

Karcinóm prostaty

doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Urologické oddelenie NsP Skalica

Karcinóm prostaty (KP), s incidenciou 214 nových prípadov na 1000 mužov v Európe, patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce zhubné ochorenia. KP je druhou najčastejšou príčinou úmrtia v mužskej populácii. Na Slovensku sa ročne diagnostikuje 1000 až 1200 KP. Najznámejšie faktory, ktoré určujú riziko vzniku a vývoja KP sú: zvýšený vek, dedičnosť a snád' aj rasa. Zatiaľ nie je vedecký dôkaz pre všeobecný skrining celej populácie mužov starších ako 50 rokov. Hlavné diagnostické nástroje pre potvrdenie KP sú: digitálne rektálne vyšetrenie (DRV), stanovenie sérovej hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) a transrektálna ultrasonografia (TRUSP). Diagnóza musí byť potvrdená histologickým vyšetrením prítomnosti karcinómu v biopctickej vzorke, alebo v operačnom preparáte. Radikálna prostatektómia (odstránenie prostaty ako aj oboch semenných mechúrikov), alebo externá aktinoterapia umožňujú úplne vyliečenie u jedincov s iniciálnym KP lokalizovaným na prostatickú žľazu. Systematickým sledovaním literatúry s použitím Medline Services vytvorila skupina expertov EAU klinické návody pre diagnostiku, liečbu a sledovanie pacientov s karcinómom prostaty pre Európsku urologickú spoločnosť. Odporúčané kritériá sú založené na dôkazoch, vrátane pohľadov na nákladnosť oproti efektívnosti a klinickú prijateľnosť a sú zohľadnené aj predloženom texte.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, klasifikácia, diagnóza, liečba.

Prostate cancer

Prostate cancer is (PC) is a common malignant disease with an incidence ranging from 214 cases per 1000 males in Europe. Furthermore, PC is currently the second most common cause of cancer death in men. 1000 to 1200 PC are diagnosed in Slovakia annually. There are three well-established risk factors for PC: age, heredity and ethnical origin. Thus, there is currently no evidence for introducing widespread, population-based, screening programmes for early PC detection in all men above 50 years. The main diagnostic tools used to look for evidence PC include: digital rectal examination (DRE), serum concentration of prostate specific antigen (PSA) and transrectal ultrasonography (TRUS). Diagnosis depends on the presence of carcinoma in prostate biopsy cores or in operative specimens. Histopathological confirmation of PC must be performed. The goal of radical prostatectomy (removal of the entire prostate gland between the urethra and the bladder, with resection of both seminal vesicles), or external beam radiation is eradication of the disease in initial phase (localised on prostate gland only). These abbreviated guidelines on prostate cancer are endorsed by the EAU working group on oncological urology. Recommended criteria are based on evidence, effectiveness, clinical reliability and cost benefit and present in this article.

Key words: prostate cancer, classification, diagnosis, treatment.

Via pract., 2010, 7 (3): 114–120

Úvod

Karcinóm prostaty (KP) je teraz považovaný za **jeden z hlavných medicínskych problémov mužskej populácie**. V čase diagnózy je len 55 % tumorov klinicky lokalizovaných na prostatickú žľazu, ale viac ako tretina z nich

má už prítomné mikroskopické extrakapsulárne rozšírenie malígneho procesu.

Na uľahčenie posúdenia **spoľahlivosti informácií** poskytnutých v článku boli do textu vložené: **hodnovernosť dôkazu a stupeň odporúčania** podľa všeobecných princípov medicíny

založenej na dôkazoch (EBM – evidence-based medicine) (tabuľka 1) (1, 2).

Epidemiológia

V Európe sa ročne diagnostikuje približne **2,6 milióna nových prípadov KP**. KP tvorí okolo **11 % všetkých nádorových ochorení u mužov v Európe** a je **príčinou 9 % úmrtí** na zhubné nádory **u mužov v Európskej únii** (3). Existujú pomerne veľké regionálne rozdiely vo výskyte KP. Medzi krajiny s vysokým rizikom vzniku KP patria: USA, Kanada, Švédsko, Austrália a Francúzsko. Vo Švédsku KP tvorí 37 % všetkých nových prípadov zhubných nádorov zaznamenaných v roku 2004 (4). V USA je KP najčastejším malígnym ochorením postihujúcim dospelú mužskú populáciu a je druhou najčastejšou príčinou smrti na rakovinu u mužov. Odhaduje sa, že karcinómom prostaty bude v USA postihnutý jeden zo šiestich mužov a že približne 30 000 mužov ročne naň zomrie. Incidencia KP je 20 – 83-krát vyššia u mužov

Tabuľka 1. Hodnovernosť dôkazu a stupne odporúčania podľa zásad medicíny založenej na dôkazoch (1, 2).

Hodnovernosť dôkazu
1a – dôkaz získaný z metanalýzy kvalitných („randomizovaných“) klinických štúdií
1b – najmenej jedna kvalitná („randomizovaná“) klinická štúdia
2a – jedna dobre vypracovaná kontrolovaná klinická štúdia bez randomizácie
2b – jedna dobre vypracovaná klinická štúdia iného typu („akoby“ experimentálna štúdia)
3 – neexperimentálna klinická štúdia (porovnávacia štúdia, korelačná štúdia, kazuistika)
4 – dôkaz získaný na základe názoru a klinických skúseností komisie/jednotlivých odborníkov
Stupne odporúčania
A – na základe klinických štúdií dobrej kvality a „dôslednosti“ vrátane najmenej jednej „randomizovanej“ štúdie
B – klinické štúdie dobrej kvality („dobre vedené“) bez randomizácie
C – chýbanie hodnotiteľných klinických štúdií dobrej kvality

starších ako 75 rokov v porovnaní s mužmi 50- až 54-ročnými.

Slovenská republika (SR) sa zaraďuje hodnotami štandardizovanej incidencie (WSR – *world standardized rates*) KP ku krajinám Európy **so stredným výskytom KP**. V roku 2004 sa v SR diagnostikovalo **1 220 nových prípadov ochorenia**, čo predstavuje **incidenciu (WSR) 36,0/100 000 mužov** (5). Karcinóm prostaty je tak **v SR štvrtým najčastejším zhubným nádorom u mužov**, vyskytuje sa hneď za zhubnými nádormi kolorekta, pľúc a nemelanómovými nádormi kože a predstavuje 9,5 % zo všetkých zhubných nádorov u mužov. **Incidencia ochorenia má stúpajúci charakter** a možno očakávať podobný vývoj ako vo vyspelých krajinách Európy a USA. V SR sa v posledných rokoch zaznamenala určitá tendencia k stabilizácii, resp. k spomaleniu nárastu mortality na KP. V roku 2004 **zomrelo v SR 481 mužov** s touto malignitou, čo predstavuje **mortalitu (WSR) 13,6/100 000** (5).

Rizikové faktory

Faktory, ktoré určujú riziko vzniku a progresie klinického KP nie sú dobre známe; avšak niektoré predsa len boli identifikované. **Vek** je pravdepodobne hlavný rizikový faktor – incidencia ochorenia sa zvyšuje s pribúdajúcim vekom. Iným významným rizikovým faktorom sa zdá byť **dedičnosť**. Ak jeden z najbližších príbuzných z prvej línie má KP, nebezpečenstvo výskytu ochorenia v rodine je najmenej dvojnásobné. Ak sú KP postihnutí dvaja alebo viacerí najbližší príbuzní z prvej línie, nebezpečenstvo výskytu ochorenia vzrastie 5 – 11-krát (6, 7). **Malá subpopulácia jedincov s KP** (asi 9%) má skutočný **hereditárny KP** (definícia: traja alebo viacerí príbuzní postihnutí KP alebo najmenej dvaja príbuzní, u ktorých vzniklo ochorenie v skoršom veku, napríklad do 55. roku života) (8).

Frekvencia autopsiou zistených KP je približne rovnaká v rôznych častiach sveta. Toto zistenie je v protiklade (= hlbokom protirečení) s výskytom klinického KP, ktorý je výrazne od-

lišný v rôznych geografických oblastiach alebo v etnických skupinách. V USA a v severnej Európe je incidencia KP vysoká, v juhovýchodnej Ázii je výsky KP naopak nízky (1).

Uvedené nálezy ukazujú, že **exogénne faktory** spôsobujú, že tzv. **latentný KP sa mení na klinický**. O identite týchto faktorov sa ešte diskutuje, ale vysoký obsah živočíšneho tuku v potrave môže mať významný vplyv na zvýšenie hrozby vývoja KP. Iné možné faktory: **nízky príjem vitamínu E, selénia, lignanov a izoflavonoidov**.

Vrodené faktory hrajú vo všeobecnosti **významnú úlohu pri vzniku klinického KP a exogénne faktory ho môžu výrazne ovplyvniť**. Ale ešte neexistuje dostatok dôkazov na to, či odporúčať zmeny životosprávy (napr. znížený príjem živočíšneho tuku a zvýšený príjem ovocia, zeleniny a obilnín) na zníženie rizika KP, alebo nie. Napriek tomu je však vhodné poskytnúť túto informáciu príbuzným pacientov s KP, ktorí sa pýtajú na vplyv diéty na vyvolanie klinického KP (hodnovernosť dôkazu: 2 – 3). KP v dôsledku vysokej prevalencie, dlhej dobe latencie, hormonálnej závislosti, dostupnosti sérových markerov (prostatický špecifický antigén – PSA a iné), histologických prekancerózných lézií (napr. prostatickej intraepiteliálnej neoplázie – PIN a pod.) bude do budúcnosti zrejme ideálnym kandidátom pre (farmako)prevenciu (9).

Tabuľka 2. TNM klasifikácia karcinómu prostaty (1, 10).

T – primárny nádor	
TX	– primárny nádor sa nemôže posúdiť
T0	– chýbajú dôkazy o prítomnosti primárneho nádoru
T1	– klinicky nediagnostikovaný nádor (nehmatateľný pri palpácii ani viditeľný pri zobrazovacích postupoch)
T1a	– náhodný histologický nález nádoru v menej ako 5% tkaniva odstráneného pre benígne ochorenie
T1b	– náhodný histologický nález nádoru vo viac ako 5% tkaniva odstráneného pre benígne ochorenie
T1c	– nádor dokázaný punkčnou biopsiou (robenou napr. pri zvýšených hodnotách PSA)
T2	– nádor obmedzený na prostatu
T2a	– nádor zaberá polovicu laloka alebo menej
T2b	– nádor zaberá viac ako polovicu laloka, ale nie oba laloky
T2c	– nádor zaberá oba laloky
T3	– nádor prerastá cez puzdro prostaty
T3a	– extrakapsulárne šírenie (unilaterálne/ bilaterálne)
T3b	– nádor s inváziou semenných mechúrikov
T4	– nádor je fixovaný alebo prerastá do okolitých štruktúr iných ako semenné mechúriky do krčku močového mechúra a/ alebo do: vonkajšieho zvierača, konečníka, m. levator ani; alebo je fixovaný k stene panvy
N – regionálne lymfatické uzliny*	
panvové LU kaudálne od bifurkácie spoločných iliackých artérií: hypogastrické, obturátorové, iliakálne a vnútorné, vonkajšie, periprostatické, sakrálne (laterálne, presakrálne a pred promontórium skupiny uzlín v malej panve	
NX	– regionálne LU sa nemôžu posúdiť
N0	– metastázy v regionálnych LU sa nezistili
N1	– metastázy v regionálnych LU
M – vzdialené metastázy**	
MX	– prítomnosť vzdialených metastáz sa nemôže posúdiť
M0	– vzdialené metastázy sa nezistili
M1	– vzdialené metastázy prítomné
M1a	– metastázy vo vzdialených LU (LU mimo hraníc malej panvy)
M1b	– metastázy v kostiach
M1c	– metastázy v iných lokalizáciách

Vysvetl. T – primárny nádor (tumour); N – lymfatické uzliny (node); LU – lymfatické uzliny; M – vzdialené metastázy (metastasis); * metastázy > 0,2 cm môžu byť označené ako pN1 mi (micro); ** ak sú prítomné metastázy vo viacerých lokalizáciách, na určenie rozsahu sa použije najpokročilejšia metastáza.

Klasifikácia

V smerniciach Európskej urologickej spoločnosti (EAU – *European Association of Urology*) sa použila **TNM (Tumour, Node, Metastasis) klasifikácia** z roku 2002 (tabuľka 2) (1, 10). Pripravuje sa však nová klasifikácia, ktorá by mala vstúpiť do platnosti v priebehu roku 2010.

Najbežnejšie používaný systém **na určenie stupňa bunkovej diferenciácie (grading)** adenokarcinómu prostaty je **Gleasonov systém gradingu** (tzv. Gleasonovo skóre – GS) (11). V Gleasonovom systéme gradingu sa objavujú stupne 2 až 10, pričom 2 predstavuje najmenej agresívny nádor a 10 najagresívnejší. Toto „skóre“ je **súčtom dvoch najčastejšie nájdených histopatologických náleзов** (stupne 1 – 5) **tumorózneho rastu**. Počíta sa s tým, že hodnotiteľný histopatologický nález „zaberá“ viac než 5% získanej vzorky (12). Pre stanovenie Gleasonovho systému gradingu je potrebný **bioptický materiál** (punkčná biopsia, alebo vzorky získané pri operácii); cytologické preparáty nemôžu byť použité.

Tabuľka 3. Hodnota prostatického špecifického antigénu v sére a riziko prítomnosti karcinómu prostaty (1).

PSA (ng/ml)	PPV (riziko) pre KP (%)
0 – 0,5	6,6
0,6 – 1	10,1
1,1 – 2	17,0
2,1 – 3	23,9
3,1 – 4	26,9
4 – 10	41,0
> 10	69,0

Vysvetl.: PSA – prostatický špecifický antigén; PPV – pozitívna predpovedná hodnota (positive predictive value); KP – karcinóm prostaty.

Skríning karcinómu prostaty

V súčasnosti sa realizujú **dve veľké, randomizované klinické štúdie** (v USA **štúdia PLCO** – *Prostate, Lung, Colorectal and Ovary*; v Európe **štúdia ERSPC** – *European Randomized Screening for Prostate Cancer*) hodnotiace účinnosť skríningu KP (13, 14). Prvá analýza hlavného bodu týchto štúdií – rozdielov v mortalite KP – ukázala **signifikantné (20%) zníženie relatívneho rizika úmrtia v skupine mužov vo veku 55 až 69-ročných**, súčasne však upozornila na **nebezpečie „naddiagnostiky a nadliečby“** (ERSPC). Americká štúdia zatiaľ nedokázala výraznejší dlhodobý benefit skríningu KP.

Vyšetrenie prostatického špecifického antigénu (PSA) v kombinácii s digitálnym rektálnym vyšetrením (DRV) pomáha pri včasnej diagnóze dobre informovaného pacienta, je menej kontroverzná a bežne sa používa v klinickej praxi (hodnovernosť dôkazu: 3). PSA test + DRV by malo byť ponúknuté každému mužovi staršiemu ako 45 (50) rokov s predpokladanou dĺžkou prežívania najmenej 10 rokov. Naopak ďalšie PSA vyšetrenie nie je potrebné u mužov ≥ 75 rokov so zistenou hladinou PSA ≤ 3 ng/ml, pretože riziko úmrtia na KP je týchto jedincov veľmi nízke. Napriek všetkému uvedenému je potrebné si uvedomiť, že PSA nie je ideálny marker pre KP a zatiaľ nám chýbajú presnejšie testy ako pre skríning, tak aj pre sledovanie progresie ochorenia.

Diagnóza a určenie stupňa závažnosti karcinómu prostaty

Základné diagnostické nástroje používané na dôkaz prítomnosti KP sú: **digitálne rektálne vyšetrenie (DRV)**, stanovenie koncentrácie **prostatického špecifického antigénu (PSA)** v sére, vyšetrenie prostatickej žľazy pomocou **transrektálnej ultrasonografie (TRUS)** a **biopsia prostaty**. Väčšina KP je lokalizovaných v pe-

Tabuľka 4. Smernice pre diagnostiku a určenie stupňa závažnosti karcinómu prostaty (1).

1. Abnormálny nález pri DRV alebo zvýšená hodnota PSA v sére môžu byť príznakom KP. Presná hranica odlišujúca normálne hodnoty PSA od abnormálnych ešte nebola stanovená, ale hodnoty PSA $< 2,5 - 3$ ng/ml sa často používajú ako hraničné, najmä u mladších mužov (**stupeň odporúčania: C**)
2. Diagnóza KP závisí od histopatologického (alebo cytologického) potvrdenia (**stupeň odporúčania: B**). Biopsia a ďalšie vyšetrenia zisťujúce stupeň závažnosti KP (*staging*) sú indikované len vtedy, ak to ovplyvní liečebný postup a starostlivosť o pacienta (**stupeň odporúčania: C**)
3. Transrektálne systémové biopsie pod ultrasonografickou kontrolou sú odporúčanou diagnostickou metódou vo väčšine prípadov podozrenia na KP. Odporúča sa minimálne 6 – 10 systémových, laterálne nasmerovaných odberov, prípadne viac odberových jadier pri väčších prostatických žľazách (**stupeň odporúčania: B**)
Biopsie prechodnej zóny sa v prvej sérii biopsií neodporúčajú pre nízku mieru zistenia KP (**stupeň odporúčania: C**)
– Jedna séria opakovaných biopsií je ospravedlniteľná v prípadoch s trvalou indikáciou – abnormálne DRV, zvýšené PSA alebo histopatologické nálezy pripomínajúce (naznačujúce) malignitu pri prvej biopsii (**stupeň odporúčania: B**)
– Všeobecné odporúčania pre ďalšie (tretie alebo vyššie) série biopsií neexistujú, rozhodnutie sa musí urobiť individuálne vzhľadom na konkrétneho pacienta (**stupeň odporúčania: C**)
4. Pri biopsii prostaty možno pacientom ponúknuť ako účinnú analgéziu transrektálnu periprostatickú injekciu lokálneho anestetika (**stupeň odporúčania: A**)
5. Hodnotenie primárneho nádoru: lokálne štádium (T – *staging*) KP je založené na nálezoch pri DRV, prípadne pri MRI. Ďalšiu informáciu poskytnie počet a miesto pozitívnych biopsií prostaty, percento postihnutých biopsických jadier, stupeň bunkovej diferenciácie (*grade*) nádoru a sérová hladina PSA (**stupeň odporúčania: C**)
6. Určenie postihnutie (stavu) lymfatických uzlín (N – *staging*) má význam len v prípade, ak je plánovaná a možná kuratívna liečba KP. Pacienti v štádiu T2 alebo menej (T ≤ 2), PSA < 20 ng/ml a s Gleasonovým systémom gradingu 6 alebo menej (GS ≤ 6) majú menej než 10% pravdepodobnosť metastatického postihnutia lymfatických uzlín a môžu byť ušetrení vyšetrenia lymfatických uzlín. Presné posúdenie stavu lymfatických uzlín (N – *staging*) možno urobiť len pri operačnej lymfadenektómii (stupeň odporúčania: B)
7. Metastázy v kostnom systéme (štádium M; M – *staging*) najlepšie vyhodnotí kostný sken (rádioizotopová scintigrafia). Kostný sken nie je indikovaný u asymptomatických pacientov, u ktorých je hladina sérového PSA < 20 ng/ml a pri súčasnej dokázanej prítomnosti dobre alebo stredne diferencovaných nádorov (**stupeň odporúčania: B**)

Vysvetl.: DRV – digitálne rektálne vyšetrenie; PSA – prostatický špecifický antigén; KP – karcinóm prostaty; MRI – magnetická rezonancia.

rifernej zóne prostaty a môže sa zistiť pomocou DRV v prípade, že objem nádorového tkaniva dosiahol hodnoty minimálne 0,2 ml.

PSA je kalikreínu podobná sérová proteáza, tvorená výhradne epitelovými bunkami prostaty, ktorá „zrevolucionizovala“ diagnózu KP za posledných 20 rokov. Zistenie nepalpovateľného KP je závislé na hodnote PSA v sére (tabuľka 3) (1). Zatiaľ nie je všeobecne akceptovaná tzv. „normálna“ hranica hodnoty PSA v sére, ktorá by vylúčila prítomnosť KP. Vo viacerých štúdiách bola použitá hodnota PSA 4 ng/ml. Dokázalo sa však, že aj muži s nízkymi hodnotami PSA (< 4 ng/ml) majú určité riziko vzniku KP (tabuľka 3) (1). V poslednej dobe sa **prijal klinický konsenzus, že hodnoty celkového PSA v sére $< 2,5 - 3$ ng/ml sú „normálnou hranicou“ pre mladších ($< 55 - 60$ rokov) mužov.**

PSA má **vyššiu pozitívnu predpovednú hodnotu pre KP** ako DRV a/ alebo TRUS. Najmä u mužov s tzv. hraničnými hodnotami PSA (4 – 10 ng/ml) je možné zvýšiť špecificitu testu (odlíšiť benigne ochorenie prostaty) s využitím modifikácií PSA (PSA denzita, PSA denzita prechodnej zóny prostaty, hodnoty PSA zodpovedajúce ve-

ku pacienta, PSA velocita, zdvojenia času PSA, prípadne stanovením tzv. molekulárnych foriem PSA) (1). Samozrejme sa intenzívne skúmajú **ďalšie perspektívne markery** (aktivita telomerázy, rôzne protilátky a pod.), ale ich využitie v bežnej klinickej praxi zatiaľ nie je možné. Perspektívnym sa ukazuje byť tzv. **PCA3 marker**, hodnota ktorého sa stanovuje z močového sedimentu po masáži prostaty (15, 16).

TRUS pomáha jednak **identifikovať „lézie“ podozrivé z malignity** (klasický nález hypoechogénnych oblastí v periférnej zóne prostatickej žľazy), ale najmä umožní **zvýšiť presnosť biopsického odberu** z tkaniva prostaty. Pri prvej biopsii (u pacientov so zvýšenými hodnotami PSA a s normálnym nálezom pri DRV a TRUS) sa odporúča odber 6 – 10 vzoriek z jednotlivých kvadrantov prostaty (6 – 8 a viac vzoriek podľa hmotnosti prostaty). Na potvrdenie väčšiny klinicky významných KP „stačí“ ešte raz zopakovať systémovú biopsiu v prípade negatívneho výsledku pri prvom odbere. **Vysoká (56 – 72%) pozitívna predpovedná hodnota pre KP** bola dokázaná u mužov **v prípade abnormálnych nálezov zaznamenaných pri všetkých troch**

Tabuľka 5. Smernice pre primárnu liečbu karcinómu prostaty (1).

Štádium	Liečba	Komentár
T1a	Pozorné sledovanie (watchful waiting) Radikálna prostatektómia Radiačná liečba (rádioterapia) Hormonálna liečba Kombinovaná liečba	Štandardná liečba pri dobre a stredne diferencovaných nádoroch a pre pacientov s < ako 10-ročným očakávaným prežitím. U pacientov s > ako 10-ročným očakávaným prežitím sa odporúča urobiť rešťádiovanie s pomocou TRUS a biopsiou (stupeň odporúčania: B). Metóda voľby u mladších pacientov s očakávaným dlhodobým prežívaním, najmä pri zle diferencovaných nádoroch stupeň odporúčania: B). Metóda voľby u mladších pacientov s očakávaným dlhodobým prežívaním, najmä pri zle diferencovaných nádoroch. Vyššie riziká komplikácií po TURP, najmä pri intersticiálnej rádioterapii (brachyterapii) (stupeň odporúčania: B). Nejde o možnosť voľby (stupeň odporúčania: A). Nejde o možnosť voľby (stupeň odporúčania: C).
T1b – T2b	Pozorné sledovanie (watchful waiting) Radikálna prostatektómia Radiačná liečba (rádioterapia) Hormonálna liečba Kombinovaná liečba	Asymptomatickí pacienti s dobre a stredne diferencovanými nádormi a s očakávanou dĺžkou prežívania < 10 rokov. Pacienti, ktorí nesúhlasia s komplikáciami spojenými s liečbou (stupeň odporúčania: B). Štandardná liečba pre pacientov s očakávanou dĺžkou prežívania > 10 rokov, ktorí súhlasia s komplikáciami spojenými s liečbou (stupeň odporúčania: A). Pacienti s očakávaným prežívaním > 10 rokov, ktorí súhlasia s komplikáciami spojenými s liečbou. Pacienti kontraindikovaní pre chirurgickú radikálnu liečbu. Pacienti v celkovo nedobrom stave s očakávaným prežívaním 5 – 10 rokov a so zle diferencovanými nádormi (odporúča sa kombinovaná liečba; pozri nižšie) (stupeň odporúčania: B). Symptomatickí pacienti, ktorí potrebujú zmiernenie (paliáciu) príznakov a ktorí sú nevhodní pre kuratívnu liečbu (stupeň odporúčania: C). Čisté antiandrogény sú spojené s horšími výsledkami v porovnaní s pozorným sledovaním pacienta a neodporúčajú sa (stupeň odporúčania: A). Neoadjuvantná hormonálna liečba (NHT) + radikálna prostatektómia: nedokázaný prospech (benefit) (stupeň odporúčania: A). NHT + rádioterapia: lepšia lokálna kontrola. Nedokázaný prospech v dĺžke prežívania (stupeň odporúčania: B). Hormonálna liečba (2 – 3 roky) + rádioterapia: lepšia než rádioterapia samotná pri zle diferencovaných nádoroch (stupeň odporúčania: A).
T3 – T4	Pozorné sledovanie (watchful waiting) Radikálna prostatektómia Radiačná liečba (rádioterapia) Hormonálna liečba Kombinovaná liečba	Možnosť voľby u asymptomatických pacientov s T3, s dobre a stredne diferencovanými nádormi, u ktorých je očakávaná dĺžka prežívania < 10 rokov (stupeň odporúčania: C). Voliteľná pre vybraných pacientov s T3a, Glesonovým systémom gradingu 5 – 7 a s nízkym PSA a s očakávanou dĺžkou prežívania > 10 rokov (stupeň odporúčania: C). T3 s očakávanou dĺžkou prežívania > 5 – 10 rokov. Zvýšenie dávky > 70 Gy sa zdá byť prospešné. Ak je nedosiahnuteľné, mala by sa odporučiť kombinácia s hormonálnou liečbou (pozri nižšie) (stupeň odporúčania: A). Symptomatickí pacienti, rozsiahly T3 – T4, vysoká hladina PSA (> 25 ng/ml), pacienti v celkovo nedobrom stave. Lepšia než pozorné sledovanie (stupeň odporúčania: A). Rádioterapia + hormonálna liečba sa zdá byť lepšia než rádioterapia samotná (stupeň odporúčania: A). NHT + radikálna prostatektómia: nedokázaný prospech (stupeň odporúčania: B).
N+, M0	Pozorné sledovanie (watchful waiting) Radikálna prostatektómia Radiačná liečba (rádioterapia) Hormonálna liečba Kombinovaná liečba	Asymptomatickí pacienti. Potentní pacienti odmietajúci liečbu. Môže mať negatívny vplyv na prežívanie (stupeň odporúčania: C). Nie je štandardnou možnosťou voľby (stupeň odporúčania: C). Nie je štandardnou možnosťou voľby (stupeň odporúčania: C). Štandardná možnosť liečby (stupeň odporúčania: A). Nie je štandardnou možnosťou voľby. Pacienti dožadujúci sa takejto liečby (stupeň odporúčania: B).
M+	Pozorné sledovanie (watchful waiting) Radikálna prostatektómia Radiačná liečba (rádioterapia) Hormonálna liečba Kombinovaná liečba	Nie je štandardnou možnosťou voľby. Môže mať za následok horšie (kratšie) prežívanie/viac komplikácií než pri okamžitej hormonálnej liečbe (stupeň odporúčania: B). Nejde o možnosť voľby (stupeň odporúčania: C) Nejde o možnosť voľby (aplikovanú so zámerom vyliečiť) (stupeň odporúčania: C). Štandardná liečba. Symptomatickí pacienti by nemali odmietnuť liečbu (stupeň odporúčania: A). Nejde o možnosť voľby (stupeň odporúčania: C).

Vysvetl.: Hormonálna liečba – všetky formy hormonálnej terapie; kombinovaná liečba – hormonálna liečba aplikovaná pred a/ alebo po radikálnej prostatektómii alebo rádioterapii, NHT – neoadjuvantná hormonálna liečba (neoadjuvant hormonal therapy); TRUS – transrektálna ultrasonografia; TURP – transuretrálna resekcia prostaty; Gy – gray; LU – lymfatické uzliny; T – primárny nádor; N – regionálne lymfatické uzliny; M – vzdialené metastázy.

základných diagnostických vyšetreniach (DRV, PSA, TRUS). Diagnostiku a stanovenie prognózy pacientov s KP pomáhajú zlepšiť umelé neurónové siete a rôzne nomogramy.

Rozhodnutie pokračovať v ďalšom diagnostickom postupe alebo v určovaní stupňa závažnosti (staging) **KP** je ovplyvnené výberom dostupných liečebných možností (pritom treba vziať do úvahy vek a súbežné ochorenia pacienta). **Postupy, ktoré neovplyvňujú liečebné rozhodnutia**, by sa **nemali bežne používať**. Zhodnotenie rozsahu, už diagnostikovaného ochorenia je možné pomocou nasledovných metód: **DRV**, stanovenie hodnoty **PSA v sére**, **kostný sken**, doplnené vyšetrením **počítačovou tomografiou** (CT – *computed tomography*)/ prípadne zobrazením **magnetickou rezonanciou** (MRI – *magnetic resonance imaging*) a **rtg hrudníka** (1). Krátky súhrn odporúčení pri

diagnostike KP a určení stupňa závažnosti KP je uvedený v **tabuľke 4** (1).

Liečba karcinómu prostaty

Prehľad primárnych liečebných možností u pacientov s KP je uvedený v tabuľke 5 (1). Nemožno vyhlásiť, že niektorý liečebný postup je jednoznačne lepší ako iný, pretože chýba dostatok kvalitných, randomizovaných, kontrolovaných štúdií. Avšak, na základe údajov z dostupnej literatúry, možno sformulovať niektoré odporúčania. **Súhrn odporúčaní**, rozdelený podľa štádia v čase diagnózy, je takisto v tabuľke 5 (1).

Pozorné sledovanie pacienta (odložená liečba – *watchful waiting*) sa definuje ako liečebná stratégia, pri ktorej sa pacient s novodiagnostikovaným KP nelieči, pozorne sa v istých časových intervaloch kontroluje a liečba sa začne až

pri progresii ochorenia. Tento spôsob liečby KP je zriedkavý a má **prísne indikácie a pravidlá**. Existuje ešte termín **aktívny dohľad (monitoring)** (*active surveillance*) u pacientov s kurabilným KP, ktorí sú radikálne riešení pri progresii (stanovenej napr. rýchlym nárastom hodnoty PSA v krátkom časovom úseku a progresiou histopatologického nálezu pri opakovaných biopsiách) základného ochorenia.

Radikálna prostatektómia (RAPE – kompletné odstránenie prostatickej žľazy spolu so semennými vačkami) je indikovaná najmä u mladších pacientov (s očakávaným dožitím 10 a viac rokov) v štádiách T1a, 1b, 1c; T2a, 2b, 2c; výnimočne v štádiu T3. O tzv. „nervy šetriacu“ operáciu by sa mal operatér pokúsiť najmä u pacientov s nízkym rizikom pre extrakapsulárne ochorenie (T1c, GS < 7 a PSA < 10 ng/ml), ktorí majú zachovalú potenciú. RAPE predstavuje

v súčasnosti **jedinú kuratívnu metódu v liečbe KP lokalizovaného na prostatickú žľazu** (1, 17, 18). RAPE je možné urobiť buď: z **retropubického**, alebo **perineálneho prístupu**, dobré výsledky boli zaznamenané aj pri použití **laparoskopkej techniky**.

Rádioterapia (RT) sa ako kuratívna liečebná metóda pri KP prvýkrát použila v 50. rokoch minulého storočia. Neexistujú „randomizované“, klinické štúdie porovnávajúce RAPE s externou rádioterapiou alebo brachyterapiou. Skúsenosti nadobudnuté za posledné roky ukazujú, že RT je **efektívnou liečebnou metódou KP**, ktorá je schopná lokálne kontrolovať ochorenie u väčšiny (65 – 92%) postihnutých. Porovnateľne dobré dlhodobé výsledky boli zaznamenané pri použití tzv. **3D CRT** (trojdimenzionálna konformná rádioterapia) pri dodržaní niektorých zásad podľa rizikovosti mužov s lokalizovaným KP. Pacientom s nízkym rizikom (T1a – T2a, N0, M0 a GS ≤ 6 a PSA < 10 ng/ml) sa odporúča aplikovať 70 – 72 Gy (grayov) (hodnovernosť dôkazu: 2), postihnutým so stredným stupňom rizika (T2b alebo PSA 10 – 20 ng/ml, alebo GS 7) sa odporúča vyššia dávka 76 – 81 Gy (hodnovernosť dôkazu: 2a) a vysokorizikóvi pacienti (T2c, alebo GS > 7, alebo PSA > 20 ng/ml) by mali byť liečení dávkami v rozmedzí 70 – 80 Gy v kombinácii s neoadjuvantnou hormonálnou terapiou (HT) (hodnovernosť dôkazu: 2b) (1).

Transperineálna intersticiálna brachyterapia (s ultrasonograficky kontrolovanou aplikáciou rádioaktívnych implantátov – „zrn“ do prostatického tkaniva) sa začína akceptovať u mužov s KP: v štádiu T1c – T2a, s GS < 7 (alebo 3 + 4), s PSA ≤ 10 ng/ml, s objemom prostaty ≤ 50 ml, bez predošlej transuretrálnej resekcie prostaty (TURP) a s dobrými mikčnými parametrami (vyjadrenými medzinárodnou stupnicou prostatických symptómov – IPSS (*International Prostate Symptom Score*) (hodnovernosť dôkazu: 2b) (1, 19, 20).

Experimentálne „lokálne“ spôsoby liečby KP, ako **kryoterapia** – deštrukcia tkaniva prostaty zmrazením, **ablácia prostaty koncentrovaným ultrazvukom vysokej intenzity** (HIFU – *high intensity focused ultrasound*), **intersticiálna ablácia tumoru vysokofrekvenčným signálom** (RITA – *radiofrequency interstitial tumour ablation*) a iné, majú síce výhodu v minimálnej invazivite, ale na zhodnotenie ich skutočnej efektivity a prínosu pre pacientov s KP chýbajú dlhodobější skúsenosti (stupeň odporúčania: C) (1).

Hormonálna terapia (HT): Huggins a Hodges už v roku 1941 demonštrovali úspešnosť liečby pokročilého metastázujúceho KP

Tabuľka 6. Spôsoby androgénnej deprivácie* pri karcinóme prostaty (1).

Spôsob liečby	Mechanizmus účinku	Aplikačná forma	Nevýhody
Bilaterálna orchiektómia	Odstránenie hlavného zdroja testosterónu	Operácia	Ireverzibilita, psychické problémy, strata libida, impotencia, vazomotorické návaly tepla (tzv. „hot flushes“)
Estrogény (<i>diethylstilbestrol, polyestradiol fosfát, a i.</i>)	Inhibícia androgénových receptorov v hypotalame negatívnou spätnou väzbou	Per os, parenterálne (i. m., i. v.)	Kardiovaskulárna a tromboembolická morbidita, feminizujúce účinky, bolestivá gynekomastia
LHRH agonisty (<i>buserelin, goserelin, leuprolid, triptorelin</i>)	Zníženie počtu LHRH receptorov v hypofýze (tzv. „down – regulation“ efekt)	Parenterálna, depotná (i. m., s. c.)	„Hot flushes“, klinické vzplanutie príznakov KP (tzv. „flare up“ fenomén) v prvých týždňoch liečby, osteoporóza, telesná slabosť, únava, impotencia
Antiandrogény steroidové: <i>cyproteron acetát, megestrol acetát; nesteroidov (čistých): flutamid, nilutamid, bicalutamid</i>	Kompetitívna inhibícia androgénových receptorov v periférnych (cieľových) bunkách prostaty + inhibícia sekrécie gonádotropínov (nesteroidové)	Per os	Strata libida, erektilná dysfunkcia, poruchy pečene (steroidové) Gynekomastia, bolesti prsníkov (nesteroidové)
LHRH antagonisty (<i>cetorelix, detirelix, antarelix, degarelix a iné</i>)	Priame utlmenie účinku LHRH v hypofýze	Parenterálne	? dostatočnej kontroly KP ? dlhodobej bezpečnosti
Maximálna androgénová blokáda (MAB) (Orchiektómia + antiandrogény; LHRH agonisty + antiandrogény)	Zabránenie pôsobenia androgénov testikulárneho aj nadobličkového pôvodu		Vyšší výskyt vedľajších účinkov v porovnaní s monoterapiou; malý prospech v klinickej účinnosti; ekonomická náročnosť
Intermitentná androgénová blokáda (IAB) (striedanie aplikácie MAB s obdobiami bez hormonálnej liečby)	Androgénová deprivácia je zastavená pred progresiou buniek nezávislých na androgénoch		Experimentálna (zatiaľ)

Vysvetl.: * Deprivácia (odstránenie) androgénov – potlačenie tvorby androgénov, alebo zabránenie ich účinku na bunky prostaty, čo má za následok smrť bunky. Všetky formy hormonálnej terapie pri KP sú paliatívne (na určitý čas zastavia progresiu KP, prechodná remisia je individuálne časovo rozdielna, nepredlžujú podstatne život pacientov s pokročilým KP, ale podstatne zlepšujú kvalitu života postihnutých jedincov); i. m. – intramuskulárne; i. v. – intravenózne; s. c. – subkutánne; LHRH – hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón (Luteinizing Hormone Releasing Hormone); KP – karcinóm prostaty.

bilaterálnou orchiektómiou a použitím estrogénových prípravkov, čím potvrdili závislosť KP od androgénov (1). Všetky formy HT sú **paliatívne**, nevylicia KP, aj keď podstatne **zlepšia kvalitu života** u pacientov **s pokročilou rakovinou prostatickej žľazy** (1). Všetky vyvinuté **spôsoby HT**, ako je bilaterálna orchiektómia, estrogény, agonisty hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH agonisty), antiandrogény (steroidné alebo nesteroidné) sú založené na poznaní mechanizmov hormonálnej regulácie prostaty. V súčasnosti využívame rôzne typy HT v rôznych liečebných režimoch, menej v monoterapii, viac v kombinácii dvoch antiandrogénov: maximálna androgénová blokáda, minimálna (periférna) androgénová blokáda, intermitentná androgénová blokáda, prípadne kombinácia HT s inými možnosťami liečby KP (tabuľka 6) (1). Podobne ako na spôsob HT nie sú jednotné

názory ani na optimálny začiatok hormonálnej liečby (1).

Dispenzarizácia pacientov s karcinómom prostaty

Pacienti s diagnostikovaným KP sú väčšinou **kontrolovaní celý život**, alebo aspoň dovtedy, kým dispenzarizácia nie je pre vysoký vek zbytočná. Určenie **PSA v sére**, spolu s **anamnézou** (najmä špecificky súvisiacou so základným ochorením) a **DRV sú základom dispenzarizácie pacientov s KP**. Rutinné používanie zobrazovacích postupov sa u stabilných pacientov neodporúča – mali by sa realizovať len v presne vymedzených (špeciálnych) situáciách. **Časové intervaly sledovania a vyšetrenia robené na jednotlivých kontrolách** nie sú presne určené a často sú **individualizované** podľa konkrétneho pacienta s KP.

Záver

Karcinóm prostaty je komplexným ochorením a preto pri diagnostike, liečbe a sledovaní postihnutých mužov je potrebné zobrať do úvahy nielen všetky najnovšie klinické a vedecké poznatky, ale aj dosiahnuť individuálny prístup u dobre informovaného pacienta.

Literatúra

- Heidenreich A, Bolla M, Joniau S et al. Guidelines on prostate cancer. In Guidelines of European Association of Urology. Arnhem 2009; 1–138.
- Philips B, Ball Ch, Badenoch D et al. Oxford centre for evidence-based medicine levels of evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (accessed February 2009).
- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005; 16 (3): 481–488.
- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *Cancer J Clin* 2008; 58 (2): 71–96.
- www.nor-sk.org
- Steinberg G, Carter B, Beaty T et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*, 1990; 17 (4): 337–347.
- Gronberg D, Damber L, Damber J. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996; 77 (1): 138–43.
- Carter B, Beaty T, Steinberg G et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89 (8): 3367–3371.
- Schmid H, Engeler D, Pummer K et al. Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Cancer prevention. Recent results cancer res* 2007; 174 (1): 101–107.
- Sobin L, Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumors. 6th edn. Wiley – Liss: New York, 2002.
- Gleason D, Mellinger G. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111 (1): 58–64.
- Amin M, Boccon-Gibod L, Egevald L et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 216 (suppl. 1): 20–33.
- Andriole E a spol. Mortality results from a randomised prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 36 (13): 1310–1319.
- Schröder F a spol. Screening and prostate cancer mortality in a randomised European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320–1328.
- Hessels D, Klein J, van Oort I et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44: 8–15.
- Shappell S. Clinical utility of prostate carcinoma molecular diagnostic tests. *Rev Urol* 2008; 10 (1): 44–69.
- Kliment M, Horňák M a spol. Karcinóm prostaty. Martin, 1999: 297 s.
- Marenčák J. Karcinóm prostaty v roku 2009. *Medical Practice* 2009; 4(5): 22–28.
- Ash D, Flynn A, Batterman J et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57 (3): 315–321.
- Salembier C, Lavagnini P, Nickers P et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007; 83 (1): 3–10.

doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Urologické oddelenie NsP Skalica
Koreszkova 2, 909 01 Skalica
marencak@ehs.sk



Pavel Klener, Pavel Klener jr.:

Nová protinádorová liečiva a liečebné stratégie v onkologii

Monografie shrnuje najnovšie poznatky o zavádzaných metódach systémovej liečby nádorových ochorení. Obecná časť vymedzuje postavenie konvenčnej chemoterapie v kontexte s nově zavádzanými metódami cielej liečby a vysvetľuje základné mechanizmy účinku cielej terapie. Speciálna časť podáva charakteristiky nově zavádzaných konvenčných i epigenetických cytostatik, monoklonálnych protilátok a ďalších prostriedkov cielej liečby. Kniha je určená pro onkology a hematology, ale tiež pro internisty, pediatriy atd.

ISBN: 978-80-247-2808-7, kat. číslo 4005, 232 s.



Nalos Daniel, Mach Dušan a kolektív:

PERIFERNÍ NERVOVÉ BLOKÁDY PRO KLINICKOU PRAXI VČETNĚ ULTRAZVUKOVÉHO NAVÁDĚNÍ

Celobarevná publikace domácích autorů přináší komplexní a současně praktický přehled možností regionální anestezie periferních nervů s využitím kontroly zavádění pomocí nejmodernějších ultrazvukových přístrojů. Je určena zejména anesteziologům na všech druzích pracovišť, dále ji využijí pracoviště zabývající se léčbou bolesti, chirurgové, neurologové, ortopedi a další. Publikace může sloužit i jako pomůcka pro přípravu k atestační zkoušce z anesteziologie resuscitace a intenzivní medicíny.

Grada, ISBN 978-80-247-3280-0, katalog. č. knihy: 1335, 192 s.



Karel Lukáš, Aleš Žák a kolektív:

CHORBNÉ ZNAKY A PŘÍZNAKY

Základem knihy je idea: „Znaky a příznaky jsou stavebními kameny diagnózy!“. Autoři – zkušení vysokoškolské učitelé a lékaři z LF UK v Praze – ve své knize zpracovali 76 vybraných znaků, příznaků a některých důležitých laboratorních ukazatelů. Hesla jsou řazena abecedně, počínaje ascitem přes nauzeu a zvracení až po zvětšení mízních uzlin. Každé heslo má následující strukturu: definice, klasifikace, patofyziologie, výskyt, klinika, diagnóza, diferenciální diagnóza a základní použitá léčba.

Grada, ISBN 978-80-247-2764-6, katalog. č. knihy: 1559, 520 s.



OBJEDNÁVAJTE NA: Grada Slovakia s r.o, Moskovská 29, 811 08 Bratislava, fax: 02/ 5564 5289, e-mail: grada@grada.sk

www.grada.sk