastázách
- ◆ patologické zlomeniny
- ◆ anemie při myelosupresi při skeletových metastázách
- ◆ únava, nechutenství, úbytek hmotnosti, febrilní stavy, kachexie
- ◆ hyperkalcemie při skeletových metastázách
- ◆ ileózní stavy
- ◆ diseminovaná intravaskulární koagulace

### Diagnostický postup

Indikace ke stanovení diagnózy by měly být v souladu s kvalitou života nemocných a očekávaným přežitím. Výběr diagnostických metod má odpovídat našim možnostem následného léčebného ovlivnění průběhu nádorového onemocnění.

Bez bioptického průkazu není možné pacienta léčit.

1. Celkové fyzikální vyšetření
2. Vyšetření per rektum (DRE-DRV) - u malých karcinomů není průkazné (nádor může být palpačně hmatný od velikosti 0,2 ml), u pokročilých nádorů hodnotíme rozsah postižení podle změn konzistence žlázy, jejího ohraničení, hladkosti povrchu, pohyblivosti vůči okolí.
3. Stanovení PSA, v intervalu hodnot 3.5 - 20 ng/ml doplnění hodnot free PSA (poměr f/t PSA), pro upřesnění diagnostiky můžeme navíc posoudit denzitu PSA (poměr hmotnosti žlázy a hodnoty PSA). Velký význam je v poslední době přisuzován sledování kinetiky sérových hladin PSA (PSA velocita a PSA doubling time). Dnes víme, že neexistuje žádná dolní hranice PSA, která by přítomnost karcinomu vylučovala. Karcinom je přítomen asi v 15% při rozmezí PSA 0 -3.5ng/ml<sup>5</sup>. Horní referenční mez PSA vzrůstá s věkem (je ji třeba korelovat s hodnotou obvyklou pro danou věkovou skupinu)
4. USG transabdominální poskytne orientaci o velikosti prostaty, evakuaci měchýře, stavu vývodných cest a ledvin, eventuálně meta do jater. Pro vlastní hodnocení CaP není dostatečně validní.
5. Ultrasonografie transrektální (TRUS)
  - ◆ umožňuje posoudit strukturu žlázy, spolehlivá diferenciaci karcinomu od benigní tkáně bez bioptického ověření však není možná
  - ◆ usnadňuje cílený odběr tkáně k histopatologickému vyšetření

- ◆ je pomocným prostředkem ke stanovení klinické T kategorie (extraprostatické šíření, infiltrace semenných váčků)
6. Biopsie prostaty je nezbytná ke stanovení diagnózy. Provádíme ji transrektálně pod sonografickou kontrolou. Neexistuje zatím jednoznačně akceptovaný počet i lokalizace bioptických vzorků. Doporučován je obvykle odběr 10 - 12 vzorků lokalizovaných více laterálně. Biopsii je vhodné provádět v antibiotické cloně. Pacientovi můžeme nabídnout lokální infiltrační anestezii k snížení bolestivého vjemu.
  7. Rebiopsie indikujeme v odstupu 3 - 6 měsíců, volíme jiné schéma odběru vzorků, přidáváme odběr biopsie z periferie žlázy a tranzitorní zóny. Indikace k rebiopsii jsou dány hodnotami a kinetikou PSA, suspekci při DRE, respektive nálezem v histologii z primární biopsie (nález high grade PIN).
  8. CT malé pánve nezpřesňuje diagnózu, vyšetření však provádíme před plánováním radioterapie. Stejně tak MRI nevede ke zpřesnění diagnózy, ale může mít význam pro posouzení rozsahu primárního nádoru a pro plánování radioterapie. K definitivnímu posouzení stavu pánevních uzlin přispěje pouze pánevní lymfadenektomie.
  9. Scintigrafii skeletu, případně v kombinaci s radiodiagnostickými metodami, slouží k detekci skeletových metastáz.
  10. CT mozku, případně jiných orgánů, indikujeme obvykle pouze v případě klinického podezření na metastázy v příslušné oblasti

Shrnutí nálezů diagnostických vyšetření vyjadřujeme symbolikou TNM klasifikace. Stanovení rozsahu nádorového postižení a stupně buněčné diference jsou základní informace pro výběr léčebné metody.

#### Prognostické faktory, indikace léčby

Rozhodnutí o způsobu léčby je souhrnem více faktorů. Vychází z pravděpodobné délky života (je dána věkem pacienta a jeho zdravotním stavem), z predikce biologické agresivity karcinomu.

Biologickou agresivitu karcinomu odhadujeme z hodnot a hlavně kinetiky PSA, z rozsahu onemocnění (klinická klasifikace TNM), z přítomnosti buněčné anaplázie a z hodnot Gleasonova skóre. Použití lze nomogramů uvažujících vliv jednotlivých faktorů (Partinovy, Kattanovy, Hanovy nomogramy a další).

Návrh léčby je výsledkem zvážení všech dat, určující je souhlas poučeného pacienta. Lékař může svým vysvětlením postoj pacienta podstatně ovlivnit. Souhlas informovaného pacienta ovšem z lékaře nesnímá odpovědnost za další průběh nemoci.

#### Léčba adenokarcinomu prostaty

Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty (T1-2 N0 M0)

Léčba dle preference informovaného pacienta

- ◆ Radikální prostatektomie (RP)
  - ◆ nemocní s předpokládanou dlouhou dobou dalšího života (nad 10 let)
  - ◆ PSA < 20 ng/ml, vyšší hladina PSA však není absolutní kontraindikací RP
  - ◆ stagingová pánevní lymfadenektomie (obligatorně při PSA > 10 ng/ml nebo GS ≥ 7)
  - ◆ v indikovaných případech nervy šetřící operační postupy

- ◆ Radioterapie s kurativním záměrem viz standard SROBF ( [www.srobf.cz](http://www.srobf.cz))
  - ◆ teleradioterapie – 3D konformní radioterapie nebo IMRT (intensity modulated RT), lokální ložisková dávka minimálně 72 Gy (při použití denní dávky 1,8-2,0 Gy na frakci až 76 Gy, při vysoké dediferenciaci až 80Gy ve 35 až 41 frakcích)
  - ◆ radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či a adjuvantní hormonální supresí (u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem)
  - ◆ brachyterapie (intersticiální – trvalá nebo dočasná)
  - ◆ kombinovaná zevní radioterapie a brachyterapie
- ◆ Watchful waiting (= pečlivé sledování, aktivní sledování)
  - ◆ vyžaduje pochopení a souhlas informovaného pacienta
  - ◆ vhodný pacient s nízkou hodnotou PSA, nízkým grade a GS
  - ◆ významným faktorem je celkový zdravotní stav pacienta
  - ◆ léčbu zahajujeme při známkách aktivity onemocnění (např. progresse GS v rebiopsii po 4-6 měsících, při PSA doubling time < 3 roky, při známkách lokální progresse)

#### Léčba lokálně pokročilého karcinomu prostaty (T3-4 N0-1 M0)

- ◆ watchfull waiting u vybraných případů
- ◆ radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí
- ◆ RP s pánevní lymfadenektomií (u mladého, informovaného pacienta s malým objemem nádoru, cT3a, Gleason skóre ≤ 8)
- ◆ androgenní deprivace pacientů s vyšší hodnotou PSA (primárně monoterapie – orchiektomie, LHRH agonisté/antagonisté )
  - časná
  - odložená

Androgenní deprivace může být podávána kontinuálně nebo ve vybraných případech intermitentně

#### Adjuvantní léčba po RP

- ◆ je zvažována u pacientů s rizikovými faktory (Gleason skóre ≥ 7, pozitivní chirurgické okraje, pT3, pN1)
  - ◆ androgenní deprivace (bicalutamid 150, LHRH agonisté/antagonisté, LHRH antagonisté nebo orchiektomie, v případě pN1 LHRH agonisté/antagonisté nebo orchiektomie)
  - ◆ radioterapie

#### Selhání lokální léčby

Za selhání lokální léčby je považována hodnota > 0,2 po RP případně i hodnoty nižší při jejich kontinuálním vzestupu a vzestup hladiny PSA o 2 ng/ml nad nadir po radioterapii.

Zvažované možnosti léčby:

- ◆ po RP radioterapie nebo androgenní deprivace dle pravděpodobnosti lokální nebo systémové recidivy
- ◆ po RT androgenní deprivace, salvage RP pouze ve vybraných případech

### Léčba metastatického karcinomu prostaty (Tx Nx M1)

- ◆ androgenní deprivace (primárně monoterapie – orchiektomie, LHRH agonisté/antagonisté)
  - časná
  - odložená
- ◆ sekundární hormonální manipulace po selhání primární léčby
  - nasazení antiandrogenu
  - syndrom vysazení antiandrogenu

### Léčba metastatického hormonálně independentního karcinomu prostaty

Hormonálně independentní karcinom je definován kontinuálním nárůstem PSA (tři následné vzestupy hodnot v intervalu minimálně 2 týdnů) při kastročních hladinách testosteronu a minimálně 4 týdny po vysazení antiandrogenů

- ◆ docetaxel + prednison
- ◆ mitoxantron + prednison
- ◆ vinorelbin + hydrokortison
- ◆ estramustin fosfát
  - estramustin fosfát - monoterapie
  - estramustin fosfát + taxany
- ◆ kyselina zoledronová jako prevence kostních komplikací za přítomnosti kostních metastáz

### Léčba symptomatická

- ◆ dezobstrukční výkony na prostatě (TURP)
- ◆ zajištění derivace horních močových cest
- ◆ léčba bolesti
  - aplikace radionuklidů (samarium, rhenium, stroncium)
  - analgetické ozáření
  - nesteroidní analgetika, opioidy, anodyna
  - kortikoidy
- ◆ psychoterapie

### Dispenzarizace

Dispenzarizace nemocných je celoživotní.

Lokalizované onemocnění

Dispenzarizace zahrnuje klinické vyšetření včetně vyšetření per rectum (DRE), laboratorní vyšetření (PSA, moč) a ultrasonografii (ledviny, postmikční residuum) v 3měsíčních intervalech během prvního roku, během dalšího sledování lze intervaly prodloužit dle charakteru onemocnění a průběhu na 6 měsíců. Další vyšetření, jako je ultrasonografie (TRUS), uroflowmetrie, scintigrafie skeletu nebo PET-CT používáme v indikovaných případech

Generalizované onemocnění

Dispenzarizace zahrnuje klinické vyšetření včetně vyšetření per rectum (DRE), laboratorní vyšetření (PSA, ICTP, moč) a ultrasonografii (ledviny, postmikční residuum) v 3měsíčních intervalech během prvního roku, během dalšího sledování lze intervaly prodloužit dle

charakteru onemocnění a průběhu. Další vyšetření, jako je ultrasonografie (TRUS), uroflowmetrie, scintigrafie skeletu, CT, RTG plic, cílené RTG snímky, PET-CT nebo laboratorní vyšetření (testosteron, prolaktin atd.) používáme v indikovaných případech