

# Rakovina prostaty

informace pro muže, jejich rodiny a lékaře



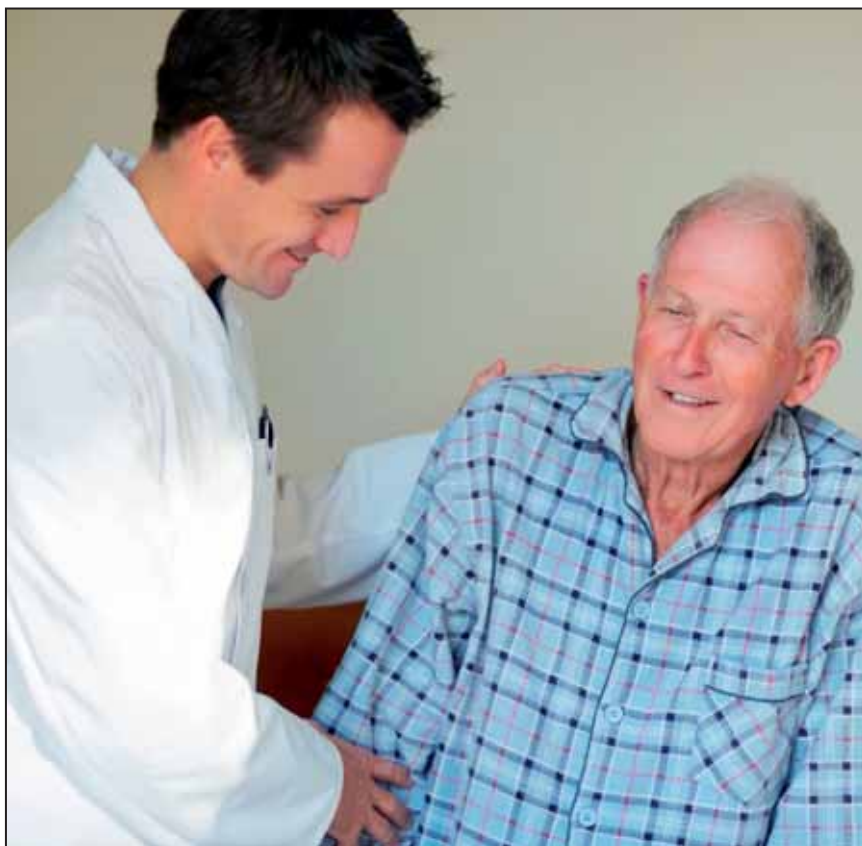
Připraveno v ARCUS - ONKO CENTRUM, SEKCE KARCINOMU PROSTATY

Vážený a milý kliente,

dovolte nám, abychom Vás v této brožůrce informovali o způsobech zjišťování rakoviny prostaty, o jejím výskytu, diagnostice a terapii (lčení). Tyto informace týkající se Vašeho možného onemocnění a případného lčení přirozeně nenahrazují pohovor s Vaším lékařem.

Rakovina prostaty je nejčastější rakovinou u mužů. Při včasné diagnóze je velká naděje na její úplné vylčení. Nové léčebné metody zaručují, při minimální invazi vynikající výsledky.

Věříme proto, že následující řádky Vám pomohou získat důležité a užitečné informace o této nemoci a o jejím lčení.



## Prostata a její význam

Prostata patří mezi mužské vnitřní pohlavní orgány. Prostata leží pod močovým měchýřem a přímo před konečníkem (Obr. 1). Skrz prostatu prochází horní část močové trubice. Do prostaty vstupují semenné vajíčky a také semenné provazce z varlat. Hlavní úkol prostaty je tvorba tekutiny pro spermie při ejakulaci, aby mohly být správně transportovány. Normálně má prostata tvar a velikost kaštanu (asi 2,5cm). Po obou stranách jsou uloženy nervy, které pomáhají při erekci. U mnoha mužů po 40-45. roku věku je třeba stav prostaty sledovat. Především je vhodné posoudit zda se nezvětšuje nebo zda nedochází k jejímu zhoubnému zvrhnutí. U starších mužů jsou nemoci prostaty velmi časté a je vhodné je rozpoznat včas.

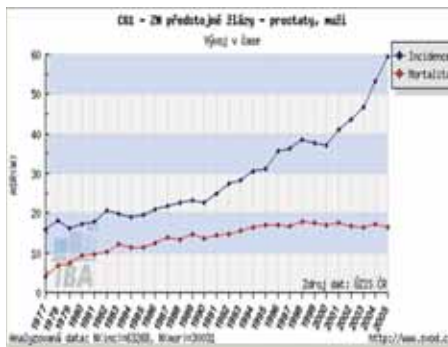
Obr. 1: Řez mužskou pávní se zobrazením prostaty a okolních orgánů



## Výskyt rakoviny prostaty

Rakovina prostaty je nejčastějším zhoubným nádorem u mužů v řadě vyspělých zemích světa. Přesná příčina onemocnění není jednoznačně známa. Vedle genetických predispozic se významně uplatňují výživa a dietetické návyky, jejich vlivu je připisováno 30 – 40 % na rozvoj karcinomu prostaty. Každý rok je na světě diagnostikováno více než 670.000 nových případů tohoto onemocnění. V Evropské unii se ročně jedná o více než 300.000 nových případů. Bohužel se tomuto onemocnění v minulosti nevěnovala vždy dostatečná pozornost a přibližně 90.000 mužů v Evropě na rakovinu prostaty každý rok zemřelo. Česká republika patří mezi země s vysokým výskytem rakoviny prostaty jak ukazuje Graf. 1.

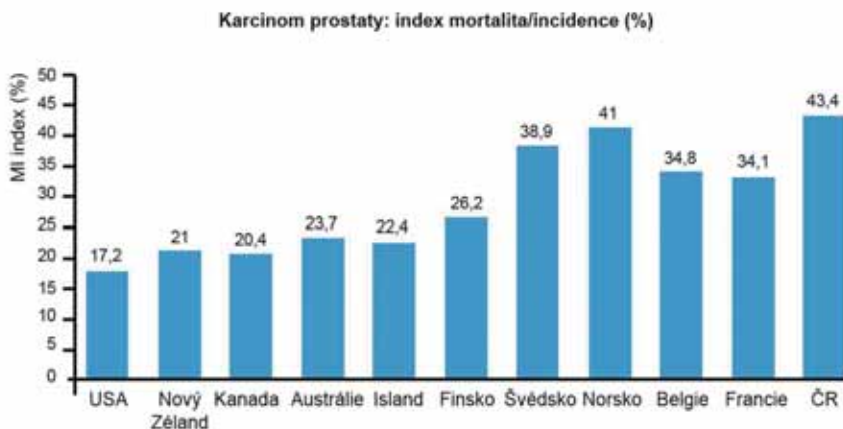
Graf. 1.: Rakovina prostaty má v České republice již od 80tých let jasně narůstající výskyt. Zdroj dat SVOD a ÚZIS ČR.



## Riziko úmrtí na rakovinu prostaty

Výskyt rakoviny prostaty v ČR dále trvale roste. Od roku 1995 do roku 2005 vzrostl na dvojnásobek a nadále dochází přibližně k 10% meziročnímu nárůstu. Ročně umírá v ČR na rakovinu prostaty okolo 1.400 mužů. V roce 2006 však byla situace opět výrazně horší a nově byla rakovina prostaty zjištěna u 4500 mužů. ČR bohužel patří k zemím s nejvyšší úmrtností na toto onemocnění při hodnocení indexu mortality/incidence (%) jak ukazuje Graf. 2. Stabilizovat nepříznivý vývoj úmrtnosti na rakovinu prostaty se podařilo v ČR teprve v posledních letech. V některých zemích jako je USA se již daří díky aktivnímu přístupu mortalitu na rakovinu prostaty dokonce snižovat.

*Graf. 2.: Rakovina prostaty hodnocená pomocí indexu mortality/incidence (%), WHO 2000 (podle- Cancer incidence, Mortality and Prevalence World-wide, WHO-IARC: Globocan 2000)- potvrzuje vzhledem k četnosti výskytu jednu z relativně nejvyšších hodnot úmrtí na rakovinu prostaty právě v České republice.*



Při pokračujícím stárnutí mužů v ČR lze očekávat další absolutní a % zvýšení počtu nových případů. Statistiky z USA (kde jsou známi aktivním přístupem k časné diagnostice i radikální léčbě rakoviny prostaty) patří k nejpřesnějším. Pro lepší představu o výskytu právě v USA lze také uvést, že v průměru každý 6tý muž v průběhu života onemocní klinicky manifestní rakovinou prostaty. Bohužel v podmínkách ČR má zatím pouze přibližně třetina nemocných zjištěný lokalizovaný nádor, asi 40 % tumorů je v době diagnózy již značně pokročilých.

## Časná diagnostika rakoviny prostaty s využitím krevního testu PSA

Podobně jako u jiných zhoubných nádorů je i u rakoviny prostaty úplné vyléčení možné pouze v časně fázi onemocnění tj. ve stádiu lokalizovaného onemocnění. V tomto období je však nemocný často bez obtíží a proto je pro časnou diagnostiku v současnosti využíváme především krevní test tzv.: prostatický specifický antigen (PSA). PSA je sice v současnosti zlatým standardem v laboratorní diagnostice rakoviny prostaty, ale protože se nejedná o specifický marker tohoto onemocnění, má

také své nedostatky. Pro elevaci PSA bude tento rok provedena biopsie prostaty asi u 1.3 milionů mužů. Celkově máme nyní asi 25 milionů mužů, kteří podstoupili minimálně jednu biopsii prostaty s negativním nálezem právě pro elevaci PSA. Nově se jedná také o zavádění PCA3 testu a v budoucnu zřejmě také o EPCA-2 testu, které jsou novými sérovými biomarkery více specifickými pro rakovinu prostaty. V současnosti se standardně při rizikových vyšších hodnotách PSA a riziku rakoviny prostaty provádí odběr vzorků z prostaty tzv.: biopsie prostaty. Rovněž v ČR je PSA test rutinně dostupný více než 15 let. Přes zavedení PSA v ČR zůstává v některých regionech naší republiky nepříznivě vysoký podíl pokročilého onemocnění v době stanovení diagnózy. Přibližně třetina nemocných má zjištěný lokalizovaný nádor a asi 40% tumorů je v době diagnózy generalizovaných. Je vhodné si uvědomit, že rakovina prostaty nevzniká, až v době, kdy hodnota PSA opakovaně a s odstupem významně přesáhla hodnotu 4ng/ml. Řada nemocných může profitovat s časné diagnostiky a léčby s kurativním záměrem již při nižších hodnotách PSA. Zvláště u mladších mužů ve věku do 50 let nebo v rizikových rodinách, kde se rakovina prostaty vyskytla u několika přímých příbuzných může být vhodné provést biopsii prostaty již při hodnotách PSA kolem 2,5 ng/ml. Referenční hodnoty PSA vztažené k věku jsou uvedeny v Tab. 1.

Tab. 1. Referenční (normální) hodnoty PSA vztažené k věku.

Věk (roky)	Referenční hodnota PSA (ng/ml)	Věk (roky)	Referenční hodnota PSA (ng/ml)
40-49	≤ 2,5	60-69	≤ 4,5
50-59	≤ 3,5	70-79	≤ 6,5

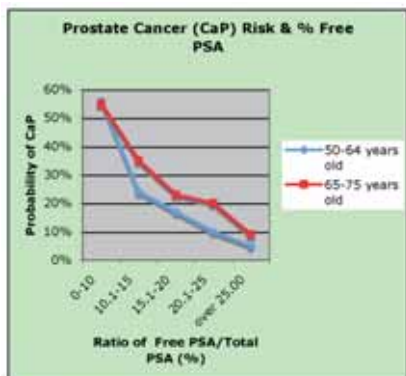
Biopsii prostaty neváháme provést bez ohledu na hodnotu PSA také v případě, že je zjištěn také abnormální pohmatový – rizikový nález na prostatě při vyšetření prostaty prstem přes konečník, protože u některých pacientů může být rakovina prostaty odhalena ještě dříve než se začne zvyšovat hladina PSA (Tab 2 a,b).

Tab. 2. Tabulka pro předpověď rizika pro karcinom prostaty na základě zjištěné hodnoty PSA dle údajů EAU Guidelines (European Association of Urology)

PSA (ng/ml)	PPV pro karcinom prostaty
0-1	2,8-5%
1-2,5	10,5-14%
2,5-4	22-30%
4-10	41%
>10	69%

PPV = pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value); PSA = prostatický specifický antigen

Tab. 2a: Riziko rakoviny prostaty se zvyšuje s narůstající hodnotou PSA jak ukazuje oficiální materiály European Association of Urology Guidelines. Z tohoto důvodu dnes řada urologických pracovišť doporučuje provést transrektální ultrasonografii (TRUS) prostaty a jehlovou biopsii u mladších nemocných většinou již při hodnotách PSA větších než 2,5 ng/ml. Výskyt karcinomu prostaty se v pásmu hladin PSA 2,5 – 4 ng/ml totiž týká asi ¼ případů.



Tab. 2b: Rovněž hodnota free PSA (poměr f/t PSA) přispívá ke zpřesnění odhadu rizika rakoviny prostaty. Čím nižší je hodnota tohoto parametru tím je vyšší riziko rakoviny prostaty.

Při hodnocení výsledků PSA testu by se nemělo zapomínat na možnost zkreslení výsledku například nadváhou či obezitou klienta. Obezita může být spojena s vyšší mortalitou na rakovinu prostaty, což je také spojováno s nálezem často primárně horších nálezů v době diagnózy rakoviny prostaty u obézních mužů. Příčinou je zřejmě pozdější zahájení diagnostiky rakoviny prostaty vzhledem k naředění PSA v těle - tzv.: dilučnímu efektu obezity na sérové hladiny PSA. Zvyšující se stupeň obezity v závislosti na nárůstu body mass indexu (BMI): normální hmotnost (BMI < 25), nadváha (BMI 25-30), obezita I. stupně (BMI 30-35), obezita II. stupně (BMI 35-45) a obezita III. stupně (BMI > 45), vede k statisticky signifikantnímu poklesu průměrné hodnoty PSA (Tab. 3), jak bylo zjištěno v provedené Francouzské studii – 3,7; 3,0; 2,6 a 1,5 ng/ml.

Tab. 3: Tabulka zohledňující průměrný pokles hodnoty PSA u nemocných v závislosti na zvyšující se hmotností vyjádřené pomocí BMI (body mass index) – diluční efekt obezity na hodnotu PSA.

normální hmotnost (BMI < 25)	průměrná hodnota PSA 3,7 ng/ml
nadváha (BMI 25-30)	průměrná hodnota PSA 3,0 ng/ml
obezita I. stupně (BMI 30-35)	průměrná hodnota PSA 2,6 ng/ml
obezita II. stupně (BMI 35-45) a obezita III. stupně (BMI > 45)	průměrná hodnota PSA 1,5 ng/ml

Jedná se o závažnou problematiku neboť v civilizovaných zemích dochází k významnému nárůstu obezity. Obdobný nepříznivý trend narůstající obezity je patrný také v ČR. Na základě těchto zjištění se jeví jako vhodné snížit hranice hodnot PSA při indikacích biopsie prostaty u obézních nemocných.

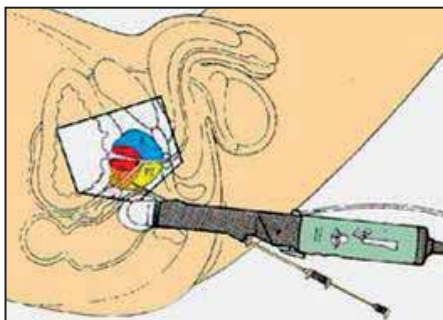
Časná diagnostika rakoviny prostaty s využitím průměrné PSA umožňuje zlepšit léčebné výsledky a např. v USA již díky časně diagnostice a následné aktivní léčbě došlo k poklesu úmrtnosti na rakovinu prostaty. Při posuzování rizik nesmíme zapomínat, že produkce PSA buňkami rakoviny prostaty závisí na stupni diferenciaci (agresivity) tedy gradingu nádoru. Buňky špatně diferencovaného karcinomu (High-grade tedy agresivního nádoru) mnohdy ztrácejí schopnost produkovat PSA. Rakovina prostaty s Gleason grade

5 produkují méně PSA než u karcinomu s grade 3. Část pacientů může mít tedy nízké hodnoty PSA i ve stádiu pokročilého onemocnění. Aby byla časná diagnostika efektivní a skutečně časná vyžaduje to dobrou spolupráci mezi klientem, urologem a ošetřujícím respektive praktickým lékařem.

### **Biopsie a histologie v časné diagnostice rakoviny prostaty**

Bez bioptického průkazu rakoviny prostaty není až na vzácné výjimky možné léčit pacienta. Spolehlivé odlišení nádoru od benigní tkáně bez bioptického a histologického ověření totiž není možné. V minulosti byla za standardní postup považována biopsie (tedy odběr vzorků tkáně prostaty pomocí speciální jehly) s odběrem 6 vzorků, tzv. sextantová biopsie, která se nezřídka prováděla pouze pod palpační kontrolou bez využití ultrasonografie. Dnes je standardem provádět biopsii prostaty přes konečník (Obr. 2) s navigací pomocí transrektální ultrasonografie (TRUS) tedy přes konečník a s použitím speciálního bioptického odběrového automatu, což zefektivňuje a zkvalitňuje vlastní vyšetření.

*Obr. 2: Schéma pro biopsii prostaty*



*V současnosti je standardem provádět biopsii prostaty přes konečník s navigací pomocí transrektální ultrasonografie (TRUS) a s použitím speciální bioptické jehly.*

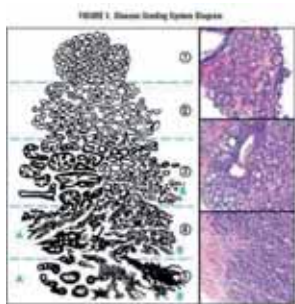
Protože v minulosti odběr malého počtu vzorků nebyl dostatečně efektivní a značná část nádorů nebyla rozpoznána, byly již tyto schémata s malým počtem vzorků (tedy sextantová biopsie) opuštěny. Většina předních odborníků doporučuje provádět odběr většího počtu vzorků z prostaty, kdy v současnosti je za minimum obvykle považováno provedení odběru aspoň 12 vzorků. V případě, že je pohmatově či při ultrasonografii zjištěno podezřelé ložisko neváháme připojit další cílené odběry z podezřelého místa. Při biopsii odebraná tkáň prostaty je pak odeslána k histologickému vyšetření. Vlastní histologické vyšetření je pak velmi důležité pro posouzení závažnosti nálezu a pro rozhodnutí o vhodnosti sledování či agresivité další léčby. Histopatologický grade (stupeň agresivity) patří k nejdůležitějším parametrům. V systému TNM klasifikace (písmeno T je odvozeno od slova Tumor (nádor), N od slova Noduli (uzliny) a M od metastázy), se rozlišují 4 stupně podle Mostoffiho, ale v praxi využíváme hodnocení zavedené Gleasonem (Obr.3A,B). Gleasonův systém, který diferencuje nádory do 5 kategorií. Protože rakovina prostaty tvoří různé typy diferencovaných formací, používáme Gleasonovo skóre



(GS), tedy součet dvou nejčastějších stupňů diferenciace. Nález GS > 7 je považováno za rizikové a je spojováno se závažnou prognózou a nález je indikován k agresivnější vedené léčbě.

*Obr. 3A,B: Histologické hodnocení rakoviny prostaty - v praxi využíváme hodnocení zavedené Gleasonem.*

*Obr. 3A: Dr. Donald Gleason vytvořil v současnosti v klinické praxi nejpoužívanější systém pro histopatologické hodnocení rakoviny prostaty.*



*Obr. 3B: Histopatologický Gleasonův skórovací systém u rakoviny prostaty rozlišuje na základě hodnocení žlázek postižených karcinomem při relativně malém mikroskopickém zvětšení na celkem 5 základních vzorů. Nejlépe diferencovaný nádor je označován jako grade 1 a naopak nejhůře diferencovaný jako grade 5. Vzhledem k častému výskytu heterogenních nádorových struktur u rakoviny prostaty je tradiční součástí histopatologického hodnocení uvedení dvou nejčastěji se vyskytujících vzorů, které se sčítají v rámci Gleason skóre například 5 (3+2), kdy jako první je uveden převažující vzor v nádorových strukturách. Pro klinické účely se pak právě na základě Gleasonova skórovacího systému používá pro stanovení rizikivosti v rozmezí Gleason skóre 2-5 jako dobře diferencovaný nádor s nízkým rizikem, Gleason skóre 6 jako středně diferencovaný nádor se středním rizikem a Gleason skóre 7-10 jak špatně diferencovaný nádor s vysokým rizikem.*



V minulosti nebývala výpovědní hodnota histologie z biopsie prostaty ve všech případech dostatečná a právě definitivní histologie z preparátu po provedené prostatovesikulektomii (tj.: standardní radikální operační odstranění celé prostaty se semennými váčky) teprve odhalila mnohem agresivnější formace rakoviny prostaty, které by při pouhém sledování bez rebiopsie unikly a vedení léčby by pak nebylo dostatečně agresivní. Výrazným pokrokem v tomto směru, který přispívá k tomu, že agresivita onemocnění není v počátcích choroby podceněna, je nová koncepce histologického hodnocení odebraných bioptických vzorků – dle platného Konsenzu patologů zabývajících se uroonkologickou problematikou (The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) - Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma). Nově navržené změny vycházejí z poznatku, že při primární biopsii prostaty s nálezem rakoviny prostaty mohou být nalezeny značně heterogenní maligní struktury s různým stupněm diferencovanosti karcinomu klasifikovaném v bodovacím systému dle Gleasona ve škále 1-5. Gleasonova charakteristika 1 odpovídá nejlépe diferencovaným karcinomům a z hlediska biologické agresivity nejpříznivějšímu grade u těchto nádorů. Naopak Gleasonova charakteristika 5 představuje nejagresivnější typ nádorů ze ztrátou diferenciace. V minulosti hodnocení zahrnovalo pouze uvedení dvou nejčastěji se vyskytujících – převládajících vzorů v Gleasonově skórovacím systému (označovaném jako Gleason score). O osudu nemocných a za agresivitu nádorového onemocnění však zodpovídají



především již zmíněné nejméně diferencované struktury karcinomu v Gleasonově škále tedy charakteristiky 4-5, které pokud byly při biopsii zachyceny pouze minoritně se do výsledného hodnocení biopsie v Gleasonově score v minulosti vůbec nezohlednily. Na tomto místě lze tedy pozitivně konstatovat, že nová koncepce histologického hodnocení biopsie prostaty toto riziko podcenění eliminuje a uvádí nalezené nejméně diferencované a nejagresivnější struktury rakoviny prostaty, přestože byly při biopsii zachyceny v minoritním množství. Větší přesnost této nové mezinárodní klasifikace tak nyní eliminuje riziko podcenění nálezu a umožňuje pro rizikové případy vést léčbu od počátku již dostatečně agresivně bez podcenění stavu. Kromě histologie je při rozhodování o léčbě také velmi důležitý rozsah nemoci, který hodnotíme pomocí již zmíněné TNM klasifikace.



#### **TNM klasifikace rakoviny prostaty:**

TNM klasifikace zhoubných novotvarů představuje nejvíce používaný způsob klasifikace rozsahu nádorového šíření. Klasifikace TNM představuje rozsah (staging) nádorového onemocnění. Určují se tři základní parametry:

**T (Tumor)** - velikost a rozsah primárního tumoru,

**N (Nodus)** - postižení lymfatických uzlin, do kterých odtéká lymfa z postižené oblasti (regionální uzliny)

**M (Metastasis)** - přítomnost vzdálených metastáz

V současnosti je platné a používané šesté vydání TNM z roku 2002 (TNM Classification of Malignant Tumours, Sixth Edition, 2002), které poskytuje nové, mezinárodně dohodnuté standardy k popisu a kategorizaci stadií a šíření nádorů. Pro lepší představu tohoto hodnocení u rakoviny prostaty lze zjednodušeně uvést TNM klasifikaci v přehledné tabulce – Tab. 4.

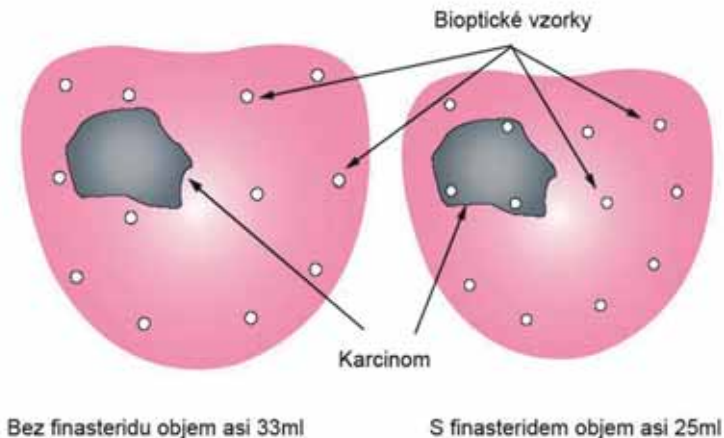
Tab. 4: TNM klinická klasifikace rakoviny prostaty

<b>T – primární nádor</b>	
T1	Nádor je ještě malý a lze jej zjistit pouze histologicky, nejčastěji při biopsii prostaty při zvýšeném testu PSA - T1c eventuálně náhodně z endoresekované tkáně prostaty - T1a,b
T2	Nádor je již vyhmatalný, ale je zatím ohraničený na prostatu. Pokud je prostata s nádorem radikálně operačně odstraněna, překlasifikuje se z původního stádia T1 na stádium T2 podle rozsahu a podle toho zda postihuje pouze méně než polovinu jednoho laloku T2a, více jak polovinu jednoho laloku T2b nebo již oba laloky prostaty T2c.
T3	Nádor je již lokálně pokročilý a prorostl již přes pouzdro prostaty. Jednostranné nebo oboustranné šíření přes pouzdro se označuje jako T3a, prorůstání do semenných váčků jako T3b.
T4	Nádor je již lokálně velmi pokročilý a prorostl již do okolních orgánů v okolí prostaty tj.: do hrdla močového měchýře, do zevního svěrače, konečníku, do okolního svalstva nebo do stěny pánve.
<b>N – Regionální mízní uzliny</b>	
N1	Nádor již postihuje též lymfatické uzliny
<b>M – Vzdálené metastázy</b>	
M1	Jsou zjištěny vzdálené metastázy. M1a - postiženy jsou mimoregionální mízní uzliny. M1b metastázy jsou v kostech (nejčastější místo šíření pro rakovinu prostaty). M1c – mimokostní metastázy (plíce, játra aj.).
TNM klasifikace umožňuje posoudit situaci, stanovit prognózu a rozhodnout o neúčinnějším typu a průběhu léčby.	

Další velmi důležité informace pro lékaře a jejich pacienty se zbytnělou prostatou a potenciálně také s rakovinou prostaty, které mohou být využity pro biopsii a chemoprevenci vyplývají z dlouhodobého sledování pacientů léčených finasteridem. Jedná se o studii zabývající se možností prevence rakoviny prostaty - The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). Jedná se o vůbec největší studii, kterou mají urologové k dispozici. Studie byla iniciována vládou Spojených států amerických prostřednictvím velmi uznávané a nejprestižnější organizace v této oblasti, kterým je The National Cancer Institute (NCI). V této studii bylo potvrzeno signifikantní snížení rizika vzniku rakoviny prostaty o 24,8% u mužů, kteří dostávali finasterid. Jedná se zatím o jedinou takto účinnou medikamentózní léčbu, která může klinicky významně redukovat rozvoj rakoviny prostaty. Radost nad novou velkou možností jak můžeme efektivně snížit riziko rakoviny prostaty pomocí finasteridu však byla zpočátku do určité míry zkalena vyvolanými rozpaky nad dnes již objasněným artefaktem týkajícím se o něco vyšším zachytem nádorů Gleason grade 7-10 v rameni s finasteridem (6,4%) oproti placebové skupině (5,1%). Podrobnějšími rozbory a analýzou byl vysvětlen tento artefakt, kdy podávání finasteridu vede ke zmenšení prostaty a tím se zlepšuje detekci rakoviny při jehlové biopsii prostaty jak ukazuje následující Obr. 4.

Obr. 4. Efekt aplikace finasteridu, vede ke zmenšení celkového objemu prostaty a tím ke zlepšení možnosti zachytit rakovinu prostaty při jehlové biopsii prostaty.

**Efekt aplikace finasteridu, vede ke zmenšení celkového objemu prostaty a tím ke zlepšení možnosti zachytit karcinom prostaty při jehlové biopsii prostaty.**

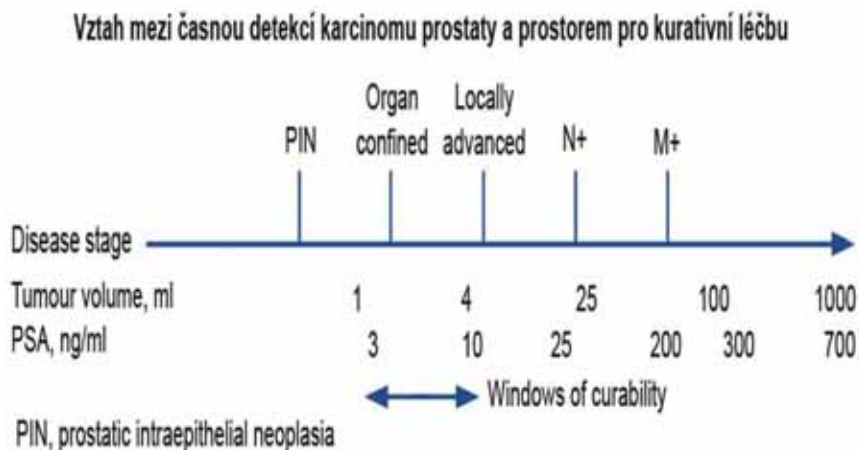


Obr. 4. Z obrázku je dobře patrné, že při stejném velkém ložisku rakoviny prostaty (okrasek šedé barvy odpovídající tumoru s objemem přibližně 1ml) a při stejném počtu provedených odběrů vzorků (odběr standardních 12 vzorků) při jehlové biopsii prostaty v obou případech může vést ke zcela odlišnému výsledku pokud pacient nedostával finasterid a prostata byla velikosti 33ml (Obr. prostaty vlevo). Pokud dostával nemocný finasterid dochází k redukci objemu prostaty přibližně o 25% tedy z původních 33ml na 25ml (Obr. prostaty vpravo). V původně větší prostatě všech 12 vzorků stejně velký nádor minulo, zatímco při zmenšení prostaty díky finasteridu se již do stejně velkého nádoru trefily celkem 3 z 12 odebraných a stejně zacílených jehlových biopsií. Při matematickém porovnání takto zlepšené detekce karcinomu prostaty o 20% ve zmenšeném objemu prostaty toto odpovídá také navýšení výskytu Gleason grade 7-10 v rameni s finasteridem v PCPT studii.

Tato demaskace nebo zlepšený záchyt hůře diferencovaných karcinomů prostaty u nemocných, kdy se zvýšila výtěžnost jehlové biopsie prostaty díky zmenšení prostaty při užívání finasteridu je naopak z klinického hlediska vítána. V minulosti se urologové domnívali, že z léčby finasteridem budou profitovat pouze nemocní s výrazně zvětšenou prostatou s objemem nad 40 ml. Další subanalýzy studie MTOPS však prokázaly, že v této studii se signifikantně vyšší riziko klinické progresy onemocnění týkalo již nemocných s objemem prostaty  $\geq 25$  ml a s hodnotou PSA  $\geq 1,5$  ng/ml. Finasterid nevede pouze ke snížení rizika rozvoje rakoviny prostaty, které můžeme využívat v rámci chemoprevenční léčby. Právě chemoprevenční léčbu s finasteridem jako prevenci rakoviny prostaty je dle současného závěru Evropského Konsensu vhodné zvážit například v případech familiárního výskytu onemocnění či abnormální hodnotě PSA. Tito rizikovní nemocní musí být dále pečlivě sledováni a dle potřeby neváháme opakovat biopsii

prostaty při trvajícím suspektním laboratorním či klinickém nálezů. Opakování biopsie obvykle indikujeme v odstupu 3 - 6 měsíců, kdy většinou zvyšujeme počet odebraných vzorků, volíme jiné schéma odběru, přidáváme odběr biopsie z periferie žlázy a tranzitorní zóny. Hlavní význam znalosti hodnot PSA například již od 45let věku spočívá v přínosu pro časnou diagnostiku rakoviny prostaty, kdy největší šanci na úplné vyléčení mají nemocní obvykle dosud s nízkými hodnotami PSA jak ukazuje.

Obr. 5: Vztah časně detekce rakoviny prostaty s vymezením prostoru pro neefektivnější (kurativní) léčbu



Obr. 5: Graf zachycující prostor pro možnou kurativní léčbu rakoviny prostaty ve vztahu k jednotlivým stádiím onemocnění, objemu nádoru a hodnotám PSA. Období možné kurativní léčby rakoviny prostaty se týká časně onemocnění, kdy PSA obvykle nepřesáhne hodnotu 20-25ng/ml a objem nádoru je obvykle přibližně do 5 ml.

### Léčba lokalizované a lokálně pokročilé rakoviny prostaty

Úplné vyléčení nemocných s rakovinou prostaty je možné pouze ve stádiu lokalizovaného onemocnění. V klinické praxi je proto řadu let k posouzení pokročilosti rakoviny prostaty a pro odhad výsledku léčby užívána řada nomogramů, které zohledňují data, nálezy a výsledky velkého množství v minulosti léčených pacientů. Mezi nejčastěji v klinice používané tabulky a nomogramy patří například Partinovy, Kattanovy nebo Hanovy nomogramy. Některé z nich jsou dostupné online na internetu včetně interaktivních kalkulátorů. Příkladem mohou být již výše zmíněné Partinovy nomogramy na webových stránkách John Hopkins Brady Urological Institute z Baltimore v USA (<http://urology.jhu.edu/prostate/partintables.php>), kde je na základě hodnoty PSA před biopsií prostaty, Gleasonova skóre z biopsie prostaty a na základě klinického per rectum vyšetření před biopsií prostaty kalkulována předpověď výsledného nálezu po radikální prostatektomii (tzn.: šance plně lokalizovaného onemocnění, riziko penetrace pouzdra, riziko infiltrace semenných váčků či pozitivita pánevních uzlin).

Základními metodami aktivní léčby lokalizovaného karcinomu prostaty jsou léčba operační a radioterapie. Operace pro rakovinu prostaty patří k nejnáročnějším výkonům. V minulosti jen malé množství informací o anatomických detailech týkajících se funkčně důležitých struktur v bezprostřední blízkosti a okolí prostaty přinášelo stále neuspokojivé pooperační výsledky zatížené významnou morbiditou. Teprve podrobné anatomické studie a operační technika Prof. Walshe používaná pro radikální prostatektomii, založených na vztahu prostaty k Santorinskému cévnímu plexu a důležitým nervově-cévním svazkům tak vedly následně k zavedení anatomického přístupu při provádění radikální retropubické prostatektomie. Tyto poznatky vedly k minimalizaci krevních ztrát během výkonu a tak byly zajištěny předpoklady pro mnohem přehlednější operační pole, které je pro operátora nepříznivě uloženo v hloubce malé páne a částečně zakryté stydkou kostí. Na základě těchto důležitých poznatků došlo k optimalizaci a standardizaci výkonu. Kromě těchto důležitých anatomických poznatků sehrává při rozšiřování a rozvoji radikální prostatektomie tak významnou roli technický pokrok, kdy technické vybavení operačních center zásadní měrou přispívá ke zlepšování výsledků (Obr. 6. A,B). Radikální prostatektomie je v současnosti stále standardním a základním způsobem léčby lokalizované rakoviny prostaty a patří mezi nejčastější operační výkony prováděné v centrech zabývajících se uroonologickou chirurgií. Další šance pro urology a jejich pacienty jak radikální prostatektomii provést miniinvasivně nastala po vyvinutí nové brilantní technologie - daVinci® robotického systému. Touto novou etapou je právě využití sofistikovaných robotických technik, jejichž špičku v současné medicíně představuje nejnovější robotický systém daVinci® (Intuitive Surgical®, USA).

*Obr. 6.A,B: Prof.Walsh se stal průkopníkem radikální prostatektomie, kterou dnes řada specializovaných center provádí pomocí robotického systému daVinci (Intuitive Surgical®, USA).*



*Obr. 6.A. Průkopník operační léčby rakoviny prostaty tj.: radikální anatomické retropubické prostatektomie -  
**Prof. Patrick C. Walsh, MD***



*Obr. 6.B. Jednotlivé hlavní komponenty robotického systému daVinci (Intuitive Surgical®, USA). Ovládací konzola robotického operátora, pacientská konzola, přístrojová multifunkční sestava pro insulaci kapnoperitonea, zdroj studeného světla, elektrokoagulační a odsávací jednotka atd. na operačním sále pro robotickou chirurgii*

Díky technickým přednostem tohoto robotického daVinci® systému je zlepšit výsledky a tak se daVinci® prostatektomie stává výkonem pro nemocného i operátora bezpečnějším a šetrnějším a robotika tak vytlačuje předchozí operační techniky, kterými byly dříve konvečně otevřená nebo laparoskopická radikální prostatektomie.

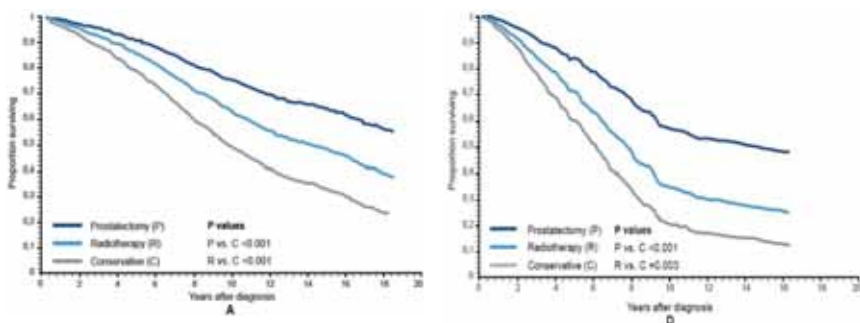
<b>Tab. 1.1. Porovnání laparoskopie a robotiky</b>	
<b>Laparoskopie</b>	<b>Robotika</b>
2-rozměrný obraz	3-rozměrný obraz
pevné (rigidní) instrumenty	ohybné (flexibilní) instrumenty (wrist)
limitovaná ergonomika	výborná ergonomika
únava (třes nástrojů)	eliminace fluktuací (třesu)
nestabilní držení kamery	klidný obraz
dlouhá „learning curve“	kratší „learning curve“

*Obr. 7 A: Robotický operační systém daVinci® disponuje celou řadou zřejmých technických výhod, díky kterým se daVinci® prostatektomie stává výkonem pro nemocného i operátora bezpečnějším a šetrnějším a robotika tak vytlačuje předchozí operační techniky. V roce 2007 bylo například v USA provedeno již více než 60% všech radikálních prostatektomií právě roboticky pomocí daVinci® operačního systému. V současnosti je v USA instalováno již více než 900 daVinci® operačních robotů, a například v Belgii, která má přibližně stejný počet obyvatel jako ČR se jedná o více než 20 daVinci® robotů. Obr. 7B: Ukázka z prvního centra pro robotickou chirurgii v České republice v Nemocnici Na Homolce Praha, které disponuje celkem 2 čtyřramennými robotickými systémy daVinci® Intuitive Surgical®, USA.*





Jak vyplývá z publikovaných studií má pro onkologické a funkční výsledky v případě radikální prostatektomie velký význam nejenom výběr pacientů (rozsah onemocnění, obezita, věk, stavy po předchozích výkonech na prostatě a v malé pánvi, velikost prostaty atd.), ale výsledky jsou značně závislé přímo na chirurgovi, jeho zkušenostech a jeho technickém vybavení. Nicméně je jasné, že se radikální prostatektomie stala pro svoji vysokou efektivitu v porovnání s konzervativním postupem (Graf. 3) a pro sofistikovanou propracovanost standardním způsobem léčby lokalizovaného karcinomu prostaty obvykle pro nemocné v dobrém celkovém zdravotním stavu a ve věku do 70 let.



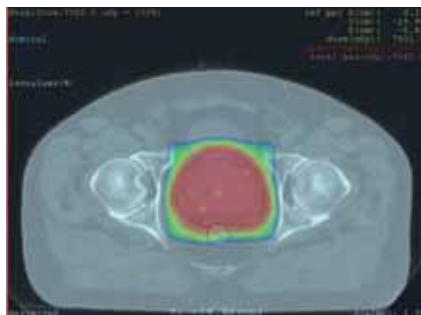
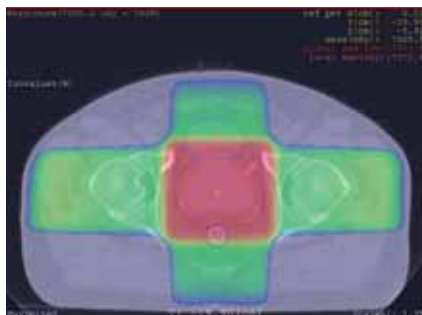
Graf 3: Dlouhodobé sledování nemocných s rakovinou prostaty (Henry Ford Hospital Detroit) zachycuje přežívání všech nemocných (A) se zjištěným lokalizovaným karcinomem prostaty v závislosti na metodě primární léčby (radikální prostatektomie, radioterapie nebo konzervativní postup) při dlouhodobém sledování nemocných. Statisticky významně je lepší přežívání u nemocných po aktivní léčbě (prostatektomie, radioterapie) a především po provedeném chirurgickém odstranění prostaty. Při hodnocení a porovnání výsledků u nemocných s hůře diferencovaným karcinomem prostaty (D) je dlouhodobý lepší výsledek radikální prostatektomie ještě výraznější.

Mezi další standardní metody aktivní léčby rakoviny prostaty patří radioterapie. V současnosti máme k dispozici několik velmi efektivních metod, které lze uplatnit při radioterapii s kurativním záměrem. Jedná se o zevní teleradioterapii (EBRT - External Beam Radio Therapy) – 3D-CRT tj.: 3-dimenzionální konformní radioterapie nebo IMRT (Intensity Modulated Radio Therapy). 3D-CRT je metoda založena na třírozměrném vymezení klinického cílového objemu, kdy požadovaná lokální ložisková dávka záření je minimálně 72 Gy (při použití denní dávky 1,8-2,0 Gy na frakci až 76 Gy, při vysoké dediferenciaci je možná eskalace dávky metodou IMRT až na 84Gy ve 35 až 41 frakcích). Cílem IMRT je překonat limitace 3D-CRT, kdy dopadající svazky záření jsou modifikovány pro zajištění lepší distribuce celkové dávky v cílovém objemu. IMRT je nová sofistikovaná metoda, nicméně časově velmi náročná technika, vyžadující sofistikovaný výpočet ozařovacího plánu a rovněž i z pohledu vlastního ozaření, které se pohybuje okolo jedné hodiny na pacienta. Mezi nejnovější metody zevní radioterapie, patří také 3-dimenzionální konformní radioterapie využívající protonové záření (Obr. 8 A, B). Pro vysokou ekonomickou náročnost této metody je její využívání méně časté. Mezi úskalí EBRT patří změna polohy prostaty v průběhu ozařování, což může vést k neoptimální distribuci záření do cílového objemu prostaty a na okolní tkáň. Změna polohy prostaty může



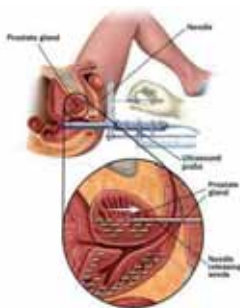
být zapříčiněna rozdílnou náplní konečnicku v jednotlivých dnech radiační léčby nebo se může měnit svalový tonus také v průběhu jednoho sezení. Novou metodou, která se snaží řešit tento problém je Calypso® systém. Jedná se o postup umožňující přesnou lokalizaci cílového orgánu, kdy se do prostaty implantují 3 detekovatelné poziční markery, které je možno kdykoliv v průběhu léčby zaměřit pomocí externího snímače a tak zajistit optimální distribuci záření do cílového objemu v průběhu celé léčby (Calypso® 4D Localisation System). Obdobně s velmi přesným systémem zaměření prostaty při ozarování pracuje metoda tzv.: IGRT. Další metodou využívající záření je brachyterapie (u prostaty se jedná především o intersticiální aplikaci přímo do tumoru respektive do prostaty a rozlišujeme – trvalou nebo dočasnou aplikaci zdroje záření). Brachyterapie v monoterapii je indikována u nemocných s příznivým nálezem T1-2aN0M0, Gleason skóre 2-6, PSA < 6 ng/ml. U pacientů s větší prostatou a objemem prostaty > 60 ml se před brachyterapií na dobu 6-9 měsíců nasazuje neoadjuvantní cytoredukční hormonální léčba, která také vede ke zmenšení prostaty. V praxi se využívají 2 odlišné techniky brachyterapie: HDR (High Dose Rate) afterloading s aplikací  $^{192}\text{Ir}$  nebo permanentní aplikace radioaktivních zrn  $^{125}\text{I}$  nebo  $^{103}\text{Pd}$  (Obr.9). Rovněž je možná kombinovaná zevní radioterapie a brachyterapie, u nemocných s rizikovějšími parametry CaP.

Obr. 8 A,B: Příklad porovnání izodózového plánu a rozložení izodóz ohraničující léčebný objem při optimalizaci EBRT u karcinomu prostaty technikou 4 polí při využití klasického (A) fotonového záření a (B) protonového záření.



(A) Izodózový plán technikou 4 polí s fotony

(B) Izodózový plán technikou 4 polí s protony



Obr. 9.: Schéma brachyterapie karcinomu prostaty, kdy se vlastní výkon provádí v celkové či svodné anestézii a průběh celého výkonu je navigován pomocí transrektální ultrasonografie. V tomto případě se jedná o permanentní aplikace radioaktivních zrn.

Každá léčba rakoviny prostaty může mít také své vedlejší negativní účinky (Tab. 5). Intenzita a četnost těchto vedlejších nežádoucích účinků se liší v závislosti na typu použité léčby a některé tyto nežádoucí účinky jsou spojeny pouze s některými modalitami léčby. Před rozhodnutím o výběru nevhodnější léčebné metody jsou posouzeny individuální nálezy a také preference a přání nemocného je zásadním před zahájením léčby.

Tab.5: Přehled jednotlivých léčebných metod rakoviny prostaty a jejich potenciálně negativní účinky.

	Pozorné sledování (Watchful waiting)	Operace	Zevní ozáření	Brachyterapie	Hormonální léčba
Narušení erekce a sexuálních funkcí	Vzácně	60 %	45 %	45 %	10-60 % podle typu
Problém s udržení moči (inkontinence)	Vzácně	9 %	Vzácně	2-4 %	Vzácně
Časté či bolestivé močení	Vzácně	Vzácně	8 %	10-20 %	Vzácně
Průjmy	Vzácně	Vzácně	8 %	8 %	10-30 % podle typu
Metabolické a hormonální dysbalance	Vzácně	Vzácně	Vzácně	Vzácně	30-70 % podle typu
Efektivita	Jen pro nerizikové	Signifikantní bez generalizace	Signifikantní bez generalizace	Signifikantní bez generalizace	Pokročilé

Dle vývoje stavu lze samozřejmě léčbu rakoviny prostaty kombinovat všemi efektivními postupy tj.: operaci, radioterapii a hormonální léčbu. Například při selhání radioterapie v rámci lokální aktivní léčby přichází v úvahu provedení záchranné radikální prostatektomie, nebo kryodestrukce u vybraných případů. Obdobně u nemocných lze po operaci doplnit radioterapii nebo u nemocných, kteří měli po provedené radikální prostatektomii zjištěn pozitivní histologický průkaz metastáz rakoviny prostaty ve spádových mízních uzlinách, byl prokázán přínosný efekt pokud byla léčba doplněna o včasnou hormonální terapii. Dále lze v různých situacích a s ohledem na individuální nálezy a preference jednotlivých pacientů s lokálně pokročilou rakovinou prostaty použít celou řadu osvědčených modalit hormonální léčby. V této indikaci lokálně pokročilého nádoru jsou aktuálně za adekvátní metody hormonální léčby (Tab. 6) považovány: oboustranná orchiektomie (odstranění hormonálně aktivní tkáně varlat), injekční aplikace LHRH analog (injekční léky potlačující produkci testosteronu) nebo perorální léčbu bicalutamidem aj, což jsou tabletové léky blokující androgenní (testosteronové) receptory, které jinak zodpovídají a zprostředkovávají další stimulaci nádorových buněk rakoviny prostaty k růstu.

Tab. 6: Základní situace, při kterých je možno využít hormonální léčbu pro rakovinu prostaty

- Adjuvantní (po operaci) léčba po radikální prostatektomii
- Neoadjuvantní (před) a adjuvantní (po) léčba po radioterapii
- Hormonální léčba pro biochemický PSA relaps onemocnění
- Hormonální léčba lokálně pokročilé rakoviny prostaty
- Hormonální léčba metastazující rakoviny prostaty

Hormonální léčba zůstává důležitou součástí komplexní péče o nemocné s rakovinou prostaty. Bohužel v podmínkách ČR má zatím totiž pouze přibližně pouze třetina nemocných zjištěný lokalizovaný nádor, asi 40 % tumorů je již v době diagnózy disseminovaných. Volba léčby závisí na řadě okolností, mezi které patří rozsah a projevy

vlastního onemocnění (Tab. 7 shrnující indikace pro časnou hormonální léčbu rakoviny prostaty), preference nemocného, dostupnost a finanční náročnost jednotlivých léčebných modalit, které se mohou poměrně výrazně odlišovat v jednotlivých zemích a regionech.

Tab.7: Indikace časně hormonální léčby rakoviny prostaty (PC)

<b>Absolutní indikace</b>	<b>Symptomatický generalizovaný PC #</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hrozící nebo manifestní komprese míchy</li> <li>• Patologické zlomeniny</li> <li>• Algická symptomatologie</li> <li>• Lymfedém či venostáza</li> </ul>
<b>Doporučené indikace</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vzdálené metastázy bez symptomatologie</li> <li>• Postižení lymfatických uzlin</li> <li>• Obstrukce horních močových cest</li> <li>• Krvácení z prostatické uretry</li> </ul>
<b>Relativní indikace</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokálně pokročilý karcinom prostaty</li> <li>• Lokalizovaný PC s vysokým rizikem progresu po radikální prostatektomii (pT2b nebo GS <math>\geq</math>8 nebo PSA <math>&gt;</math>20 ng/ml)* nebo po radioterapii (T1-2 NxM0 a GS <math>&gt;</math>6 a PSA <math>&gt;</math>10 ng/ml)</li> <li>• Recidivující subvesikální obstrukce způsobená PC</li> <li>• Informování nemocní s kontraindikací lokální léčby, kteří chtějí být léčeni</li> </ul>
<b>Doporučovaná forma hormonální léčby:</b> <b>bilaterální orchiektomie, LH-RH analoga</b> # maximální androgenní blokáda – bilaterální orchiektomie a antiandrogen * bicalutamid v dávce 150 mg 1x denně	

Hormonální léčba rakoviny prostaty ovlivňující androgeny či jejich receptory představuje v současnosti základní a nejvíce využívaný způsob systémové léčby lokálně pokročilého či generalizovaného onemocnění v současnosti.

### **Nové režimy chemoterapie a komplexní léčby navazující na hormonální léčbu:**

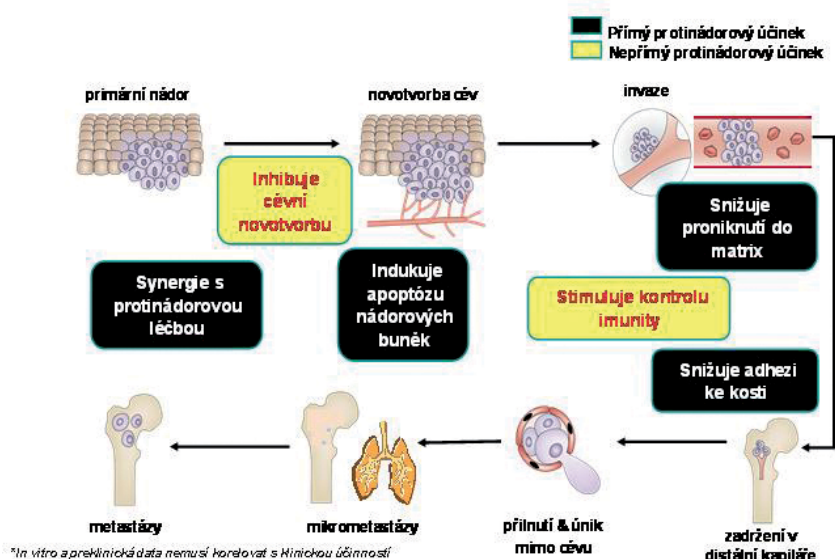
Pro nemocné s hormonálně rezistentním karcinomem prostaty (HRPC) byl v minulosti standardním léčebným schématem kombinovaný režim tj. kombinace mitoxantron/prednison. V současnosti je prokázán benefit léčebných režimů chemoterapie používající taxány.

K novým efektivnějším režimům patří např. kombinace docetaxel/estramustin, kdy docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>) v třítydenním aplikačním schématu zlepšuje přežívání nemocných s HRPC.

U rakoviny prostaty se velmi často v pokročilých stádiích nemoci setkáváme s kostními metastázami. V současnosti máme již k dispozici efektivní léčebný postup pro prevenci a terapii kostních komplikací, kde je u rakoviny prostaty nejefektivnější zoledronát. Výsledky ze studií in vitro a in vivo prokazují, že nové bisfosfonáty a zejména zoledro-

nátu (Zometa®) může inhibovat vývoj nádoru různými mechanismy (Obr. 10), což vede při zařazení této léčby ke snížení rizika kostních komplikací u nemocných s rakovinou prostaty.

Obr. 10: Mechanismus protinádorového působení kyseliny zoledronové (Zometa®)



Obr. 5: Protinádorový efekt kyseliny zoledronové (Zometa®) je zřejmě komplexní a zahrnuje celou řadu přímých i nepřímých mechanismů. Přímý protinádorový účinek: 1) indukce apoptózy nádorové buňky a 2) synergie s protinádorovou léčbou. Nepřímý protinádorový účinek: 1) inhibice cévní novotvorby, 2) snížení adheze nádorových buněk ke kosti, 3) snížení migrace nádorových buněk a 4) aktivace imunitního systému.

Situaci u rakoviny prostaty v ČR je možné zlepšit podobně jako v jiných zemích důsledným uplatňováním pravidel časně diagnostiky rakoviny prostaty (především u mužů v dobrém celkovém stavu do 70let věku) u dobře informovaných nemocných, kteří v případě průkazu klinicky signifikantní rakoviny prostaty akceptují aktivní přístup a léčbu onemocnění. Test PSA je v současnosti nadále zlatým standardem v laboratorní diagnostice rakoviny prostaty. V případě potřeby neváhejte kontaktovat naše centrum stran konzultace či zaslání potřebných edukačních materiálů.

**ARCUS – ONKO CENTRUM Česká republika**  
poskytuje pomoc onkologickým pacientům a jejich rodinám od roku 1993.

**SEKCE KARCINOMU PROSTATY**

vznikla v roce 2005 z iniciativy pacientů s rakovinou prostaty.

Cílem sekce je popularizace základních zásad Evropského kodexu proti rakovině a vytvořit odbornou podporu pacientům s tímto onemocněním a zlepšit mezioborovou spolupráci mezi praktickými lékaři, urology, radiology a onkology.

**Kontaktní adresa:**  
**ARCUS – ONKO CENTRUM**  
Ješov 24, 783 24 Slavětín  
Jana Koželská – ředitelka  
nositelka Ceny Olgy Havlové  
signatářka Pařížské charty proti rakovině  
mobil: 603 533 288; e-mail: [jana.kozelska.arcus@email.cz](mailto:jana.kozelska.arcus@email.cz)  
<http://www.arcus-oc.org>



**MUDr. Kolombo Ivan, FEBU**  
Corresponding Member of the American Urological Association  
Lékař s vyšší specializací chirurgie a urologie  
Člen vědecké rady Grantové agentury MZ ČR  
Odborný lektor sekce karcinomu prostaty  
Centrum robotické chirurgie a urologie  
Nemocnice Na Homolce Praha  
e-mail: [kolomboi@seznam.cz](mailto:kolomboi@seznam.cz)  
tel: +420 724 314 097  
Senior Surgeon, Consultant for Surgery and Urology

**Toto číslo vyšlo díky Vládnímu výboru pro zdravotně postižené – Úřadu vlády ČR**

