

LOKÁLNĚ POKROČILÝ KARCINOM PROSTATY

MUDr. Miloš Brodák, Ph.D., MUDr. Jaroslav Pacovský, MUDr. Josef Košina,

MUDr. Lukáš Holub, MUDr. Miroslav Louda, Ph.D., MUDr. Petr Hušek

Urologická klinika FN a LF UK, Hradec Králové

Strategie léčby lokálně pokročilého karcinomu prostaty je stále nejednotná, včasnou detekcí incidence pacientů v tomto stadiu klesá. Nejčastější léčebnou metodou zůstává radioterapie s neoadjuvantní hormonální bloádou, ale zejména u nízkorizikových pacientů se stále více prosazuje radikální prostatektomie. Pro rizikové nemocné, u kterých není indikována lokální léčba, přichází v úvahu androgenní bloádka, kterou je možno nasadit časně nebo s odstupem.

Klíčová slova: lokálně pokročilý karcinom prostaty, radioterapie, radikální prostatektomie.

LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER

The management of locally advanced prostate cancer remains very controversy issue. The incidence of this stage drops due to wide using PSA test and early detection methods. The most common treatment method is radiotherapy with neoadjuvant hormonal blockade, recently radical prostatectomy is performed more and more frequently, especially in low-risk patients. Androgen deprivation therapy is another method of treatment for high risk patients with contraindication for local treatment, with early or deferred initiation.

Key words: locally advanced prostate cancer, radiotherapy, radical prostatectomy.

Urolog. pro Praxi 2008; 9(4): 160–164

Úvod

Karcinom prostaty patří spolu s bronchogenním a střevním karcinomem k nejrozšířenějším zhoubným nádorům u mužů. Každoročně stoupá jeho incidence, v roce 2005 bylo nahlášeno 4846 nových případů a incidence dosáhla 97,1/100 000 (7). Lepší informovaností mezi lékařskou i laickou veřejností se daří stále více karcinomů diagnostikovat v časnějším stadiu. Nejlepší pomůckou včasné diagnostiky je využití PSA. Jeho používáním postupně klesá incidence metastatického i lokálně pokročilého karcinomu ve prospěch karcinomu ohraničeného na prostatu (9). Léčba lokálně pokročilých tumorů zůstává nadále stále kontroverzní. Zatímco existují jednoznačné doporučené postupy k léčbě lokálně ohraničeného karcinomu (radikální prostatektomie, radioterapie, eventuálně aktivní sledování), optimální léčba lokálně pokročilého karcinomu prostaty stále není zcela jasná.

Definice

Lokálně pokročilý karcinom prostaty je definován jako stadium T3–4 No Mo. To znamená, že nádorové buňky pronikly pouzdrem prostaty, které představuje výraznou překážku nádorovému růstu. Nádorové elementy se mohou šířit do okolí prostaty (stadium T3a), nebo infiltrovat semenné váčky (T3b). Pokud jsou nádorem infiltrovány okolní orgány (hrdlo močového měchýře, zevní sfinkter, rektum nebo svalové dno pánevní) jde o karcinom stadia T4. Určit přesně případné postižení spádových uzlin (stadium N) bývá problematické.

Diagnostika

Pro určení stadia T je stále nejspolehlivější metodou palpce per rektum a rektální ultrasonografie

(TRUS). Výrazné zlepšení v diagnostice nepřináší spirální výpočetní tomografie (sCT) ani magnetická rezonance (MRI) a tyto metody nejsou pro rutinní používání doporučovány (2). Zcela spolehlivá není také kombinace vyšetření per rektum a TRUS. Dosti často dochází k přecenění („overstaging“) klinického nálezu – 27 % pacientů ve stadiu T2 je mylně určeno jako T3a (13).

Ještě větší kontroverze existují v diagnostice postižení spádových uzlin. Dosud nemáme spolehlivou neinvazivní metodu s dostatečnou senzitivitou a specificitou, která by byla použitelná v každodenní praxi. Riziko postižení uzlin u lokálně pokročilého karcinomu prostaty je 8–48 % a pro jeho přesné určení se užívají speciální nomogramy. S jejich pomocí lze poměrně přesně určit procentuální riziko postižení spádových uzlin u konkrétního pacienta. Nejpoužívanější jsou Partinovy tabulky (8) nebo Roachova formule (12). Podle Partinových tabulek je možné vyhledat procentové riziko postižení uzlin, pokud známe PSA, Gleasonovo skóre (GS) a klinické stadium. Pokud se používá Roachova formule, pak se riziko postižení uzlin vypočítá ze vzorce: $\% \text{ postižení} = 2/3 \text{ PSA} + [(GS-6) \times 10]$ (12). Pokud je riziko postižení uzlin větší než 10 % (eventuálně 7 %) je před lokální léčbou indikována pánevní lymfadenektomie.

Léčba

Jak již bylo zmíněno výše, určení optimální léčby je u tohoto stadia obtížné. Nejsou přesně určená kritéria k indikaci chirurgické léčby nebo radioterapie. Je třeba volit kompromis mezi radikalitou léčby spolu s možným přínosem na jedné straně a rizikem nežádoucích účinků, možností ovlivnit celkové přežívání s uvážením doby do progresu

karcinomu na straně druhé. Další neznámou je indikace a načasování hormonální léčby. U tohoto vysoce rizikového stadia karcinomu prostaty je jasně prokázán přínos neoadjuvantní hormonální léčby před radioterapií. Na druhou stranu se neprokázalo prodloužení přežití při použití neoadjuvantní androgenní deprivace před chirurgickou léčbou, kde proto není indikována. Kontroverzní zůstává nasazení adjuvantní léčby a indikace a načasování hormonální léčby u pacientů kontraindikovaných k lokální léčbě. Obecně existují 4 možnosti, a to aktivní sledování (active surveillance, AS) radikální prostatektomie (RP), radioterapie (RT) a hormonální terapie (HT), případně jejich kombinace.

Aktivní sledování

Publikované soubory jsou malé a výsledky špatně reprodukovatelné. Pacienti s lokálně pokročilým karcinomem prostaty se nezdají být vhodnými kandidáty k tomuto postupu, je potřeba je léčit.

Radikální prostatektomie

Asi nejvíce pochybností vyvolává oprávněnost indikace radikální prostatektomie u tohoto stadia. Současné zkušenosti ukazují, že v centrech s bohatou operativou je poměr přínosu a rizika radikální operace na straně RP (4). Prokázalo se, že procento komplikací je stejné pro lokálně ohraničený i lokálně pokročilý karcinom. Toto potvrzují i publikované výsledky z Mayo Clinic v USA (13). Zde v průběhu 15 let podstoupilo RP 842 nemocných s karcinomem prostaty ve stadiu T3. Jejich průměrný věk byl 66 let, průměrné předoperační PSA 10,2 ng/ml a Gleasonovo skóre 7. Neodjuvantní hormonální terapii absolvovalo 23 % pacientů. Nezanedbatelný (27 %) byl podíl pacientů s přeceněným stadiem

(„overstaging“, po RP histologicky pT2). Pozitivní uzliny byly nalezeny u 27 % pacientů. Rozdíly v biochemické remisi, karcinomspecifickém přežití a v celkovém přežití byly sice horší než u stadia T2, ale pouze nesignifikantně. Pooperační morbidita byla u obou skupin stejná. U další publikované skupiny 235 pacientů se stadiem pT3a, kteří podstoupili radikální operaci, bylo karcinomspecifické přežití větší než 90 % a biochemická remise u 51 % pacientů. Pozitivní chirurgické okraje byly zaznamenány u 33 % nemocných. U pacientů, kde byl histologicky potvrzený karcinom stadia pT3a, bylo dosaženo srovnatelných výsledků jako u pacientů se stadiem pT2. U nemocných s tumorem pT3b-4 (20 %) bylo dosaženo méně dobrých výsledků (5). Z evropských center byly publikovány sestavy Van Popela a kol., kteří u stadia T3a a předoperačním PSA < 10 ng/ml dosáhli po RP 5letého přežití bez biochemického relapsu u 60 % pacientů (11) a Isorna Martineze a kol., kteří dosáhli u pacientů cT3 stadia 100 % 5leté karcinom-specifické přežití a biochemickou negativitu u 64 % pacientů (6). Ne všechna publikovaná data jsou však tak optimistická. Například Cadeddu a spoluautoři publikovali retrospektivní analýzu výsledků RP stadia pT3 u 345 pacientů, u kterých bylo dosaženo v 57 % 10leté karcinomspecifické přežití, ale v podskupině s „high-grade“ karcinomem dosáhlo 10letého přežití pouze 29 %. Pozitivní uzliny byly nalezeny u 41 % pacientů (3).

Radikální prostatektomie u lokálně pokročilého karcinomu je zatížena větším rizikem pozitivních chirurgických okrajů. Podle publikovaných údajů se vyskytují u 27–56 % ozáření (13).

Podle publikovaných údajů je třeba velmi obezřetně indikace radikální prostatektomie, protože pouze vybraná skupina pacientů může mít z dané operace profit. Mělo by se jednat o mladší pacienty se stadiem maximálně T3a, PSA by mělo být před operací menší než 20 ng/ml a Gleasonovo skóre by nemělo přesahovat 7. U těchto nemocných se doporučuje pánevní lymfadenektomie a neměla by se provádět nervy šetřící prostatektomie.

Adjuvantní hormonální léčba je plně indikovaná při nález postizení pánevních uzlin nebo infiltrace semenných váčků a může oddálit klinickou progresi karcinomu i prodloužit přežití pacientů. Zdá se, že pacienti s minimálním postižením uzlin (mikroskopický nález metastázy v jedné uzlině) mohou po lymfadenektomii dosáhnout podobných výsledků jako pacienti stadia N0 (1).

Radioterapie

V současné době je zevní radioterapie v kombinaci s neoadjuvantní androgenní deprivací nejpoužívanější léčebnou metodou. Samotné ozáření lokálně

pokročilého karcinomu nedosahuje tak dobrých výsledků. Zlepšení výsledků lze dosáhnout zvýšením dávky, což je ovšem spojené s vyšším rizikem i velmi závažných nežádoucích účinků. Velkým přínosem je IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), která umožňuje modulovat intenzitu dávky nad zaměřeným orgánem, a tím dosáhnout bezpečnějšího zvýšení dávky spolu se snížením nežádoucích účinků. To vede k dosažení lepších léčebných výsledků. Celkově podávaná dávka u IMRT je 75–81 Gy a podává se obvykle v 35 sezeních ambulantně.

Neoadjuvantní hormonální terapie s radioterapií přináší významné zlepšení, prodlužuje dobu do progresu a může prodloužit i celkové přežití. Podává se 2, 4 nebo 6 měsíců před zahájením radioterapie a používají se LHRH analoga. První týdny podávání LHRH analogů je vhodné kombinovat s antiandrogenem (prevence „flare up“ fenoménu). Nejlepších výsledků se dosahuje u pacientů s GS 7 a nižším. U pacientů s GS 8 a více se zdá být vhodnější adjuvantní hormonální terapie.

Recentní retrospektivní studie z Memorial Sloan-Kettering Hospital v New Yorku shrnují dlouhodobé výsledky radioterapie u stadia T3. Byl hodnocen soubor 296 pacientů, 130 pacientů mělo karcinom prostaty stadia T3a a 166 stadia T3b. Neoadjuvantní hormonální terapii dostalo 189 pacientů. Bez PSA relapsu bylo dosaženo 5 a 10leté přežití u 69 % a 44 % pacientů stadia T3a a u 49 % a 32 % pacientů stadia T3b. Karcinomspecifické přežití za 5 a 10 let bylo celkově dosaženo u 95 % a 83 % pacientů. U stadia T3a bylo 97 % a 88 % a u stadia T3b 93 % a 79 %. Celkové 5 a 10leté přežití bylo u celé skupiny 91 % a 65 %. Pokud byla k ozáření použita technika IMRT s dávkou 81 Gy, bylo karcinomspecifické přežití u stadia T3a 100 % a u stadia T3b 88 % a 61 % (za 5 a 10 let). Při statistickém hodnocení se ukazuje, že na výsledek přežití bez biochemického relapsu má vliv hladina PSA před léčbou, T stadium, a radiační dávka, GS nepředpovídalo relaps PSA. Při hodnocení celkového přežití se ukazuje, že velký vliv má stadium T (14).

Použití androgenní deprivace se ukazuje jako vhodné u lokálně pokročilého karcinomu prostaty. Při neoadjuvantním podání, se předpokládá snížení velikosti nádoru, jehož je dosaženo cytoredukcí. Je známým faktem, že zmenšením objemu nádorů se zlepšují výsledky ozáření. V experimentálních pracích se navíc předpokládá, že androgenní blokáda vede ke změnám na buněčné úrovni a ovlivňuje i cévní zásobení nádoru. Tím by se vysvětloval pozitivní vliv souběžné hormonální léčby a radioterapie. S napětím jsou očekávány výsledky probíhajících randomizovaných studií, které by mohly přinést více informací k načasování této léčby (zda je vhodnější 2, 4 nebo 6měsíční, případně souběžná léčba) (10).

Některé práce prokázaly, že výsledky radioterapie u stadia T3 jsou závislé na GS. U pacientů s nízkým GS (2–6) je dosaženo výborných výsledků narozdíl od pacientů s vysokým GS (7–10), kde byly výsledky radioterapie horší. Ukazuje se, že adjuvantní hormonální léčba po radioterapii může mít význam u nemocných s agresivními tumory (vysoké GS). Více informací by mohly přinést další klinické studie, které u této skupiny pacientů probíhají (9).

Ve stadiu klinických studií je neoadjuvantní chemoterapie (docetaxel) před radioterapií. Ta je plně indikována pouze u pacientů s agresivním neuroendokrinním prostatickým karcinomem.

Brachyterapie vyšší dávkou je u lokálně pokročilého karcinomu prostaty novou metodou, u které zatím nejsou k dispozici dlouhodobější výsledky. Pro svou miniinvasivitu a přijatelnou toxicitu bude možnou alternativou, ale v České republice není zatím dostupná.

Hormonální terapie

Indikací hormonální léčby u lokálně pokročilého karcinomu je nejčastěji celkově nedobrá stav pacienta vylučující invazivní lokální léčbu (RP, RT). Mnoho neshod zůstává v otázce, zda je indikována včasná nebo odložená hormonální léčba, a také kdy je vhodné zahájit odloženou hormonální léčbu. Některé studie ukazují na mírně lepší výsledky u včasné hormonální terapie. Proběhla i srovnávací studie mezi orchiektomií a bicalutamidem 150 mg u 480 pacientů. Obě skupiny dosáhly podobných výsledků v době do progresu a přežití s mediánem sledování 6,5 let. Je třeba zvažovat nejen dobu přežívání, ale i vedlejší účinky hormonální terapie a preference pacienta.

Adjuvantní terapie

Léčba lokálně pokročilého karcinomu prostaty je spojena s vyšším rizikem progresu, a proto je dosti často indikovaná adjuvantní terapie. Ukazuje se, že adjuvantní hormonální léčba po radikální prostatektomii u pacientů stadia pT3b (infiltrace semenných váčků) je spojená s prodloužením období do progresu, a také s prodloužením celkového přežití. Podobné výsledky byly publikovány i u postižení uzlin. Nicméně i zde jsou publikované práce, které neprokázaly prodloužení přežití. Dle studie EORTC se u 302 pacientů s pozitivními uzlinami, kteří následně nepodstoupili RP, neprokázalo při včasné hormonální blokáde žádné zlepšení. Jaký typ a jaké načasování adjuvantní léčby volit zůstává otevřeným tématem a i zde probíhají klinické studie, které snad přinesou další zpřesnění.

Závěr

Lokálně pokročilý karcinom prostaty a jeho léčba je stále velmi diskutované téma. Nejčastěji používa-

nou metodou léčby je radioterapie s neoadjuvantní hormonální blokádou. Probíhající klinické studie by mohly přinést více informací o délce a načasování neoadjuvantní hormonální blokady. Další zpřesnění adjuvantní léčby jsou nutná u pacientů s vysokým Gleasonovým skórem indikovaných k radioterapii. Léčebnou metodou u stadia T3 je také radikální prostatektomie. Ukazuje se, že u pacientů stadia T3a s parametry GS < 8 a PSA < 20, může být metoda volby. Neoadjuvantní hormonální léčba před RP

není indikována. Pacienti stadia T3 indikovaní k RP nejsou ohroženi větším rizikem pooperačních komplikací než u T2 stadia. Výskyt pozitivních okrajů je 27–56 %. Pokud je po RP histologicky nalezena infiltrace semenných váčků (pT3b) nebo infiltrace pánevních uzlin (pN1), je indikována včasná adjuvantní hormonální léčba. Rozhodnutí o indikaci radioterapie nebo radikální prostatektomie je obtížné a při volbě metody musí být brán ohled na doporučené postupy, zkušenosti pracoviště a přání pacienta

(včetně obav z možných komplikací). K optimalizaci léčby lokálně pokročilého karcinomu prostaty by mohly přinést více informací výsledky prováděných klinických studií.

MUDr. Miloš Brodák

Urologická klinika FN a LF UK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: brodak@fnhk.cz

Literatura

1. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol.* 2003; 169: 849–854.
2. Brassell SA, Rosner IL, McLeod DG. Update on magnetic resonance imaging, ProstaScint and novel imaging in prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2005; 15: 163–166.
3. Cadeddu JA, Partin AW, Epstein JI, and Walsh PC. Stage D1 (T1–3, N1–3, M0) prostate cancer: a case-controlled comparison of conservative treatment versus radical prostatectomy. *Urology.* 1997; 50: 251–255.
4. Hakenberg OW, Froehner M, Wirth MP. Treatment of locally advanced prostate cancer – the case for radical prostatectomy. *Urol Int.* 2006; 77: 193–199.
5. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol.* 2007; 51: 121–129.
6. Isorna Martinez de la Riva S, Belon Lopez-Tomasety J, Marrero Dominguez R, Alvarez Cruz E, Santamaria Blanco P. Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced prostate cancer (T3a): 12 years follow-up. *Arch Esp Urol.* 2004; 57(7): 679–692.
7. Matoušková M, Hanuš M. Cena hormonální léčby karcinomu prostaty – farmakoekonomické aspekty léčby. *Urolog. pro Praxi.* 2008; 9(1): 24–27.
8. Partin AW, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001; 58(6): 843–848.
9. Pavlík I. Lokálně pokročilý karcinom prostaty – blýská se na lepší časy nebo jen dál pokračuje hra s hormony? *Urolog. pro Praxi.* 2006; 184–186.
10. Pilepich, MV, Winter MS, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86–10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50(5): 1243–1252.
11. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy can provide cure for well selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol.* 2000; 38: 372–379.
12. Roach M 3rd et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 28(1): 33–37.
13. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstrahl EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int.* 2005; 95: 751–756.
14. Zelefsky MJ, Yamada Y, Kollmeier MA, et al. Long-term outcome following three-dimensional conformal/intensity-modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol.* 2008; 53(6): 1172–1179.