

LÉČBA KARCINOMU PROSTATY OHRANIČENÉHO NA PROSTATU (ORGAN-CONFINED PROSTATE CANCER, OCD)

MUDr. Libor Šafařík, CSc., prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc., doc. MUDr. Jaroslav Novák, CSc.,
MUDr. Květoslav Novák

Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Práce podává přehled současných názorů na léčbu lokálně ohraničeného karcinomu prostaty v souvislostech s prognózou nemocných a morbiditou po kurativní léčbě. Jsou uvedeny i některé méně časté operační metody (brachyradioterapie, kryoterapie), které se v České republice zatím neprovádějí, především pro vysoké vstupní náklady.

Klíčová slova: lokálně ohraničený karcinom prostaty (OCD), radikální prostatektomie, radioterapie.

THERAPY OF ORGAN-CONFINED PROSTATE CANCER

The article gives a current overview of therapeutic approaches to the organ-confined prostate cancer in connection with the prognosis and postoperative morbidity of the patients after curative therapy. There are described also less frequently used surgical methods (brachytherapy and cryotherapy), which have not been used in the Czech republic so far, mainly due to high initial costs.

Key words: organ-confined prostate cancer (OCD), radical prostatectomy, radiotherapy.

Úvod

Karcinom prostaty (KP) patří mezi nejčastěji se vyskytující zhoubné nádory v urologii a z epidemiologického hlediska patří dokonce na samý vrchol co do četnosti výskytu. V České republice počet nově diagnostikovaných KP ročně (incidence) i počet zemřelých na toto zhoubné onemocnění roste rok od roku (tabulka 1) (1). Přesto však, zvláště co do počtu zemřelých, nezaostávají naše statistiky za počty zemřelých v jiných vyspělých státech světa. Velmi často bývají uváděna čísla z USA, ze kterých je patrné, že zatímco počty zemřelých na 100 000 mužů za rok jsou naprosto srovnatelné s našimi ve státech jako je New York nebo California, počty diagnostikovaných nemocných jsou zhruba 2–3× vyšší (tabulka 2). V tomto směru nás tento rozdíl nemusí až tak mrzet, neboť kromě odlišné rasové skladby obyvatelstva v těchto státech USA (Afro-Američané mají prokázané mnohem vyšší riziko vzniku a rozvoje agresivnějších forem KP) je zřejmé, že ani přes jistě vyspělou léčbu nejmodernějšími metodami se nepodařilo v průměru snížit procento úmrtí na toto onemocnění (2). Ve státech Evropské unie se uvádí, že ročně je diagnostikováno 85 000 nových případů, které způsobují 9 % úmrtí mužů na maligní onemocnění za rok (3).

Tabulka 1. Incidence karcinomu prostaty a počty zemřelých na 100 000 mužů/rok v letech 1990–1999

	nově hlášená onemocnění	zemřelí na 100 000 mužů/rok
1990	1605	21,32
1991	1782	20,86
1992	1949	21,6
1993	1980	22,36
1994	2165	23,04
1995	2273	23,17
1996	2640	23,83
1997	2672	23,39
1998	2843	25,74
1999	2693	25,99

Zdroj: ÚZIS Praha, 2001

Vzhledem k dlouhé latenci a ve většině případů pomalému růstu, zůstává mnoho KP nedagnostikovaných do vysokého věku. K tomu přispívá i původ karcinomu z periferní zóny prostaty (PZ) přibližně v 3/4 případů, neboť pacient přicházející s mikčními obtížemi má již nádor zpravidla lokálně pokročilý, ne-li metastazovaný. Naštěstí s klinicky široce dostupným testem na hladinu prostatického specifického antigenu (PSA) se záchyt především časných stádií KP v mladším věku významně zvýšil. Díky tomu se daří zjišťovat signifikantní nádory, které jsou ještě ohraničené anatomickým pouzdrém prostaty, a tudíž jsou léčitelné s dobrou prognózou pro nemocného. Od roku 1990 do roku 1999 se u nás takto podařilo zvýšit počet diagnostikovaných KP 1,68× (tabulka 1) (4).

Indikace kurativní terapie

Z hlediska možnosti radikální léčby jsou indikována stadia KP T1a-c a T2a-b podle klasifikace TNM (tumor nodus metastasis) z roku 1997. Tato stadia předpokládají tumor ohraničený pouze na prostatu, přičemž tumor nepřesahuje hranice anatomického pouzdra. V praxi je však situace mnohem složitější, neboť dosud neexistuje spolehlivá zobrazovací metoda, kterou by bylo jednoznačně možno doporučit k odlišení stadia T2b od stadia T3. Na základě rozsáhlých srovnávacích studií bylo zjištěno, že až 60 % nádorů pT3 nebylo možno diagnostikovat preoperačně na podkladě transrektální ultrasonografie (TRUS) (5). V poslední době se zdá, že určitou možností by bylo vyšetřovat pacienty pomocí magnetické nukleární rezonance (MRI) vybavené endorektální cívkou. Toto vyšetření zvyšuje senzitivitu proti celotělové MRI o 16 % a zdá se zvláště vhod-

Tabulka 2. Incidence a mortalita na KP ve vybraných státech USA v letech 1990–1994 (průměr)

	incidence na 100 000 mužů/rok	mortalita na 100 000/mužů
New York	109,4	25,6
California	149,1	24,7

Zdroj: American Cancer Society Website, 2000

né pro zjišťování penetrace KP do semenných váčků (6, 7). Za současného stavu vědomostí a možností diagnostické techniky se k preoperačnímu určení stádia KP nejlépe osvědčilo užití kombinované metody, při níž se vychází z klinických poznatků předoperační hladiny celkového PSA, hodnoty Gleasonova patologicko-anatomického skóre z biopsie a klinicky zjištěného stagingu pomocí rektálního vyšetření (DRE). Tato kombinace známá mezi urology jako „Partinovo schéma“ nebo „Partinovy tabulky“ je v různých modifikacích a „update“ používána od roku 1993 dosud (8, 9). Přesto se někdy uvádí, že až 50 % všech nemocných indikovaných k radikální prostatektomii pro KP má stádium pT3. U nemocných indikovaných primárně ke kurativní radioterapii je určení přesného klinického stádia nádoru ještě problematičtější, neboť zde chybí jednoznačný histopatologický důkaz o penetraci prostatického pouzdra nádorem.

Chirurgická léčba

V současné době jsou k dispozici dvě možnosti jak signifikantní, lokálně ohraničený karcinom prostaty radikálně léčit.

Tou první možností je radikální prostatektomie (RP). Tato operace předpokládá odstranění celé prostaty včetně anatomického pouzdra a semenných váčků. Dnes je možné volit mezi přístupem retropubickým, perineálním a laparoskopickým (10, 11, 12). Ojedinele se sice objevily práce, zmiňující RP bez současné vezikulektomie, argumentující lepší pooperační erektilitou u pacientů, avšak dosud tato modifikace RP nebyla obecně přijata (13). Výsledky RP jsou dnes k dispozici již v dostatečném rozsahu a přežití 10 let po operaci bez známek biochemického relapsu (detekovatelná hodnota PSA) je uváděna v rozmezí 47–77 % (14). Tyto hodnoty je však nutno brát ve vztahu k výchozímu stádiu pT a především Gleasonovu skóre nádoru a předoperační hodnotě celkového PSA. Pokud někteří autoři uvádějí do svých statistik jen nemocné s hodnotou předoperačního PSA do 10 ng/ml a s biotickým Gleasonovým skóre nižším než 7, pak jejich soubory přežívajících pacientů po operaci bez detekovatelného PSA vykazují ještě vyšší hodnoty – 85 % pacientů sledovaných v 15letém intervalu (15). Radikální prostatektomie by dnes měla být prováděna jen u nemocných s dostatečně dlouhou dobou přežití po operaci (nejméně 10 let) a měla by být prováděna jen u nádorů ohraničených na prostatu. Za těchto okolností lze provést operaci s maximálním ohledem na sfinkter uretry a na posterolaterální nervově cévní svazky, takže pooperační morbidita (inkontinence a impotence) je minimální. Prevalence méně závažné stresové inkontinence je uváděna mezi 4–50 %, prevalence impotence mezi 29–100 %, přičemž u posledně jmenované se významnou měrou na výsledku podílí věk pacienta a jeho sexuální aktivita před operací (16). Role radikální prostatektomie u vyšších stádií KP, především T3, není ještě zcela jasně vymezena, avšak někteří autoři na velkých souborech dokazují její benefit pro nemocného z hlediska delšího přežití, i když zde není možno o radikalitě vůbec hovořit. Tím méně je mož-

Tabulka 3. Počty radikálních prostatektomií provedených v jednotlivých letech od roku 1990 v České republice

1990	6
1991	11
1992	18
1993	19
1994	47
1995	46
1996	74
1997	89
1998	102
1998	109

Zdroj: ÚZIS Praha, 2001

né očekávat příznivé výsledky z hlediska pooperační morbidity a kvality života nemocného vůbec. Impotence v těchto případech dosahuje 100 % a nemocní mívají časté problémy s kontinencí vyžadující trvalé nošení urinalů nebo vložek. Podle již zmiňované práce Poundovy, který vyhodnotil téměř 2000 nemocných, však od relapsu PSA po radikální prostatektomii do vytvoření detekovatelných metastáz uplyne cca 8 let (medián) a po té ještě trvá cca dalších 5 let (medián) do úmrtí nemocného na generalizaci KP. Výsledky kombinované chirurgické terapie a radioterapie v těchto případech musí být ještě znovu vyhodnoceny, přičemž důraz na kvalitu života zde bude jistě hrát významnou úlohu ve vztahu k průměrné délce přežití. To samé platí o kombinaci chirurgické terapie a následné adjuvantní androgenní blokády při nálezu KP stádia pT3.

Počty radikálních prostatektomií prováděných v České republice uvádí tabulka 3. Pohled do operačního sálu při laparoskopické radikální prostatektomii ukazuje obrázek 1.

Radioterapie

Kurativní radiační léčba je indikována ve stejných klinických stádiích KP jako léčba chirurgická. Jejich nejlepších výsledků je dosahováno rovněž u striktně indikovaných nemocných, kteří se nacházejí ve stádiu T1 a T2. Desetileté specifické přežití (vztahované na úmrtí na KP) se pohybuje mezi 78 a 93 % (17). Výsledky jsou ale velmi odvislé od klinického stádia, předoperačního celkového PSA a Gleasonova skóre z punkční biopsie (18). Nemocní klinického stádia T1 nebo T2 s PSA do 4 ng/ml a s Gleasonovým skóre do 6 mají téměř identickou prognózu, ať již jsou indikovani ke kurativní radioterapii nebo jenom sledováni. Pacienti s Gleasonovým skóre mezi 7 a 10 a s PSA mezi 4 a 10 ng/ml mají však v 6letém intervalu až 30 % relaps v hodnotách PSA a ve 24 % lokální recidivu v oblasti prostaty. Podle zjištění některých autorů je však možné procento biochemických relapsů a lokálních recidiv významně snížit, pokud zvýšíme lokálně aplikovanou dávku záření nad 70 Gy (19). V tomto případě je však nutno se smířit s vyšší morbiditou. Snížit morbiditu při celkově vyšších dávkách se daří užitím tzv. konformní, neboli 3D radioterapii (též 3D-CRT). U nemocných s iniciální hodnotou PSA menší než 10 ng/ml nelze očekávat zlepšení intervalu přežití ani prodloužení doby k biochemického relapsu zvýšením celkové radiační dávky nad 70 Gy. Naproti tomu u nemocných s PSA nad 10 mg/ml

je možno zlepšení výsledků očekávat, avšak za cenu trojnásobně vyšší morbidit (ze 3 na 10 %) (20). Na podkladě nedávno provedených studií RTOG 85-31 a RTOG 86-10 bylo prokázáno, že kombinace androgenní blokady a radioterapie má aditivní účinek a že nemocní s lokálně ohraničeným KP i lokálně pokročilým KP mají významně delší interval celkového přežití v 5letém sledování (78 % vs. 62 %), je mezi nimi statisticky významně vyšší procento pacientů bez detekovatelného onemocnění v průběhu 5 let od prodělané radioterapie (75 % vs. 40 %), avšak je zapotřebí, aby i po skončení radioterapie užívali léky s antiandrogenním účinkem (prakticky do konce života).

Vše co bylo výše uvedeno se týká teleradioterapie, nebo-li iradiace zevními zářiči. Je jisté možno diskutovat o jejich fyzikálních principech, i když dnešní standard představují prakticky jen lineární urychlovače. Dnes jsou k dispozici i další zdroje, jako například neutronové generátory. Ty mají údajně lepší vlastnosti, ale jsou natolik drahé, že je jich jen malý počet a z tohoto důvodu prakticky všechny odkazy v literatuře platí pro lineární urychlovače klasického typu. Navíc jsou literární údaje vztahovány k výsledné dávce, která je docilována v tkáni prostaty bez ohledu na to, o jaký typ záření se jedná.

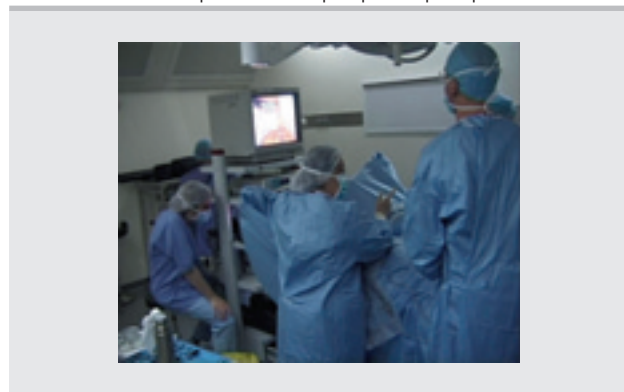
Relativně novou metodou je intersticiální radioterapie, též nazývaná brachyterapie. Jde o metodu, při níž jsou za pomoci transrektální ultrasonografické sondy a současně rentgenového přístroje nemocnému aplikována do prostaty radioaktivní zrna, která v závislosti na poločasu rozpadu emitují radioaktivní záření do bezprostředního svého okolí. Na této proceduře je více angažován onkolog-radiotherapeut než chirurg, neboť před aplikací je nutno vycházet z objemu prostaty a podávaného izotopu tak, aby celá oblast prostaty byla dostatečně vykryta zářením. Aplikují se zrna ^{92}Ir , ^{103}Pd nebo ^{125}I v počtu několika desítek kusů přímo do prostaty za pomoci transperineálně umístěných jehel. Poločas rozpadu radioizotopů je mezi 17 a 60 dní a efektivní doba ozáření trvá mezi 3 a 10 měsíci. Takto je možno dosáhnout až 2krát vyšších dávek ozáření v místě prostaty za cenu mnohem nižší morbidit (není dermatitida, inkontinence a proktitida jsou uváděny do 2 %). Impotence dosahuje asi 25 %, přičemž biochemická kontrola onemocnění na podkladě zvyšujícího se PSA je vynikající – 83,5 % pacientů bylo bez známek relapsu v 9letém intervalu po aplikaci palladia (21). Je však nutno uvést, že údaje se týkají KP stádia T1 a T2, přičemž Gleasonovo skóre nepřesahlo 4 a PSA bylo méně než 10 ng/ml. Průřez radioaktivním „zrnem“ palladia ukazuje obrázek 2.

Vzhledem k tomu, že při radioterapii – teleradioterapii nebo brachyterapii – nedochází k odstranění prostaty a tudíž není nikdy možné určit zcela přesně stádium, zbývá jen hladina PSA v séru jakožto indikátor provedené léčby. PSA během radioterapie stoupá s tím, jak dochází k zánětlivým a posléze nekrotickým změnám v prostatě. Po té však PSA klesá a v literatuře je uváděn tzv. nadir. Je to nejnižší hodnota, které PSA v postiradiačním období dosáhne. Je zřejmé, že se absolutní hladina nadiru nedá nikdy dopředu predikovat a jeho výsledná hodnota je známa vlastně až s odstupem, kdy existuje několik výsledků, které odrážejí hladinu PSA v tom kterém období. Obecně řečeno, nejlepších výsledků v přežití a nejdelší doby do relapsu dosahují pacienti, jejichž nadir PSA je po radioterapii menší než 1 ng/ml. Pokud je nadir vyšší než 1 ng/ml, je velmi pravděpodobné, že nemocný má reziduální aktivní KP a relaps je nevyhnutelný. Ten je po radioterapii definován jako 3 po sobě jdoucí a zvyšující se hodnoty celkového PSA (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology – ASTRO).

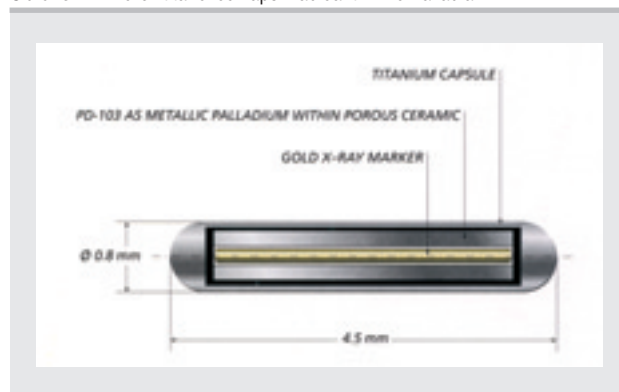
Závěr

Radikální léčba karcinomu prostaty je v současné době možná pouze u lokálně ohraničeného onemocnění, jehož hranice jsou dány anatomickým pouzdrem prostaty. Nejlepší kontroly KP je dosahováno u nemocných, kteří jsou diagnostikováni v raných stádiích onemocnění T1 – T2, přičemž jejich vyhlídka na další přežití bez nádoru jsou vyšší než 10 let. Z hlediska obou základních možností léčby – operace vs. radioterapie – jsou výsledky mnoha studií srovnatelné, avšak pokud je možné provést chirurgický výkon, pak je jisté dobré pro budoucí kontrolu onemocnění znát hranice chirurgického řezu, které by měly být prosty nádoru. V opačném případě jde o operaci paliativní s velmi pravděpodobnou vysokou morbiditou nemocného. V případě neradikální operace (patologický nález pT3) nebo v případě lokální recidivy (biopsicky ověřené) po operaci je možné indikovat „salvage radiotherapy“ na místo lokální recidivy s nadějí na oddálení relapsu, přičemž nejnaděj-

Obrázek 1. Pohled do operačního sálu při laparoskopické prostatektomii



Obrázek 2. Průřez titanovou kapslí radioaktivního Palladia¹⁰³



nější se zdá současné podání antiandrogenních preparátů. V případě relapsu po primární kurativní radioterapii je možnost operace velmi ztížena pro těžké zánětlivé změny v místě prostaty s vysokou pravděpodobností poranění sousedních orgánů (rektu) a téměř 100 % inkontinencí a impotencí po operaci. Z tohoto důvodu se po selhání radioterapie zpravidla volí jen antiandrogenní léčba, kterou je možno dle potřeby doplnit paliativní transuretrální resekci prostaty při obstrukční symptomatologii. Velmi moderní transperineální kryoterapie ve stejné indikaci je zatím velmi omezená, avšak na pracovištích vybavených patřičnou technikou možná. Na zhodnocení výsledků této kombinace při lokálním relapsu KP je však nutno si ještě počkat.

Poděkování

Děkuji touto cestou Mgr. Jiřímu Holubovi, zástupci ředitelky ÚZIS ČR, který rychle a ochotně poskytl nejnovější údaje z Národního onkologického registru ČR týkající se epidemiologie karcinomu prostaty.

Literatura

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky, Národní onkologický registr ČR, 2001.
2. American Cancer Society, Internet website, 2000.
3. Black R. J., Bray F., Ferlay J., Parkin D. M.: Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer*, 1997, 33, 1075–1107.
4. Ústav zdravotnických informací a statistiky, Národní onkologický registr ČR, 2001.
5. Enlund A., Pedersen K., Boeryd B., Varenhorst E.: Transrectal ultrasonography compared to histological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol* 1990, 31, 597–600.
6. Schnall M. D., Imai Y., Tomaszewski J., Pollack H., Lenkinski R. E., Kressel H. Y.: Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging. *Radiology* 1991, 178, 797–802.
7. Oyen R.H.: Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. In: *Carcinoma of the Prostate. Innovations in Management*. Petrovich Z., Baert L., Brady L. W. et al. (eds). Springer Verlag Berlin, 1996, 65–96.
8. Partin A. W., Yoo J., Pearson J. D., Chan D. W., Epstein J. I., Walsh P. C.: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*, 1993, 150, 110–114.
9. Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW, Walsh PC, Kattan MW, Scardino PT, Montie JE, Pearson JD, Slezak JM, Zincke H: Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2000 Nov; 164 (5): 1591–1595.
10. Walsh P. C., Donker P. J.: Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982 Sep; 128 (3): 492–497.
11. Gibbons R. P., Correa R. J. Jr., Brannon G. E., Weissman R. M.: Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: Long-term results. *J Urol*, 1989, 141, 564–566.
12. Guillonneau B., Cathelineau X., Barret E., Rozet F., Vallancien G.: Laparoscopic radical prostatectomy. Preliminary evaluation after 28 interventions. *Presse Med* 1998 Oct 17; 27 (31): 1570–1574.
13. Jepsen J. V., Bruskewitz R. C.: Should the seminal vesicles be resected during radical prostatectomy? *Urology* 1998 Jan; 51 (1): 12–18.
14. European Association of Urology Guidelines 2001, 21.
15. Pound C. R., Partin A. W., Eisenberger M. A., Chan D. W., Pearson J. D., Walsh P. C.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999 May 5; 281 (17): 1591–1597.
16. European Association of Urology Guidelines 2001, 18.
17. Kuban D. A., El-Mahdi A. M., Schellhammer P. F.: Prostate-specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 23, 307–316.
18. Zagars G. K., Pollack A., von Eschenbach A. C.: Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*, 1997, 79, 1370–1380.
19. Kupelian P. A., Mohan D. S., Lyons J., Klein E. A., Reddy C. A.: Higher than standard radiation doses (> or = 72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 46, 567–574.
20. Hanks G. E., Schultheiss T. E., Hanlon A. L., Hunt M., Lee W. R., Epstein B. E., Coia L. R.: Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 37, 543–550.
21. Blasko J. C., Grimm P. D., Sylvester J. E., Badiozamani K. R., Hoak D., Cavanagh W.: Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46, 839–850.