

## KARCINOM PROSTATY – AKTUÁLNÍ POHLED

doc. MUDr. Dalibor Pacík, CSc.

Urologická klinika FN Brno, LF Masarykovy Univerzity

Medicína, a tedy i urologie, prodělávají v posledním desetiletí dramatické změny. Jsme svědky nevidaného pokroku, který přináší velmi často i zásadní změny do zavedených postupů a přitom je ku prospěchu našim pacientům. Co platilo včera, často neplatí dnes a už vůbec nebude pravda zítra. Tyto změny je velmi obtížné sledovat, zejména při každodenním zavalení klinickou rutinní praxí. A přitom je to naše povinnost. Cílem tohoto článku je přiblížit aktuální informace z oblasti jedné z nejzávažnějších uroonkologických diagnóz – karcinomu prostaty.

**Klíčová slova:** karcinom prostaty, diagnostika, epidemiologie, léčba.

### PROSTATIC CARCINOMA – A CURRENT VIEWPOINT

Medicine and thus urology have been facing dramatic changes in recent years. We have been witnessing unprecedented advances that very often have brought fundamental modifications of the existing management strategy and which our patients can profit from. What was true yesterday may not be true today and certainly will definitely not be true tomorrow. These changes cannot be easily pursued during the enormous amount of daily work required. However, this is our obligation. The aim of this article is to highlight the up to date information of one of the most serious uro-oncological diagnosis – prostatic carcinoma.

**Key words:** prostatic carcinom, diagnosis, epidemiology, treatment.

#### Epidemiologie, etiologie

Statistiky z USA udávají předpokládanou diagnózu karcinomu prostaty u přibližně 198 000 nových případů v roce 2001, přičemž výskyt je asi o 50 % vyšší u černé populace, nežli u jiných rasových či etnických skupin (v ČR je udáváno 2 228 nových případů za rok). V USA představuje tento nádor druhou nejčastější příčinu úmrtí mužů na zhoubný nádor (asi 31 500 úmrtí – 11 %). Mortalita přitom v USA přestala stoupat od roku 1991 a v letech 1994–1997 jsme svědky jejího stálého poklesu (4,4 % ročně). Celkový počet úmrtí poklesl z 34 902 v roce 1992 na 32 203 v roce 1997. Pokud pohlédneme na vztah mortality a rasy u bělochů činí 23,3 / 100 000 obyvatel, u černochů 54,1 / 100 000, u asiátů 10,4 / 100 000, u amerických indiánů 14,2 / 100 000 a hispánské populace 16,2 / 100 000. Pětileté přežívání u bělochů činí 94 %, u černochů 87 %. Pravděpodobnost výskytu tohoto nádoru ve věkové kategorii 0–39 let je 1 : 10 000, ve věkové kategorii 40–59 let je 1 : 49, ve věkové kategorii 60–69 let je 1 : 7 a během celého života je 1 : 6 (18).

Nebyla prokázána spojitost mezi kouřením a incidencí a mortalitou karcinomu prostaty (35). Zvýšené riziko výskytu karcinomu prostaty u kuřáků bylo prokázáno u těch s genotypem GSTT (theta)1 – gen kódující theta třídu glutathion S-transferázy (27). Bylo prokázáno, že selen a alfa-tokoferol mají protektivní účinek ve vztahu ke vzniku karcinomu prostaty. Tento účinek je vyšší při současně vyšších hladinách gama-tokoferolu. Eventuální kombinace alfa a gama tokoferolu spolu se selenem by bylo možno využít v klinických studiích zabývajících se touto problematikou (21). Jak již bylo předpokládáno a nyní potvrzeno na čínské populaci, výskyt abdominální obezity může být spojen se zvýšeným rizikem výskytu karcinomu prostaty (23). Studie na celkem 45 410 mužích prokázala, že černoši mají o 81 % vyšší riziko vzniku karcinomu prostaty než běloši, přičemž neprokázala zásadní rozdíl mezi bělochy a asiaty. Sekvence aminokyselin CAG se na AR genu opakuje méně často u černochů než u bělochů a asiátů

(44). Zvýšené riziko karcinomu prostaty bylo prokázáno u mužů se zvýšenou plasmatickou hladinou růstového faktoru IGF-1. Tento faktor může inhibovat apoptózu a naopak stimulovat buněčnou proliferaci, navíc také snižuje syntézu SHBG („sex hormon binding globulin“) a tím může zvýšit účinek testosteronu (25). Muži s hladinou testosteronu nebo IGF-1 při horní hranici normy mají dvakrát vyšší riziko vzniku karcinomu prostaty (49). Pacienti s karcinomem prostaty mají vyšší hladiny IGF-1. Toto riziko narůstá se vzestupem IGF-1 a naopak klesá s nárůstem faktoru IGFBP-3 (52).

*Epidemiologické údaje přinášejí optimistickou zprávu, že je možno dosáhnout snížení mortality na karcinom prostaty. Informace o etiologických souvislostech mohou pozitivním způsobem motivovat životní styl a dosáhnout příznivých výsledků. Genetické souvislosti jsou zřejmé. Navíc jsou východiskem pro další bádání, které může i zásadním způsobem ovlivnit výskyt, přirozený vývoj i léčbu tohoto závažného zhoubného nádoru.*

#### Screening a diagnostika

Byla publikována „guidelines“ American Cancer Society (51), European Association of Urology (4) i doporučené postupy karcinomu prostaty ČSL JEP (30). Vyšetření stanovení PSA a digitální rektální vyšetření prostaty by měly být nabídnuty mužům s expektací života alespoň 10 let od 50. roku věku, muži se zvýšeným rizikem karcinomu prostaty by takto měli být vyšetřeni již od 45 let a ti s rodinnou anamnézou tohoto onemocnění již od 40 let věku. Současně by měli být informováni o benefitu i limitacích navrhovaných vyšetření. Není adekvátní odmítnout provedení testů, pokud o to pacient sám požádá. Stalo se zřejmým, že pro časnější diagnózu tohoto onemocnění je nezbytné snížit dolní hranici PSA pro provádění biopsie prostaty a W. Catalona s B. Carterem rozpoutali v roce 2000 diskusi o hodnotách PSA a prováděných intervalech tohoto vyšetření (9, 11). Dolní hranice PSA 2,5 ng/ml detekuje kar-

cinom časněji, pozitivní výsledek biopsie je 22–25 % (cca 20–30 % všech detekovaných karcinomů prostaty). Jednou stranou mince je skutečnost, že tato strategie signifikantně zvyšuje počet provedených biopsií (tedy i zbytečně provedených), ale na druhou stranou zase skutečnost, že 81–85 % takto detekovaných karcinomů je pT1-2 a pouze 17 % může být nesignifikantních. Studie z Harvardu prokázala, že nižší hranice PSA 3,0 ng/ml, při uplatnění poměru volného ku vázanému PSA ve výši 20 %, detekuje o 10 % více nádorů při současném provedení o 13 % méně biopsií ve srovnání s hranicí PSA 4,0 ng/ml. Catalona v současnosti informoval o zatím nepublikovaných údajích ve skupině 284 mužů s normálním DRV a hodnotou PSA 2,6–4,0 ng/ml. Poměr f/t PSA 20 % detekoval 89 % karcinomů prostaty a vyhnul se 24 % negativních biopsií, poměr f/t PSA 25 % detekoval 94 % karcinomů prostaty a vyhnul se 12 % negativních biopsií. Svoje sledování uzavírá závěrem, že poměr volného/celkového PSA je v rozmezí PSA 2,6–4,0 ng/ml méně spolehlivý. Studie s Houstonu referuje o skupině 151 mužů s PSA v rozmezí 2,5–4,0 ng/ml. U 24 % byl diagnostikován karcinom prostaty, jedna třetina měla Gleason skóre vyšší nebo rovno 7 a 67 % nádorů bylo tzv. „klinicky signifikantních“. Další Catalanovy zatím nepublikované údaje ukazují, že výskyt pozitivních biopsií u pacientů s PSA 2,6–4,0 ng/ml a normálním DRV má pouze mírný nárůst s věkem a i v nižších věkových skupinách zůstává signifikantní (do 60 let – 20 % pozitivních biopsií u skupiny 331 pacientů, ve věku 60–69 let – 21 % pozitivních biopsií u skupiny 439 pacientů, ve věku nad 70 let – 29 % pozitivních biopsií u skupiny 207 pacientů). Zhangova studie provedená na 73 mužích s karcinomem prostaty a 58 mužích s BPH, ukazuje, že průměr procentuálního vyjádření vázaného PSA + procentuálního vyjádření volného PSA byl nižší u karcinomu (22 %) než u BPH (38 %). Ukazuje, že použitím tohoto součtu jako diagnostického testu by mohlo být eliminováno 57 % nesprávně pozitivních pacientů indikovaných k biopsii (zatímco pouze 18 % by bylo eliminováno při použití pouze hodnoty volného PSA) (63). Babai-an referoval o skupině 151 mužů s PSA v rozmezí 2,5–4,0 ng/ml, kde byl s pomocí vytvořené „artificial neural network“ (věk, kreatin kináza, PSA, PAP, volné PSA) diagnostikován karcinom prostaty u 24,5 % pacientů. Udrželi senzitivitu 92 % a vyhnuli se 64 % zbytečných biopsií (5). Další, tentokrát publikovaná, Catalanova multicentrická studie porovnává PSA, PSA denzitu a věkově specifické PSA. Na skupině 379 pacientů s karcinomem prostaty a 394 pacientů s BPH s PSA v rozmezí 4–10 ng/ml a normálním DRV ukázal, že podíl volného a vázaného PSA si udržuje nejvyšší senzitivitu, věkově specifické PSA nezachytí 20–60 % karcinomů prostaty u mužů starších 60 let a PSA denzita vyšší než 0,15 nezachytí 59 % karcinomů prostaty (10). HK-2 („human kalikrein“) se ukazuje jako nejužitečnější ve spojení s podílem volného PSA právě u mužů s nízkými hodnotami celkového PSA k upřesnění správné indikace k biopsii prostaty (6). Na otázku, zda je nutno provádět DRV i u pacientů s nízkou hodnotou PSA, je možno odpovědět kladně. Snad pouze PSA nižší než 1 ng/ml může

Tabulka 1.

| Washington University |     | Evropa       |     |
|-----------------------|-----|--------------|-----|
| PSA                   | CaP | PSA          | CaP |
| méně než 1            | 5%  | méně než 0,9 | 5%  |
| 1–2,5                 | 14% | 1–1,9        | 12% |
| 2,6–4                 | 30% | 2–2,9        | 14% |
|                       |     | 3–3,9        | 32% |

ospravedlnit jeho neprovedení. Tabulka 1 ukazuje (jak na údajích z USA, tak i Evropy), že podíl detekovaných karcinomů prostaty i u pacientů s nízkou hodnotou celkového PSA je signifikantní a tento fakt potvrzuje skutečnost, že 80 % nádorů detekovaných u těchto pacientů bylo ve stadiu pT1-2 (tedy kurabilních).

Otázka biopsií prostaty, jejich techniky, výtěžnosti i komplikací je zejména v posledních třech letech velmi diskutována. Presti na svém souboru dokumentoval, že pouze sextantová biopsie nezachytí asi 20 % karcinomů prostaty. Pomocí sextantové biopsie rozšířené o odběr vzorků z laterální periferní zóny však detekoval 96 % karcinomů. Uzavírá, že k nezachycení nádoru dochází právě v laterálních a anteriorních lokalizacích (46). Borboroglu prováděl biopsie u mužů s předchozími negativními biopsiemi v intravenózní analgezií a odebíral v průměru 22 vzorků (15–31) v závislosti na velikosti prostaty (8). Catalona udává zatím nepublikované údaje na souboru 2 527 pacientů, kdy procento detekce pozitivních nálezů u sextantové biopsie je uvedeno v následující tabulce:

| Pořadí provedené sextantové biopsie | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7 | 8 | 9 | 10 |
|-------------------------------------|----|----|----|----|----|----|---|---|---|----|
| % detekce karcinomu prostaty        | 44 | 31 | 26 | 21 | 18 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0  |

Procento zachytu karcinomu prostaty v souboru celkem 962 karcinomů detekovaných sextantovou biopsií je uveden v následující tabulce:

| Pořadí biopsie | 1   | 2   | 3   | 4   |
|----------------|-----|-----|-----|-----|
|                | 77% | 91% | 97% | 99% |

*Z uvedených údajů je možno tedy vyčíst, že pokud chceme dnes vyléčit muže s karcinomem prostaty, musíme toto onemocnění diagnostikovat včas – ve stadiu ohraničeném na žlázu. K tomu se zdá, že bude nezbytné, abychom dolní hodnotu PSA posunuli níže nežli jsme byli často doposud zvyklí a poměr volného ku vázanému PSA je zatím tím nejspolehlivějším indikátorem vyhnutí se zbytečným biopsiím. Neprovádět DRV je naprosto neopodstatněné (snad s výjimkou pacientů s PSA nižším než 1 ng/ml) a navíc nebezpečné z důvodu nediagnostikování nádoru ve stále ještě potencionálně kurabilním stadiu. Že jedna sextantová biopsie přestala být optimálním standardem je dnes již naprosto zřejmé, není zatím zcela jednoznačné jak a kolik biopsií odebírat. Nejvýznamnějším vodítkem při volbě vlastní techniky je skutečnost, že většina nedetekovaných nádorů se nachází v laterálních a předních zónách. Není zatím jednoznačného konsenzu, kdy a v jakých intervalech biopsií opakovat v případě její negativity. Že je to ovšem většinou nezbytné je zřejmé, zejména tam, kde diagnóza nádoru ovlivní další terapeutický postup.*

**Léčebný postup*****Pečlivé sledování („watchful waiting“)***

Databáze CaPSHURE u 329 mužů s karcinomem prostaty zařazených do programu „watchful waiting“ ukázala následující údaje. Přesto, že se jednalo o bělochy starší 75 let v okamžiku diagnózy a karcinomem prostaty Gleason skóre menším nebo rovným 7 a ohraničeným na žlázu, během 5 let u 52 % z nich nastala potřeba terapeutické intervence (jednalo se především o mladší jedince s vyšším PSA z této skupiny) (29).

***Operační léčba***

Walsh hodnotí výsledky 62 pacientů s karcinomem prostaty ohraničeným na žlázu, hodnocených 18 měsíců po radikální prostatektomii. Všechny operace byly natočeny na video a každý jednotlivý krok byl operátorem analyzován ve vztahu k výsledku. Udává 93 % kontinentních a 86 % potentních. Pro vyléčení pacientů léčených radioterapií je, dle jeho soudu, zapotřebí velmi vysoké dávky a vyslovuje svůj skepticizmus k trvalému efektu vyléčení pomocí jakékoliv formy soudobé radioterapie (včetně kombinace brachyterapie a zevního ozáření) (56). Progresí nádoru více než 5 let po radikální prostatektomii hodnotí skupina z Mayo Clinic na skupině 2 782 pacientů klinického stadia T1-2 (patologické stadium obvykle vyšší) operovaných v letech 1987–1993, bez jakékoliv adjuvantní terapie. Bez biochemické recidivy 5 let po operaci bylo 76 % pacientů, 10 let po operaci 59 % pacientů. Z pacientů s progresí je 20 % více než 5 let po operaci (2). Neoadjuvantní hormonální terapii oproti žádné neodjuvanci před radikální prostatektomií hodnotí studie na 680 pacientů sledovaných v průměru 38 měsíců. Výskyt pozitivních chirurgických okrajů byl ve skupině s hormonální terapií výrazně nižší (25 % vs 47 %), ale v biochemickém selhání není žádný rozdíl mezi skupinami (33 % PSA selhání – hodnoceno jako vzestup o více než 0,3 ng/ml). Pacienti s neoadjuvantní androgenní bloádou delší než 3 měsíce měli nižší riziko recidivy tumoru (29 % vs 52 %), ale zde se může uplatňovat přetrvávající účinek hormonální terapie (testosteronu trvá poměrně dlouho nežli se dostane na původní úroveň a tato doba sledování je příliš krátká) (31). První reference o laparoskopické radikální prostatektomii nebyly příliš povzbudivé (pedikly koagulovány, délka operace více než 6 hodin, 1 kolostomie, 75 % kontinentních, 25 % potentních) (24). Získání více zkušeností s touto operací umožňuje zkrátit dobu operace na 3 hodiny, minimalizovat potřebu transfuzí, analgetik, katetr vytahovat třetí pooperační den. Konečná role zatím není jasná zejména z pohledu dlouhodobých výsledků, je zřejmé, že se jedná o operaci s velmi dlouhou „learning curve“ a vysokými náklady, než aby se mohla masově rozšířit (1, 20). Santis se spolupracovníky hodnotí výsledky časného vytažení katetru – 8.–9. pooperační den, pokud se nejednalo o extrémně obézní pacienty, nebyl přítomný pánevní hematom, únik moči nebo poranění rekta. U 2 % pacientů došlo k močové retenci, u 9 % ke kontraktuře hrdla močového měchýře a 75 % bylo kontinentních 9 měsíců po operaci (48). Epstein z Johns Hopkins ukazuje, že ne

každé postižení semenných váčků musí být jednoznačně spojeno se špatnou prognózou, protože není každé postižení semenných váčků stejné. Nádory by měly být rozděleny do různých prognostických skupin podle výsledku histopatologického vyšetření (14). Výskyt recidivy karcinomu u pacientů se stadiem T1c jednoznačně koreluje s objemem nehmátného nádoru (38).

***Radioterapie***

Velmi pěkný přehled informací o radioterapii přináší následující publikace (22, 32). Na otázku jak odpovídají jednotlivé skupiny pacientů (rozdělených dle rizikových kritérií) s na žlázu ohraničeným karcinomem prostaty, se snaží odpovědět studie z MD Anderson. Pacienti v příznivé skupině (T1c, PSA méně než 10 ng/ml) odpovídají dobře na dávky záření 67–77 Gy (77 %). Skupina se středním rizikem (T1/2, PSA vyšší než 10 ng/ml) odpovídá lépe na vyšší dávky – 78 Gy (71 %) a skupiny pacientů s vysokým rizikem neodpovídaly dobře ani na vysoké dávky (54 %) (45). Valli-centi hodnotí výsledky souhrnu RTOG studií u 1 465 pacientů léčených radioterapií v letech 1975–1992. Tito pacienti nedostali žádnou hormonální terapii a průměrná doba sledování je 8 let. Deset let po ozáření bez známky onemocnění bylo 85 % pacientů s Gleason skóre 2–5, 79 % pacientů s Gleason skóre 6, 62 % pacientů s Gleason skóre 7 a 43 % pacientů s Gleason skóre 8–10. Vyšší dávka ozáření byla významná pouze u skupiny s Gleason skóre 8–10 (29 % nižší riziko mortality) (53). Podle další studie jedinou skupinou, která měla benefit z eskalace dávky ozáření, byli pacienti se špatnou prognózou (T2b/T3, Gleason skóre vyšší nebo rovno 7), hodnoceno dle dynamiky PSA (43). Fiveash publikoval výsledky radioterapie u 108 pacientů s Gleason skóre 8–10 sledovaných v průměru 3 roky. Pětileté přežívání bez známek onemocnění bylo 63 % (76 % pro stadium T1-2), celkové 5leté přežívání potom 67 %. Dávka ozáření vyšší než 75 Gy dává lepší výsledky a uzavírají, že radioterapie je lepší léčebnou alternativou než radikální prostatektomie zejména u pacientů s vyšším rizikem (16). Druhou stranu mince výsledků zevního ozáření ukazuje publikace studie na skupině 607 pacientů se stadiem T1-3 ozářených v letech 87–95. Bez biochemické známky recidivy bylo 48 měsíců po ukončení ozáření pouze 53 % afroameričanů, 59 % bělochů a 53 % asiátů (59). Významný pokrok v léčbě ozářením představuje radiační léčba s modulovanou intenzitou (IMRT), která umožňuje distribuci dávky podle konkrétního isodos. profilu tak, že může být šetřena normální tkáň i blízko nádoru (37). IMRT umožňuje pokrytí terčového objemu dávkou až 81 Gy a snížit expozici močového měchýře a rekta. Časná a pozdní toxicita se příliš neliší u tohoto způsobu a 3-D konformní radioterapie, ale poškození rekta je zde výrazně nižší (2 % oproti 10 %) (60). Publikace Perez srovnává standardní radioterapii a 3-D konformní radioterapii. Údaje jsou zachyceny v tabulce 2 a kromě vyšší účinnosti 3-D radioterapie je zřejmý i výrazně nižší výskyt gastrointestinálních komplikací (41).

Následující studie z MSKCC hodnotí výsledky brachyterapie (J 125) na skupině 248 pacientů s lokalizovaným

Tabulka 2.

|                 | 3-DCRT | Standard |
|-----------------|--------|----------|
| 5 let DF        | 91–96  | 53–58    |
| PSA méně 10     | 96     | 65       |
| PSA 10–20       | 88     | 40       |
| PSA více než 20 | 71     | 26       |
| GU              | 2–5    | 6–9      |
| GI časně        | 3–5    | 8–19     |
| GI pozdní       | 1,7    | 8        |

karcinomem prostaty. Průměrné pětileté přežívání bylo 71 % (v jednotlivých rizikových skupinách 88 %, 77 % a 38 %). Relaps onemocnění nastával častěji u pacientů s vyšším PSA vyšším než 10 ng/ml a Gleason skóre vyšším než 6. U 10 % z nich se vyskytla striktura močové trubice a u 9 % krvácení z konečníku (61). Neobvyklá a neočekávaná diskrepance výsledků byla popsána ve studii Radgeho, který hodnotí 229 pacientů se stadiem nádoru T1-3 ozářených v letech 1987–89. 147 pacientů s nízkým rizikem bylo léčeno jen brachyterapií (J125), 82 s vysokým rizikem brachyterapií kombinovanou se zevním ozářením (EBRT). Průměrné Gleason skóre bylo 5, průměrná doba sledování 93 měsíců, žádný pacient nedostal hormonální léčbu. Deset let po ukončení léčby bylo bez známek recidivy onemocnění celkem 70 % pacientů (66 % pacientů s nízkým rizikem a překvapivě signifikantně více – 79 % – s vysokým rizikem). Průměrné selhání léčby po 5 letech je popsáno u 25 % pacientů (47). Za jednu z nejlepších studií na téma brachyterapie vs kombinovaná radioterapie je považována následující Blaskova studie. Hodnotí 403 pacientů léčených brachyterapií a 231 brachyterapií + 45 Gy EBRT. Celkově je 10 let bez biochemické progresy 85 % pacientů: V jednotlivých skupinách potom: nízké riziko – 94 % (brachy.) versus 87 % (komb.), střední riziko – 84 % versus 85 % a vysoké riziko 54 % versus 62 %. Více poškození rektu bylo popsáno u kombinované radioterapie (47). Kattan s použitím kritérií ASTRO zhodnotil celkem 1 213 pacientů léčených v MSKCC transperineální brachyterapií. Celkově bylo bez známek onemocnění za 4 roky po ozáření 83 % mužů, kteří nedostali adjuvantní hormonální terapii (26). Poškození rektu hodnotí autoři ze stejné instituce u 140 pacientů s brachyterapií a 685 pacientů s kombinovanou radioterapií, průměrná doba sledování je 48 měsíců. Poškození rektu bylo poměrně mírné: ulcerace I. stupně 9,4 %, II. stupně 6,6 % a III. stupně jen 0,5 %. U žádného nebyla potřeba podání transfuze, hospitalizace nebo intervence (17). Pooperační adjuvantní radioterapii hodnotí následující studie – 5 leté přežívání bez známek recidivy onemocnění i biochemické recidivy bylo popsáno u 89 % pacientů s adjuvantní radioterapií oproti 55 % pacientů bez této adjuvantní terapie. Lepší výsledky jsou popisovány u dávky ozáření nad 61 Gy a u pacientů s popsanou invazí semených váčků nádorem (54). Skupina z Duke univerzity hodnotí výsledky pooperační radioterapie u pacientů s elevací PSA po radikální prostatektomii. Hodnoceno bylo 89 pacientů, průměrná dávka aplikovaného ozáření byla 66 Gy. Bez známek onemocnění zůstalo 72 % pacientů a z nich 73 % zůstalo 48 měsíců jako takových. Celkově trvale (po

dobu sledování) zůstalo 50 % pacientů. Lepší výsledky přináší dávka ozáření vyšší než 65 Gy a 3-D metoda radioterapie (3). Následující studie podporuje indikaci ozáření při nalezení i jednoho pozitivního chirurgického okraje. Při vytvořených dvou souborech hodnotili výsledky na 2 skupinách pacientů s jediným pozitivním chirurgickým okrajem, kteří postoupili po radikální prostatektomii radioterapii či zůstali bez léčby, jako relaps byl hodnocen nárůst PSA více než 0,2. Bez elevace PSA při 5letém sledování bylo 88 % pacientů ve skupině s ozářením oproti 59 % pacientů, kteří zůstali bez adjuvantní terapie (34). Naproti tomu skupina kolem Grossfelda z UCSF na základě svého modelu doporučuje adjuvantní ozáření jen u pacientů s nízkou až intermediální diferenciací nádoru, který neinfiltroval semenné váčky a s mnohočetnými pozitivními chirurgickými okraji (19). Někteří autoři se při pokusu o dosažení zlepšení výsledků pokusili u pacientů s lokálně pokročilým nádorem a vysoce rizikových charakteristikách nádoru kombinovat radioterapii s chemoterapií (Estramustin, Vinblastin). Na poměrně malém souboru (27 pacientů) konstatovali mírný nárůst výskytu pozdních gastrointestinálních a urogenitálních nežádoucích účinků (62).

*Pouhé, i když pečlivé, sledování pacienta s karcinomem prostaty přináší nepochybná rizika (o kterých by měl být pacient poučen) a to i ve velmi vyselektovaném souboru. Operační řešení poskytuje stále tu nejspolehlivější možnost z hlediska vyléčení u pacienta s nádorem ohraničeným na prostatu. I ona však není stoprocentní a má svoje selhání – toto se však daří v současné době snižovat správným výběrem vhodných kandidátů. Vyšší invazivitu a rizika této alternativy lze stále snižovat zdokonalováním techniky, bez ohrožení onkologických kritérií. Neoadjuvantní hormonální léčba před operací nemá svoje místo. Rovněž pevnou pozici laparoskopické radikální prostatektomie, i když výrazně snižující morbiditu operace u dobře vytrénovaného operátora, zatím nemůžeme přisoudit pro příliš krátkou dobu posuzování zatím omezených souborů. Ekonomické aspekty i dlouhá doba zácviu však zřejmě budou mít nepříznivý vliv na větší rozšíření. Léčba ozářením představuje stále velmi významnou a účinnou terapeutickou alternativu s kurativním záměrem. Zdá se, že přes některé rozporné údaje, se stále více daří definovat tu podskupinu pacientů, kteří budou mít větší profit z radiace než radikálního operačního řešení (více rizikové charakteristiky nádoru). Vyšší dávka ozáření přináší lepší výsledky co do vyléčení, ale zvyšuje výskyt nežádoucích komplikací. Neoadjuvantní hormonální léčba před radioterapií má svoje místo. Adjuvantní radiace může mít svoje místo u určitých pacientů po radikální operaci, otevřenou otázkou zůstává u kterých a kdy ji zahajovat.*

### Hormonální léčba

Dosavadní údaje nepodporují rutinní použití antandrogenů v kombinaci s medikamentózní či chirurgickou kastrací jako hormonální léčbu první linie (33). Přehled údajů MRC, EORTC, RTOG, ECOG ukazuje, že přežívání může být lepší při časně nasazené hormonální terapii (ovšem za cenu známých nežádoucích účinků) (36). Časně

nasazenou hormonální léčbu kritizuje Walsh, který ukazuje na limitace studie ECOG, při časném nasazení hormonální léčby po radikální prostatektomii u mužů s pozitivními uzlinami (55). Další možná přesnější indikaci nasazení intermitentní androgenní blokády ukazuje následující studie na souboru 34 pacientů po selhání radikální prostatektomie. Průměrná doba možného vysazení hormonální terapie narostla na 58–69 % celkové doby léčby při zlepšení kvality života. Většina mužů s Gleason skóre nádoru větším nebo rovným 8 nereagovala na léčbu, zatímco ani jeden s nádorem s Gleason skóre menším než 7 neselhal (50). Stále nepříliš uspokojivé výsledky přináší léčba hormonálně refrakterního onemocnění. U hodnocených 34 pacientů nasazení kombinace 1 mg diethylstilbestrolu + 40 mg hydrokortizonu + 75 mg ASA přinesla pokles PSA o více než 50 % pouze u 18 % pacientů, navíc u některých výskyt trombembolických příhod (15). Určité příznivé výsledky přináší PC – SPES (rostlinné extrakty), i když jejich složení nám není přesně známo, patrně se ale jedná o estrogenní a antiandrogenní působení (13, 39). Ukazuje se, že glukokortikoidy mohou za určitých okolností stimulovat růst nádoru. Buňky karcinomu prostaty u pacientů, kde již selhala hormonální terapie měly dvojité mutovaný receptor, který působil jako kortizolový receptor a na aplikaci kortizolu reagovaly stimulací růstu (64).

Velkou pozornost zasluhují první údaje ze studie „Caso-dex-early prostate cancer“ publikované poprvé v roce 2001 v Montreaux a poté na EAU v Ženevě a AUA v Anaheimu. Reprezentují skupinu 8 113 pacientů ve věku 38–93 let s lokalizovaným či lokálně pokročilým karcinomem prostaty léčených bicalutamidem 150 mg, bývá označována jako největší studie s karcinomem prostaty na světě a vrhá na hormonální léčbu poněkud odlišný pohled. Bylo dosaženo vysoce signifikantního 42 % snížení rizika progresu nebo smrti ve skupině léčené bicalutamidem ve srovnání s placebem, vysoce signifikantního 33 % snížení rizika metastazování do kostí ve srovnání s placebem a vysoce signifikantního 59 % prodloužení PSA „doubling time“ ve srovnání s placebem. Údaje o celkové mortalitě jsou zatím velmi nezralé (jednalo se o lokalizovaný karcinom a pouze 6 % pacientů doposud zemřelo) (57, 58).

*Dosavadní pohled na hormonální terapii je pohledem na léčbu paliativní. Dostupné údaje ukazují, že její včasné nasazení v této indikaci může vést k mírnému prodlouženímu přežívání při včasné nasazení, ovšem za cenu nemalých vedlejších účinků. Tento pohled může poněkud změnit (stále probíhající) studie s bicalutamidem, která ukazuje na možnost snížení rizika progresu, prodloužení PSA „doubling time“ a*

*vzniku metastáz u mužů s lokalizovaným onemocněním léčebných s kurativním záměrem (radikální prostatektomie, radio-terapie).*

## Chemoterapie

Velmi dobrý přehled současné chemoterapie karcinomu prostaty poskytuje publikace Culine a Droza (12). Přehled aktuálních publikovaných údajů ukazuje, že chemoterapie je doposud bez významného vlivu na celkové přežívání, pouze docetaxel přináší určité slibné výsledky. Aplikace mitoxantronu s prednisonem zlepšují kvalitu života (28, 40, 42).

## Závěr

Pohled na karcinom prostaty se dynamicky rozvíjí a nepochybně bude rozvíjet i nadále. Jestliže nechceme ztratit krok se současnou medicínou je třeba poznatky sledovat trvale dál a aplikovat je ve vlastní klinické praxi. Výše uvedené údaje shrnují řadu poznatků posledních dvou let a jednotlivé oblasti jsem se snažil uzavřít dílčím souhrnem.

Co zatím platí stále je: Jestliže v době (tedy i dnes), kdy nejsme podobnému onemocnění schopni předejít, chceme snížit mortalitu karcinomu prostaty, musíme ho trvale vyléčit. Jestliže chceme karcinom prostaty dnes vyléčit, máme doposud jedinou cestu – diagnostikovat toto onemocnění včas, tedy ve stadiu, kdy je možné ho vyléčit, tedy ve stadiu ohraničeném na prostatickou žlázu. Jestliže chceme diagnostikovat včas, musíme na něho v první řadě myslet (ale spolu s námi i armáda praktických lékařů a i sami laici – potencionální pacienti si musí být vědomi rizika tohoto onemocnění). Jestliže na něho budeme myslet, musíme včas a u správné skupiny provést adekvátní diagnostické testy. Bez správně indikované a správně provedené biopsie prostaty nemůžeme nikdy detekovat karcinom prostaty včas! Čím více biopsií prostaty provedeme, tím větší zachytnost karcinomu prostaty budeme mít. Treba je ovšem maximálně „odfiltrovat“ ty případy, kde biopsii provádíme zbytečně. Jestliže diagnostikujeme karcinom prostaty v kurabilním stadiu, je třeba se ho u pacientů s dostatečnou dobou expektace zbytku života pokusit vyléčit. Jestliže však karcinom překročí stádium na žlázu ohraničeného či lokálně pokročilého nádoru, ztrácíme dnes zatím stále možnost ho kurativně ovlivnit a naše prostředky se stávají velmi omezenými a léčba nesmírně nákladná. I v této oblasti byl zaznamenán pokrok, ale zatím stále největší snaha by měla být napřena tam, abychom se do tohoto stadia spolu s pacientem pokud možno nedostávali. A popravdě řečeno – máme co dělat!

## Literatura:

1. Abbou, et al. Urology 2000; 55: 630–634.
2. Amling, et al. Long-Term Hazard of Progression After Radical Prostatectomy for Clinically localized Prostate Cancer: Continued Risk of Biochemical failure after 5 years. J Urol 2000; 164: 101–105.
3. Anscher, et al. Int J Rad Oncol Biol Phys 2000; 48: 369–375.
4. Aus G, et al. EAU Guidelines on prostate cancer. Eur urol 2001; 40: 97–101.
5. Babaian RJ, et al. Urology 2000; 56: 1000–1006.
6. Becker C, et al. Urology 2000; 55: 694–699.
7. Blasko JC, et al. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma (DCRT) for High Grade Postate Cancer: a Multi-institutional Review. Radiotherapy and Oncol 2000; 57: 273–278.
8. Borboroglu PG, et al. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. J Urol 2000; 163: 158–162.
9. Carter HB. Urology 2000; 55: 796–799.
10. Catalona WJ, et al. Urology 2000; 56: 255–260.

11. Catalona W. *Urology* 2000; 55: 791–795.
12. Culine S, Droz JP. Chemotherapy in advanced androgen-independent prostate cancer 1990–1999: A decade of progress? : Chemotherapy in advanced androgen-independent prostate cancer 1990–1999: a decade of progress. *Ann Oncol* 2000; 11: 15231.
13. De la Taille E, et al. *J Urol* 2000; 164: 1229–1234.
14. Epstein JI, et al. *Urology* 2000; 56: 283–288.
15. Farrugia, et al. Stibestrol plus adrenal suppression as salvage treatment patients failing treatment with luteinizing hormone – releasing hormone analogues and orchiectomy. *BJU Int* 2000; 85: 1069–1073.
16. Fiveash, et al. 3D Conformal Radiation Therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 47: 335–342.
17. Gelblum DY, Potters L *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 48: 119–124.
18. Greenlee RT, et al. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15–36.
19. Grossfeld, et al. Management of a positive Surgical Margin after Radical Prostatectomy: Decision Analysis. *J Urol* 2000; 164: 93–99.
20. Guillonnet and Vallancien. Laparoscopic radical prostatectomy: The Montsouris technique. *J Urol* 2000; 163: 1643–1649.
21. Helzlsouer KJ, et al. Association Between alpha-Tocopherol, Selenium, and Subsequent Prostate Cancer. *JNCI* 2000; 92: 2018–2023.
22. Horowitz EM, and Hanks GE. External beam radiation therapy for prostate cancer. *Cancer J Clin*, 50, 2000, s. 349–375.
23. Hsing AW, et al. Body Size and Prostate Cancer: A Population-based Case-Control Study in China. *Cancer Epid, Biomark and Prevention* 2000; 9: 1335–1341.
24. Jacob, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *Eur Urol* 2000; 37: 615.
25. Kaaks R, et al. Plasma androgens, IGF-1, body size, and prostate cancer risk: a synthetic review. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2000; 3: 157–172.
26. Kattan MW, et al. The Definition of Biochemical Failure in Patients treated with Definitive Radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1469–1474.
27. Kelada, et al. The glutathione S-Transferase and Genotypes in the Etiology of Prostate Cancer: Genotype-Environment Interactions with Smoking. *Cancer Epidemiol, Biomarkers and Prevention* 2000; 9: 1329–1334.
28. Kelly WK, et al. Paclitaxel, Estramustine Phosphate and carboplatin in Patients with Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 44–53.
29. Koppie, et al. Transrectal ultrasound guided prostate biopsy – defining new standard. *J Urol* 2000; 164: 81–88.
30. Matoušková M, et al. Doporučený postup ČLS JEP – Karcinom prostaty, 2001.
31. Mayer F, et al. Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy and risk of prostate specific antigen failure. *Urol* 1999; 162: 2024–2028.
32. Modern Prostate Brachytherapy Radge et al.: Modern prostate brachytherapy. *Cancer J Clin* 2000; 50: 380–393.
33. Laufer M, et al. Complete Androgen Blockade for Prostate Cancer: What went wrong? *J Urol* 2000; 164: 3–9.
34. Leibovich BC, et al. Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. *J Urol* 2000; 163: 1178–1182.
35. Lotufo PA, et al. Cigarette smoking and risk of prostate cancer in the physicians: Health study (US). *Int J Cancer* 2000; 87: 141–144.
36. Newling D. *Eur Urol* 2001; 39: 15–21.
37. Nutting, et al. Intensity modulated radiation therapy: a clinical review. *Brit J Radiol* 2000; 73: 459–469.
38. Olumi AF, et al. *Urology* 2000; 56: 273–277.
39. Oh WK, et al. *Urology* 2001; 57: 122–126.
40. Papapoulos SE, et al. Bisphosphonates in the Management of Prostate Carcinoma Metastatic to the Skeleton. *Cancer* 2000; 88: 3047–3053.
41. Perez CA. Three-Dimensional Conformal Therapy or Standard Irradiation in Localized Carcinoma of Prostate: Preliminary Results of a Nonrandomized Comparison. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 47: 629–637.
42. Petrylak DP. *Sem Oncol* 2000; 27: 24–29.
43. Pinover WH, et al. Defining the Appropriate Radiation Dose for Pretreatment PSA 10 ng/mL Prostate cancer. In *J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 47: 649–650.
44. Platz, et al. Racial variation in Prostate Cancer Incidence and in Hormonal System Markers Among Male Health Professionals. *JNCI* 2000; 92: 2009–2017.
45. Pollack, et al. *Int J Rad Oncol, Biol, Phys* 2000; 48: 507–512.
46. Presti JC, et al. Optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: Results of prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163: 179–180.
47. Radge, et al. *Cancer* 2000; 89: 135–141.
48. Santis WF, et al. Early catheter removal in 100 consecutive patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2000; 85: 1067–1068.
49. Shanefelt T, et al. Hormonal Predictors of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 847–853.
50. Schiarra A, et al. Intermittent androgen deprivation (IAD) in patients with biochemical failure after radical retropubic prostatectomy (RRP) for clinically localized prostate cancer. *World J Urol* 2000; 18: 392–400.
51. Smith RA, et al. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer: Update of Early Detection Guidelines for Prostate, Colorectal, and Endometrial Cancers. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 38–75.
52. Stattin P, et al. Plasma Insulin-Like Growth Factor-I, Insulin-Like Growth Factor-Binding Proteins, and Prostate Cancer Risk: a Prospective Study. *JNCI* 2000; 92: 1910–1917.
53. Valicenti R, et al. Survival Advantage From Higher-Dose Radiation Therapy for Clinical Localized Prostate Cancer Treated on the Radiation Therapy Oncology Group Trials. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2740–2746.
54. Valicenti RK and Gomella LG. Durable Efficacy of Adjuvant Radiation Therapy for Prostate Cancer: Will the benefit Last? *Sem Urol Oncol* 2000; 18: 115–120.
55. Walsh PC. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *J Urol* 2000; 164: 246–247.
56. Walsh PC. Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides cancer control with excellent quality of life: a structured debate. *J Urol* 2000; 163: 1802–1807.
57. Wirth M, et al. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001; 58: 146–151.
58. Wirth M, et al. Delaying/Reducing the Risk of Clinical Tumor Progression after Primary Curative procedures. *European urology* 2001; 40 (suppl 2): 17–23.
59. Young CD, et al. The Impact of Race on Freedom From Prostate-Specific Antigen Failure in Prostate Cancer Patients Treated With Definitive Radiation Therapy. *Sem Urol Oncol* 2000; 18: 121–126.
60. Zelefsky MJ, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2000; 55: 241–249.
61. Zelefsky MJ, et al. Five Year Biochemical Outcome and Toxicity with Transperineal CT-Planned Permanent I-125 Prostate Implantation for patients with Localized Prostate Cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1261–1266.
62. Zelefsky MJ, et al. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1936–1941.
63. Zhang WM, et al. *Urology* 2000; 56: 267–272.
64. Zhao XY, et al. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nature Medicine* 2000; 6: 703–706.