

NÁDORY PROSTATY

MUDr. Jiří Klečka

Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

Úvod

Zhoubné nádory prostaty (NP) jsou druhou nejčastější malignitou mužské populace za plicními a bronchiálními karcinomy. Představují přibližně 16 % všech maligních nádorů u mužů starších 50 let, jak v populaci evropské, tak v USA. Z hlediska mortality jsou NP na třetím místě. Hovoříme-li o nádorech prostaty, rozumíme tím nejčastější histologický typ, tj. adenokarcinom prostaty (CaP).

Ačkoliv se prevalence tohoto onemocnění významně nemění, incidence se v posledních 25 letech zvyšovala. Tento trend je způsoben zavedením vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA) do klinické praxe, které posunulo stanovení diagnózy do nižších stadií onemocnění, dosud ohraničeného na žlázu.

80–90 % NP jsou primárně hormonálně dependentní tumory, reagují tedy na endokrinní léčbu.

Epidemiologie

NP vykazují významnou rasovou, geografickou, a především věkovou rozmanitost výskytu. Nejvyšší incidence dosahuje adenokarcinom prostaty (CaP) u černošské populace v USA. U bílé rasy je výskyt ve srovnání s negroidní rasou přibližně poloviční, nejnižší je na Dálném východě.

Do 40 let věku se vyskytuje CaP velice vzácně a pokud ano, jde o hereditární formu CaP. U starších jedinců incidence významně narůstá.

Incidence

Podle dat Národního onkologického registru ČR bylo v České republice v roce 2000 hlášeno 2722 nových onemocnění. Incidence tak dosáhla 54,4/100 000 mužů.

Narůstá i mortalita na CaP, která dosahovala v roce 2000 26,5/100 000 mužů.

Přibližně třetina nemocných má zjištěn lokalizovaný nádor. Zhruba 40 % tumorů je v době stanovení diagnózy již metastatických.

Rizikové faktory

1. genetické vlivy: familiární výskyt zvyšuje 3x riziko při jednom postiženém, resp. 5 a 11x u dvou a více postižených jedinců. Hereditární závislost je autozomálně dominantní, nejčastěji spojená s delecí (10) (q24) a rozvojem CaP v nižších věkových skupinách.

2. výživa a dietetické návyky: jejich vlivu je připisováno 35–40 % CaP. Ochranný účinek mají fytoestrogeny z rostlinné stravy (s výraznými antioxidačními účinky), retinoidy, selen a vitamin E. Negativní účinky jsou připisovány chlorovaným pesticidům a kadmii.

3. obezita

4. sexuální přenosné nemoci a aktivní sexuální život v rané adolescenci

5. konzumace mléčných výrobků a vazektomie

Ne všechny výše uvedené rizikové faktory jsou obecně akceptovány. Dle nových poznatků se v chemoprevenci se kromě racionální výživy a retinoidů může uplatnit i finasterid jako inhibitor 5- α -reduktázy.

Patogeneze

Není dodnes plně objasněna. CaP je, jak již bylo uvedeno, hormonálně závislý nádor. Jednotlivé vrstvy epitelu žlázek se liší vnímavostí vůči androgenům. Základním stimulatorem dělení prostatické buňky je testosteron (TST), produkovaný Leydigovými buňkami varlete. Produkci zpětnovazebně ovlivňuje hypotalamo-hypofyzárně-testikulární osa. Nejúčinnějším androgenem je DHT (dihydrotestosteron), který vzniká přeměnou testosteronu enzymem 5 α reduktázou. DHT se na povrchu prostatické buňky váže na specifické androgení receptory, je transportován do ní a vyvolává kaskádu dějů, jejichž výsledkem je proteosyntéza a dělení buňky.

Histopatologie

V histologických nálezech mužů nad 50 let zachytíme karcinomatózní buňky ve více než 40 %, u 80letých až ve 100 %, ale u části z nich se během života vůbec neprojeví. Jedná se o tzv. latentní, klinicky nevýznamné karcinomy.

Odlišné biologické chování je typickou vlastností adenokarcinomu prostaty oproti ostatním solidním nádorům. Histopatologicky se ve více než 95 % prokáže adenokarcinom, který vychází z buněk prostatických acinů (acinózní, kribiformní, solidní).

Jiné histologické varianty (karcinom z přechodného epitelu, dlaždicobuněčný, intraduktální, endometroidní, malobuněčný, mezenchymové nádory a lymfomy) jsou vzácné a obvykle hormonálně refrakterní.

Příznaky

Zpočátku bývá pacient zcela asymptomatický, nezdědká se onemocnění projeví až projevy vzdálených metastáz.

1. Lokální příznaky (doprovázejí obvykle lokálně pokročilý nádor a bývají podobné příznakům benigní hyperplazie prostaty):

1a. mikční příznaky (iritační i obstrukční)

1b. makroskopická či mikroskopická hematurie, někdy hemospermie

1c. erektilní dysfunkce

2. Celkové příznaky (mohou doprovázet generalizované onemocnění, ale mohou být i součástí paraneoplastických syndromů u lokalizovaného nádoru):

2a. hyperkalcemie při kostních metastázách

2b. algický syndrom při kostních metastázách

- 2c. anémie při myelosupresi při kostních metastázách
 2d. únava, nechutenství, úbytek hmotnosti, febrilní stavy, kachexie
 2e. ileózní stavy
 2f. diseminovaná intravaskulární koagulace – DIC

Diagnostika

1. podrobná anamnéza
2. fyzikální vyšetření, vyšetření moči
3. vyšetření per rektum (DRE)
4. stanovení prostatického specifického antigenu (PSA)
5. abdominální ultrasonografie – jen orientační vyšetření
6. ultrasonografie transrektální (TRUS) – přesnější
7. biopsie prostaty – nezbytná ke stanovení diagnózy (nejčastěji sextantová)
8. rebiopsie indikujeme v odstupu 3–6 měsíců, trvá-li podezření na přítomnost malignity. Volíme jiné schéma odběru vzorků, přidáváme odběr biopsie z periferie žlázy
9. rtg, případně CT plic a scintigrafie skeletu slouží k vyloučení vzdálených metastáz
10. CT malé pánve nezpřesňuje diagnózu
11. magnetická rezonance má výpovědní hodnotu pouze tehdy, je-li použita rektální cívka

Staging (TNM klasifikace, 6. revize z roku 2002)

T kategorie – primární nádor

TX	primární nádor nelze posoudit
T0	bez známek primárního nádoru
T1	nádor není zřejmý klinickým vyšetřením, především palpací a zobrazovacími metodami
T1a	nádor náhodně histologicky zjištěn v < 5 % resekované tkáně po TUR-P
T1b	nádor náhodně histologicky zjištěn v > 5 % resekované tkáně po TUR-P
T1c	nádor zjištěn punkční jehlovou biopsií na základě elevace PSA
T2	nádor omezený na prostatu
T2a	nádor postihuje polovinu laloku nebo méně
T2b	nádor postihuje více než polovinu laloku, ale ne oba laloky
T2c	nádor postihuje oba laloky
T3	nádor prorůstá pouzdro prostaty
T3a	nádor prorůstá pouzdro jedno nebo oboustranně
T3b	nádor prorůstá do semenných váčků
T4	nádor je fixovaný nebo prorůstá do okolních struktur, jiných než semenné váčky tj.: hrdla močového měchýře, zevního svěrače, rekta, dna pánevního nebo stěny pánve

Patologická klasifikace (pT)

pT2	omezení na orgán
pT2a	jednostranné postižení postihující polovinu laloku nebo méně
pT2b	jednostranné postižení postihující více než polovinu laloku, ale ne oba laloky
pT2c	oboustranné postižení
pT3	extraprostatické šíření
pT3a	extraprostatické šíření
pT3b	invaze semenných váčků
pT4	šíření do měchýře a rekta

Pozn.: neexistuje patologická klasifikace T1

N kategorie – regionální uzliny

NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	bez metastáz
N1	metastázy v regionálních lymfatických uzlinách

M kategorie – vzdálené metastázy

MX	přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
----	---

M0	žádné vzdálené metastázy
M1	přítomnost vzdálených metastáz
M1a	metastázy mimo regionální lymfatické uzliny
M1b	kostní metastázy
M1c	metastázy v jiných orgánech

Histopatologický grading – G

GX	stupeň diferenciace nelze hodnotit
G1-	dobře diferencovaný (lehká anaplazie) (Gleason 2–4)
G2	středně diferencovaný (střední anaplazie) (Gleason 5–6)
G3–4	málo diferencovaný až nediferencovaný (významná anaplazie) (Gleason 7–10)

Stadia

stadium I	T1a	N0	M0	G1
stadium II	T1a	N0	M0	G2, G3–4
	T1b	N0	M0	každé G
	T1c	N0	M0	každé G
	T1	N0	M0	každé G
	T2	N0	M0	každé G
stadium III	T3	N0	M0	každé G
stadium IV	T4	N0	M0	každé G
	každé T	N1	M0	každé G
	každé T	každé N	M1	každé G

Prognostické faktory

1. vstupní PSA
2. rozsah onemocnění (TNM)
3. Gleasonovo skóre a Gleasonův grade
4. věk pacienta

Léčba adenokarcinomu prostaty

Volba léčebného postupu závisí na rozsahu onemocnění (staging), gradingu a Gleasonově skóre, hladině PSA, předpokládaném přežití (life expectancy) a v neposlední řadě na volbě informovaného pacienta.

Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty (T1-2 N0 M0)

Léčba dle rozhodnutí informovaného pacienta

• Radikální (retropubická nebo transperineální) prostatektomie

1. nemocní s předpokládanou „life expectancy“ nad 10 let
2. PSA < 20 (resp. 10) ng/ml
3. stagingová pánevní lymfadenektomie

• Radikální radioterapie

1. teleradioterapie (3D konformní radioterapie)
2. radioterapie se současnou hormonální léčbou (bicalutamid 150 mg)
3. brachyterapie (intersticiální – trvalá nebo dočasná)

• Watchful waiting (přísné sledování nemocného a hladin PSA)

Antiandrogeny (AA) v neoadjuvanci před RAPE

Nebylo prokázáno, že by neoadjuvance antiandrogeny před RAPE zlepšovala přežívání nebo oddalovala progresi. Antiandrogeny před RAPE nejsou v žádném případě za současných znalostí indikovány.

Adjuvantní léčba po RAPE

1. RAPE s rizikovými faktory (Gleason skóre ≥ 7, perineurální šíření nádoru, pozitivní chirurgické okraje)
 - bicalutamid 150 mg/denně
 - radioterapie
2. RAPE s tumorem pT3
 - včasná radiační léčba, eventuelně spolu s hormonální léčbou

Léčba lokálně pokročilého karcinomu prostaty (T3-4 N0-1 M0)

1. RAPE u mladých pacientů s malým objemem nádoru s nutností adjuvantní léčby
2. kombinovaná radioterapie a hormonální ablace
3. hormonální ablace (viz hormonální terapie u TXNXM1 CaP)
 - včasná
 - odložená
 - intermitentní androgenní blokáda (IAB)
 - maximální antiandrogenní blokáda (MAB) (AA+LHRH nebo OE a AA)
4. Watchful waiting (přísné sledování) u přísně vymezené skupiny nemocných

Léčba metastazujícího karcinomu prostaty (TX NX M1)

Hormonální terapie (možnosti: antiandrogeny AA [steroidní, nesteroidní], analoga luteotropního releasing hormonu – LHRH, orchiektomie –OE):

1. Monoterapie AA je z onkologického pohledu méně účinná než LhRh analoga nebo oboustranná orchiektomie.
2. Není prokázáno, že AA podávaný v rámci MAB, jsou lepší než monoterapie LHRH nebo orchiektomie. Jen zvyšuje cenu a toxicitu léčby.
3. Absolutní indikací podání AA je před zahájením terapie LhRh analogy (kontinuální nebo intermitentní). AA je doporučeno podávat 2–3 týdny souběžně s LHRH analogy.
4. Další možnou indikací je provedení oboustranné OE jako 2. možnosti léčby, pokud předtím byl AA podáván v monoterapii. Podávání antiandrogenů může a nemusí pokračovat, odpověď trvá několik měsíců a neprodlužuje život.
5. Změna AA: efekt je většinou krátkodobý, u malého počtu nemocných a bez vlivu na délku života.
6. Při progresi CaP u pacientů po oboustranné OE nebo při terapii LHRH je možno zkusit přidat AA. Odpověď však bývá málo častá a krátkodobá.

Sekundární hormonální manipulace po selhání primární léčby

- záměna antiandrogenů
- doplnění na MAB
- syndrom vysazení antiandrogenů

Léčba hormonálně independentního karcinomu prostaty

1. estramustinfosfát
2. doxorubicin + 5-FU + mitomicin, doxorubicin + ketokonazol
3. mitoxantron + prednison (standardní režim podle ASCO)
4. bisfosfonáty
5. biologické látky („molekulární chemoterapie“)

Výsledky cytostatické léčby nejsou v současnosti příliš povzbudivé. Terapie novou generací bifosfonátů vede ke snížení skeletových bolestí a resorpce kosti, ale neprodlužuje pacientův život.

Léčba symptomatická

1. dezobstrukční výkony na prostatě
2. zajištění derivace horních močových cest
3. léčba bolesti (bifosfonáty, radionuklidy, nesteroidní analgetika, ozáření, kortikoidy)

Prognóza

Prognóza závisí zejména na stadiu, gradingu a histologickém typu nádoru.

V případech, že pacient podstoupí úspěšnou radikální onkologickou léčbu, dosahuje pětileté přežití až 90 %.

Při hormonální terapii je průměrná doba přechodu do fáze hormonální independence 24–38 měsíců od počátku léčby.

Dispenzarizace

Strategii léčby a sledování nemocných určuje urolog nebo uroonkolog ve spolupráci s klinickým onkologem a radioterapeutem.

Lázeňská léčba po radikální léčbě a stabilizaci stavu je vhodná. V jiných indikacích nepřináší žádný význam. Dispenzarizace nemocných je celoživotní a spočívá především v pečlivém sledování hladiny PSA.

Seznam zkratk:

NP – nádory prostaty
 CaP – adenokarcinom prostaty
 AA – antiandrogen
 OE – orchiektomie
 LHRH – luteotropní hormon uvolňující hormon
 TUR-P – transuretrální resekce prostaty
 ASCO – American Society of Clinical Oncology