

Klinický význam histologických nálezů po radioterapii karcinomu prostaty

MUDr. Jaroslav Plachý¹, MUDr. David Ondra¹, MUDr. Antonín Večeřa²

¹Urologické oddělení, Uherskohradištská nemocnice a. s., Uherské Hradiště

²Oddělení patologie, Uherskohradištská nemocnice a. s., Uherské Hradiště

Úspěšnost radioterapie (RT) karcinomu prostaty můžeme hodnotit pomocí sledování prostatického specifického antigenu (PSA). Další možnost poskytuje biopsie prostaty pod ultrasonografickou kontrolou s časovým odstupem od RT. Otázkou zůstává význam tohoto vyšetření v klinické praxi. Histologické nálezy po RT karcinomu prostaty získáme buď ze systematické biopsie prostaty s časovým odstupem po ozáření nebo z materiálu po záchranné radikální prostatektomii („salvage“ radikální prostatektomii – SRP) po RT nebo z endoresektátu po transuretrální prostatektomii (TURP). Hodnocení histologických nálezů patologem je značně obtížné, ozářená tkáň postupně prochází morfologickými změnami, které jsou mnohdy nenápadné. V tomto terénu ani přítomnost karcinomu neznamená s jistotou přítomnost vitální nádorové tkáně. Změny od pozitivního nálezu karcinomu k nálezu negativnímu jsou postupné, i pozitivní histologický náleze se s časovým odstupem může stát negativním. V rámci sledování, zda radioterapie eradikovala celý nádor či nikoliv, zůstává tedy nejpřínosnější vyšetření PSA a vyšetření per rectum (digital rectal examination – DRE). Pokud nezvažujeme indikaci SRP, biopsie prostaty dle této rešerše není indikována. Biopsie prostaty má přínos v predikci rizika progresu onemocnění před SRP. Významnou prediktivní úlohu z hlediska prognózy ve vzorcích po SRP má stanovení DNA ploidity a Gleasonova skóre (GS).

Klíčová slova: radioterapie, karcinom prostaty, biopsie, PSA, salvage prostatektomie.

Clinical significance of histological findings following radiation therapy for prostate cancer

The effectiveness of radiation therapy can be evaluated by monitoring the PSA level. Another option given to us is an ultrasound guided prostate needle biopsy after radiotherapy with a time delay from radiotherapy. This work deals with an issue of clinical significance of these histological findings. Histological specimens after radiotherapy can be obtained by the systemic biopsy with time delay from radiotherapy, from the salvage prostatectomy specimen or transurethral prostatectomy. Evaluation of these findings is quite difficult. Irradiated tissue undergoes continuous morphological changes that are partially inconspicuous. The presence of prostate carcinoma in these specimen cannot confirm the vital tumor tissue with certainty. Even positive histological finding can later convert to negative. PSA level and digital rectal exam remains the best ways to follow up the patient after radiotherapy. If we do not consider the indication of salvage radical prostatectomy (SRP), we do not need to indicate the prostate biopsy. Nevertheless, the prostate biopsy is helpful in prediction of disease progression before SRP. Evaluation of DNA ploidity and Gleason Score has significant predictive power after salvage prostatectomy.

Key words: radiotherapy, prostate carcinoma, biopsy, PSA, salvage prostatectomy.

Urolog. pro Praxi, 2011; 12(1): 33–37

Úvod

Adenokarcinom prostaty zahrnuje cca 15 % ze všech nádorových onemocnění u evropské mužské populace v rozvinutých zemích a stojí na druhém místě, co se týče úmrťi na rakovinu u mužů. V Evropě je nejčastějším solidním nádorem, předčí i rakovinu plic a kolorektální karcinom. V České republice byla v roce 2007 incidence 100,9/100 tisíc mužů, přepočteno na světový standard 59,6/100 tisíc. Během posledních deseti let incidence stále narůstá, mortalita však dosáhla svého vrcholu a postupně klesá. V roce 2007 byla mortalita na karcinom prostaty 25,3/100 tisíc mužů (10). Z části na tom má svůj podíl i vyšší záchyt časných stadií nádoru.

Cílem práce je shrnout současné poznatky o tom, kdy indikovat biopsii prostaty pod ultrasonografickou (USG) kontrolou u pacientů

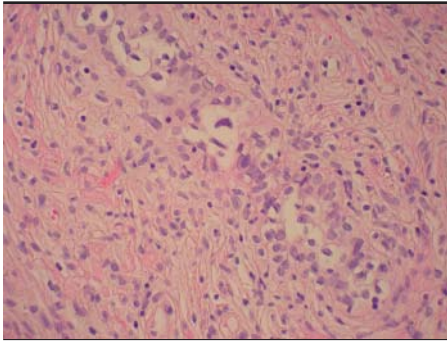
s karcinomem prostaty po radioterapii (RT). Hodnocení úspěšnosti léčby po radioterapii karcinomu prostaty je poměrně obtížné. Vzhledem k tomu, že karcinom prostaty postihuje většinou pacienty v poměrně vyšším věku s četnými komorbiditami a jeho růst je pomalý, hodnocení celkového přežití málo vypovídá o výsledcích léčby. Nejlepší parametr k hodnocení úspěšnosti radioterapie v dnešní době představuje biochemický relaps. Dřívější definici biochemického relapsu ASTRO (tři po sobě vzrůstající hodnoty PSA) nahradila definice Phoenix, kde biochemická recidiva je definována nadir PSA + 2 ng/ml (8). Další možností zhodnocení úspěchu RT je biopsie prostaty pod ultrasonografickou kontrolou. V některých studiích je však přínos sledování PSA po RT podobný, jako kdyby byla prováděna biopsie prostaty. Indikace biopsie

prostaty u pacientů po RT je tedy nejednoznačná.

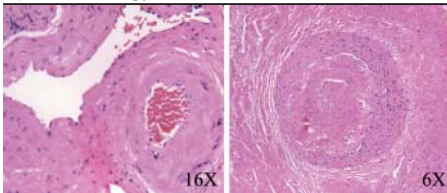
Hodnocení histologických nálezů po RT

Při hodnocení histologických nálezů po RT karcinomu prostaty je obtížné odlišit vitální karcinom od reziduálních změn v nádorové tkáni po ozáření. Dle literatury externí RT i brachyterapie vedou ke stejným změnám v ozářené tkáni. Benigní prostatická tkáň vykazuje acinární atrofii, aciny jsou menší a je jich méně, někdy zůstane pouze několik buněk. Cytoplazmy je obvykle méně, některá jádra jsou pyknotická, jiná zvětšená (obrázek 1). Někdy se vyskytne hyperplazie bazálních buněk či skvamózní metaplasie. V benigní i maligní tkáni se může vyskytnout stromální fibróza, vaskulární změny zahrnující

Obrázek 1. Karcinom prostaty vykazující postradiační změny. Nápadná vakuolizace cytoplazmy, patrná nápadná jádérka a zvětšená pyknotická jádra



Obrázek 2. Pro odhalení, zda byla tkáně ozářena, slouží vaskulární změny a myointimální proliferace. Převzato z: Iczkowski KA. Effect of Radiotherapy on Non-Neoplastic and Malignant Prostate. The Open Pathology Journal, 2009; 3: 64–73



myointimální proliferaci (obrázek 2), zúžení lumina či pěnové makrofágy. Hyalinizované a zúžené cévy jsou známkou toho, že pacient v minulosti prodělal RT. V závislosti na čase od RT lze spatřit všechny aciny atrofické, jindy nezměněné nebo jejich kombinace. Časně změny po radioterapii nádorových buněk zahrnují zvětšení buněk, vakuol, zvětšení jádra s obvykle jedním, někdy i se dvěma nukleoly. Pozdní změny pak zahrnují atrofii, někdy vakuolizaci cytoplazmy a jádérka se stávají nevýznamná (1).

Cheng, et al. vyhodnotil ve studii celkem 46 histopatologických znaků ve 29 vzorcích z 29 biopsií prostaty a srovnal je s nálezy po SRP. Cíl studie spočíval v posouzení interpretace histologických nálezů z biopsie prostaty po RT. Všichni pacienti měli v biopsii prokázaný karcinom prostaty po zevní RT. Po biopsii následně všichni pacienti podstoupili SRP s pánevní lymfadenektomií. Mezi vyhodnocovanými histologickými znaky byl zahrnut infiltrativní růst, perineurální šíření a prostatická intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (high grade PIN). V benigní tkáni byla většinou patrná zvětšená jádra s nápadnými nukleoly. Všechny tyto změny samotné ale nedokázaly spolehlivě přispět k diagnóze karcinomu prostaty po ozáření. V tomto srovnání vyšel výrazný rozdíl mezi nálezem karcinomu vykazujících postradiační změny z biopsie a následně ze SRP. V biopsiích vykazovalo tyto změny 48 % vzorků, po SRP však 94 % vzorků nevykazovalo žádné nebo pouze minimální postradiační změny. Tato studie naznačuje,

že hodnocení postradiačních změn z biopsie prostaty je nespolehlivé a výpovědní hodnotu má pouze GS (22). Podhodnocení GS v biopsii ve srovnání s nálezem po SRP nastalo ve 35 %, nadhodnocení ve 14 %. To zhruba odpovídá podhodnocení u pacientů, kteří ozáření nebyli. Po zavedení kritérií hodnocení GS dle ISUP (International Society of Urological Pathology) z roku 2005 došlo ke zlepšení korelace mezi GS z biopsie a GS v preparátu po RP. Pozdější data ukazují vyšší shodu mezi Gleasonovým skóre biopsií a po radikální prostatektomii a tím nižší četnost podhodnocení. Míra shody GS v biopsii a v definitivním preparátu po RP byla 59,7 %, podhodnoceno bylo 28,3 % a nadhodnoceno 12 % (26).

Úspěšnost RT však můžeme předvídat ještě před jejím zahájením. Nejlepších výsledků dosahuje RT v léčbě lokalizovaných nádorů s nízkým a středním rizikem. Pro dobré naplánování RT a posouzení rizika můžeme s výhodou použít celou řadu prediktivních modelů. Většina stávajících modelů je založena na hodnotě Gleasonova skóre, klinického stadia a PSA, někdy bývá zahrnuta hodnota ozařovací dávky a indikace androgen-deprivační léčby. RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) doplnila studie 8610 a 9202 o celou řadu biomarkerů, použity byly vzorky tkáně ze studie. Vyhodnocena byla exprese p53, DNA ploidita, exprese p16/pRB, Ki67, MDM2, Bcl2/Bax, CAG repeaty (opakování CAG tripletů v DNA), Cox-2, Stat3, Cyp3A4 a PKA. Přestože nyní nelze použít tyto biomarkery v běžné klinické praxi, je naděje, že do budoucna nám pomohou lépe předpovědět výsledek léčby. V případě radioterapie se jedná zejména o posouzení radiosenzitivity a agresivity konkrétního nádoru. Jednotlivé markery samostatně neposkytují statisticky významný přínos v rámci predikce. Pouze DNA ploidita poskytuje předpovědní informaci stran celkového přežití. V této analýze pacienti s diploidním tumorem dosáhli celkového pětiletého přežití v 70 % oproti 42 % u pacientů s aneuploidním či tetraploidním nádorem. Porovnání pacientů s krátkou neoadjuvantní ADT a pacientů bez ADT ukazuje, že pacienti s nediploidními tumory mají menší odpověď na ADT. Dále tato studie naznačuje, že hodnocení biomarkerů slibuje do budoucna lepší posouzení konkrétního nádoru, zatím však v klinické praxi nelze použít (9).

Pro porovnání výsledků jednotlivých zde uváděných studií je třeba v rámci další rozvahy znát také data porovnávající RT s radikální prostatektomií. Data vycházejí z průměru výsledků celkem 11 studií z roku 2005 (7). V grafech 1 a 2

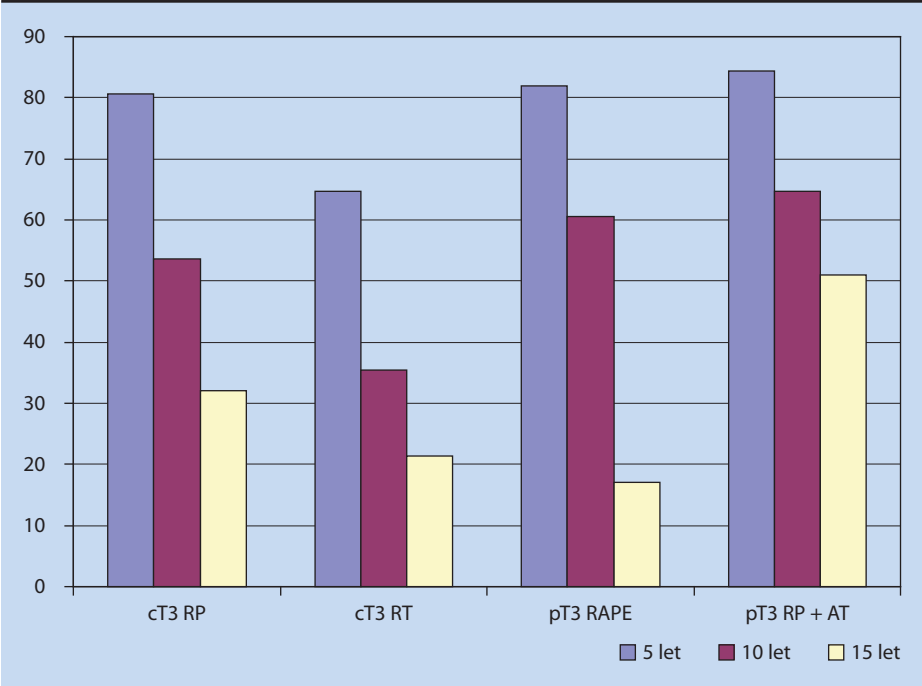
jsou citována data srovnávající celkové přežití a nádorově specifické přežití u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty léčených radikální prostatektomií (RP) nebo radioterapií (RT) pro karcinom prostaty T3. Adjuvantní terapie (AT) byla provedena u některých pacientů léčených RP. Nejčastěji byla jako adjuvantní léčba indikována RT, v některých studiích androgen-deprivační terapie (ADT) a nebo kombinace RT + ADT. ADT však pouze oddálí dobu do progresu a účinkuje pouze na androgen senzitivní buňky (7). Dle nových doporučení EAU Guidelines v případě RT samotné chybí neoadjuvantní a tříletá adjuvantní hormonální léčba. To se podílí na horších výsledcích u pacientů léčených RT (21). Na druhé straně v rámci prostatektomie nebyla pokaždé provedena lymfadenektomie, což může také zkreslovat výsledky studie.

Biopsie prostaty ve vztahu k výsledkům RT

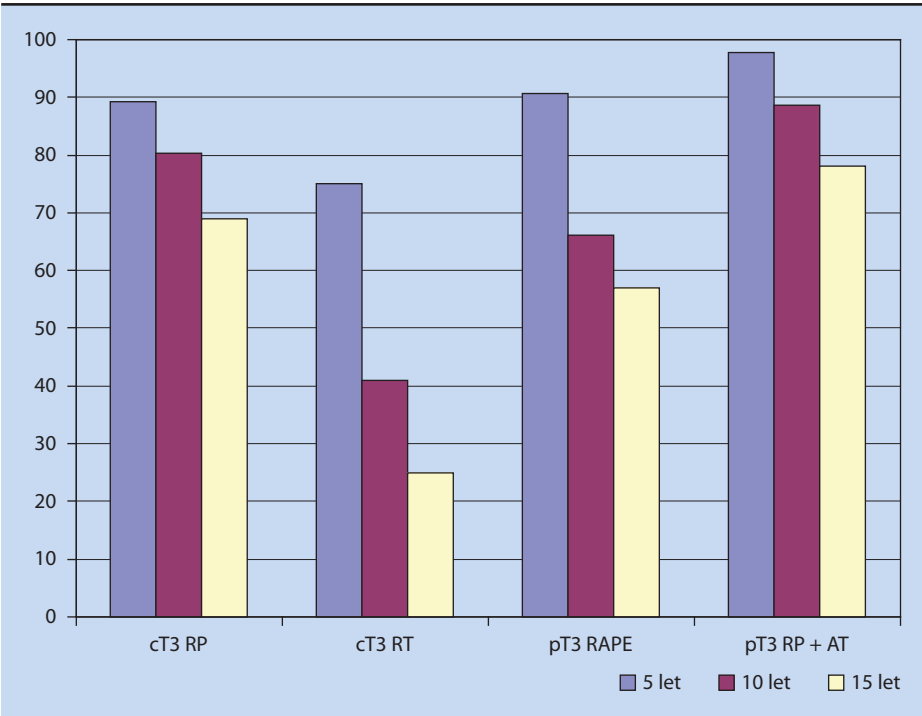
V roce 2010 Heidenreich, et al. publikoval studii, ve které byly zkoumány prognostické faktory určující, zda při recidivě po RT je onemocnění ohraničené na prostatu či nikoliv. Zahrnuto bylo 55 mužů s biopsií prokázanou lokální recidivou. Pacienti následně podstoupili záchrannou prostatektomii („salvage“ radikální prostatektomie – SRP) s rozšířenou pánevní lymfadenektomií. Vyhodnoceno bylo PSA, klinická klasifikace a GS před radioterapií, PSA nadir, čas do recidivy, čas do zdvojení hodnoty PSA (PSA doubling time – PSA DT), PSA před SRP a následně histologický nález po SRP. Nejprůnosnější pro predikci nádoru ohraničeného na prostatu byla hodnota GS před SRP, počet pozitivních vzorků v biopsii < 50 %, PSA DT > 12 měsíců a nízkodávkovaná (low dose rate – LDR) brachyterapie v rámci primární léčby. Tato studie tedy naznačuje, že biopsie prostaty po RT má své místo v rámci predikce dalšího vývoje onemocnění. Tím může být v budoucnosti usnadněno rozhodování o další léčbě. Studie má však nízkou váhu pro malý počet pacientů (18).

V další studii Vance, et al. provedl biopsii prostaty u 164 pacientů dva roky po RT. Nález normální biopsie byl přítomen u 78 pacientů. U 30 pacientů bylo nalezeno několik atypických či maligních buněk, u 43 karcinom prostaty vykazující postradiační efekt a u 13 karcinom prostaty bez efektu RT. Závěr studie naznačuje, že biopsie prostaty za 2 roky po RT může být přínosná pro predikci biochemické recidivy onemocnění. Výsledky umožní odhalit, kteří z pacientů jsou kandidáty na agresivní záchrannou léčbu (19).

Graf 1. Celkové přežití. RP – radikální prostatektomie, RT – radioterapie, AT – adjuvantní terapie (ve většině studií RT, ve dvou androgen deprivaci léčba). Data převzata z: Vachalovský V, Dvořáček J. Terapie lokálně pokročilého adenokarcinomu prostaty. In: Dvořáček J, Babjuk M, et al. Onkourologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2005: 346–364



Graf 2. Nádorově specifické přežití. Data převzata z: Vachalovský V, Dvořáček J. Terapie lokálně pokročilého adenokarcinomu prostaty. In: Dvořáček J, Babjuk M, et al. Onkourologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2005: 346–364.



Randomizovaná studie skupiny SPCG-7 (The Scandinavian Prostate Cancer Group-7) zkoumala přínos zevní RT v kombinaci s ADT ve srovnání s ADT samotnou u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty. Biopsie prostaty po RT byla provedena u 120 pacientů, 63 z nich mělo ADT samotnou, 57 kombinaci ADT a RT. Ve větvi s ADT samotnou byl reziduální karcinom biopsií prokázán u 66 % a biochemická

recidiva u 74 % pacientů, ve větvi s ADT a RT byl reziduální karcinom u 22 % a biochemická recidiva u 27 % pacientů. Výsledek studie ukazuje, že pacienti s vysoce rizikovým karcinomem prostaty profitují z kombinace RT a ADT oproti ADT samotné (20).

Randomizovaná studie EORTC 22863 fáze III (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) srovnávala hormonální te-

rapii (cyproteron acetát jeden měsíc a po té goserelin tři roky) s konvenčním ozářením oproti RT samotné. Celkem bylo zahrnuto 415 pacientů s klinickým stadiem T1, T2 a vysokým stupněm malignity (G3) nebo lokálně pokročilými nádory T3 nebo T4. Většina pacientů ve studii měla PSA vyšší než 10 ng/ml. Celkové pětileté přežití (78 % vs. 62 %), doba bez klinických známek recidivy (74 % vs. 40 %) a specifické přežití (94 % vs. 79 %) byly signifikantně lepší při použití radioterapie v kombinaci s hormonální léčbou, než při radioterapii samotné (10, 11, 12). Metaanalýza více než 2 200 pacientů Radiation Therapy Oncology Group RTOG (13) prokázala, že přidání dlouhodobé hormonální léčby ke konvenční radioterapii zvyšuje 8leté přežití asi o 20 % u pacientů s GS ≥ 7 a u pacientů s klinickou klasifikací $\geq T2$ (10, 13).

Srovnání výsledků randomizovaných studií hodnotících kombinaci hormonální léčby a radioterapie přináší u pacientů s vysokým rizikem progresu nádoru výrazně lepší přežití bez biochemické recidivy ve větvi s hormonální terapií (tabulka 1). Z tohoto srovnání rovněž vyplývá, že i u nádorů s velmi vysokým rizikem (bez známek diseminace) vede zařazení radioterapie do primární léčby ke dramatickému zlepšení jak biochemické kontroly, tak celkového přežití. Pětileté přežívání bez PSA relapsu pak vychází mezi 50–60 % (8).

Podle studie hodnotící pacienty po RT a následně podstoupivší SRP vycházelo průměrné GS 6,2 při biopsii a následně 6,8 při prostatektomii. Gleasonovo skóre a DNA ploidita se ukázaly jako nezávislé prognostické faktory. Pacienti s méně diferencovaným tumorem v histologickém nálezu po radioterapii měli horší prognózu než pacienti se stejným GS jako před léčbou. Při GS < 7 v materiálu po SRP nebo při diploidní DNA v nádorové tkáni bylo pětileté nádorově specifické přežívání 100 % oproti 80 % při GS ≥ 7 nebo 88 % u nediploidní DNA. DNA diploidní nádory jsou tedy spojeny s výrazně lepší prognózou oproti nádorům DNA tetraploidním či aneuploidním. Oproti tomu dle této studie interval od ozáření k operaci neovlivňuje nádorově specifické přežití. Průměrný interval od radioterapie k biopsii ověřené rekurenci byl 3,2 let (medián 2,5 let, v rozsahu 0,5 až 17 let). SRP po selhání RT vedla k pětiletému nádorově specifickému přežívání v 91 %, 83 % pacientů bylo bez metastáz (2).

Prestidge, et al. uvádí, že po radioterapii dochází k upgradingu. Po salvage prostatektomii se ve 24 % zvýšil počet nízké diferencovaných nádorů (GS 8–10), nicméně celkově se snížil

počet pozitivních okrajů po RP. Pacienti s časně pozitivní postradiační biopsií (< 2 roky) mají výrazně horší prognózu oproti pacientům s pozdějším průkazem rekurence (3).

Crook, et al. vyhodnotil výsledky ze systematické biopsie prostaty pod sonografickou kontrolou počínající minimálně 12 měsíců od ukončení radioterapie. Zde bylo prokázáno selhání u 103 (21 %) z celkem 479 pacientů. Ze 103 pacientů s histologickým průkazem selhání při první biopsii 67 pacientů (65 %) mělo v průměru za 28 měsíců od radioterapie negativní biopsii (4). Zapatero uvádí, že v průměru za šest až sedm let po RT (medián) mělo 21 % pacientů pozitivní biopsii. Selhání RT tedy nastalo v 25–90 % v závislosti na tom, zda je průkaz selhání založen na biochemické progresi či biopsii. Přesto však 17 % pacientů s pozitivní biopsií bylo nadále klinicky v remisi po dobu více jak 10 let. Celkem bylo ve studii zahrnuto 160 pacientů s klinickou klasifikací T1c až T3b. Byli léčeni pomocí 3D-CRT (3D konformní radioterapie). Za 24–36 měsíců po radioterapii byla provedena biopsie prostaty pod sonografickou kontrolou. Medián sledování byl 78 měsíců. Dávka se pohybovala v rozmezí 66–84,1 Gy, medián 74 Gy. Krátkodobá antandrogenní léčba byla indikována u 25 pacientů, dlouhodobá u 106 pacientů. K definici přežití bez biochemické recidivy byla použita definice ASTRO i Phoenix. Studie potvrzuje korelaci mezi biopsií nálezy a hodnotou PSA. Závěr studie uvádí, že sledování PSA může nahradit biopsie prostaty po radioterapii (5). U postradiačních biopsií bylo 95 % biopsií negativních po RT pro stadium II, avšak jen 55 % negativních u stadia III (dle TNM).

Cohen uvádí, že pacienti s narůstajícím PSA po radioterapii a negativní postradiační biopsií mají vysokou pravděpodobnost lokální rekurence, progresu a úmrtí na nádor prostaty. Navíc iniciální negativní biopsie nevylučuje lokální recidivu. Celkem bylo zahrnuto 238 pacientů s negativní biopsií po radioterapii. Z těchto pacientů mělo 75 biochemickou progresi v čase biopsie. Průměrné PSA při biopsii bylo přibližně 6 ng/ml. U 32 pacientů se objevila generalizace a 11 pacientů zemřelo na karcinom prostaty, navzdory negativní biopsii. Z následných biopsií bylo v této studii 56 % pozitivních (ale jen pět z devíti pacientů). Z toho vyplývá potřeba zjistit lokální recidivu dříve (14).

Zelevsky, et al. publikoval vliv lokální kontroly nádoru na rozvoj vzdálených metastáz a dlouhodobého přežití. Lokální kontrola po 3D-CRT byla ověřena biopsií. Biopsie prostaty byla provedena celkem u 339 pacientů, kteří podstoupili

Tabulka 1. Výsledky vybraných studií fáze III hodnotících kombinaci hormonální léčby a radioterapie. ADT – androgen deprivace, RT – radioterapie. Převzato z: Kubeš J. Postavení radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. Postgrad. medicína 2010; 12(3): 300–304

Studie	Stádia	Léčba	Biochemická kontrola 5 let (*8 let) (v%)	Odkaz
RTOG 92–02	T2c–T4	A: neoadj. ADT + RT B: neoadj. ADT + RT + adj. ADT 2 roky	21 46	16
EORTC 22863	T1–4, G3 pro T1	A: RT B: RT + adj. ADT 3 roky	40 74	12
RTOG 86–10	T2–4	A: RT B: neoadj. ADT 4 měsíce + RT	*10 *24	17

Tabulka 2. Závislost pozitivní biopsie prostaty po RT na dávce. Převzato z: Zelevsky MJ, Reuter VE, Fuks Z, Scardino P, Shippey A. Influence of Local Tumor Control on Distant Metastases and Cancer Related Mortality After External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. J Urol. 2008; 179(4): 1368–1373

Dávka	Pozitivní biopsie (%)	Postradiační efekt (%)	Negativní biopsie (%)
81 Gy a více	25	23	52
75,6 Gy	27	27	46
70,2 Gy	38	10	52
< 70,2 Gy	65	12	23

léčbu 3D-CRT lokalizovaného nádoru prostaty. Průměrné sledování zde bylo 10 let od dokončení léčby a 6,25 let od provedení biopsie. Biopsie byla pozitivní u 107 pacientů (32 %), vzorek vykazující těžké postradiační změny byl přítomen u 71 pacientů (21 %) a biopsie byla negativní u 161 pacientů (47 %). Pravděpodobnost pozitivní biopsie prostaty byla výrazně ovlivněna aplikovanou dávkou. Pacienti ozáření dávkou menší než 70,2 Gy měli 65 % biopsií pozitivních, při dávce 70,2 Gy měli jen 38 % biopsií pozitivních, při dávkách 75,6 Gy a 81 Gy bylo pozitivních 27 % resp. 25 % biopsií (tabulka 2). Rovněž krátká neoadjuvantní terapie před 3D-CRT výrazně ovlivnila výsledky biopsií. Pacienti, kteří absolvovali neoadjuvantní léčbu, měli jen 16 % pozitivních biopsií oproti 42 % u pacientů bez neoadjuvance. V této studii byl nejvýznamnějším prediktorem přežití bez relapsu onemocnění negativní výsledek biopsie nebo nález výrazných postradiačních změn. Naproti tomu pozitivní biopsie v tomto souboru výrazně zvyšuje riziko vzdálených metastáz a úmrtí na karcinom prostaty. Z toho vyplývá, že lokální kontrola nádoru má významný vliv na riziko rozvoje vzdálených metastáz (15).

Výsledky po brachyterapii

Prestidge provedl zhodnocení výsledků z biopsií po permanentní sonograficky naváděné brachyterapii ¹²⁵I nebo ¹⁰³Pd. Celkem 201 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty (< T3) podstoupilo biopsii 12 až 83 měsíců od implantace (medián 40 měsíců). Z nich 91 mělo opakovanou biopsii. Při poslední biopsii mělo 80 % pacientů negativní histologický nález, 17 % neurčitý a jen 3 % pozitivní. Z celkem 33 (17 %)

pacientů s neurčitou biopsií při následné biopsii 28 bylo negativních, dva pozitivní, tři zůstali s neurčitým nálezem. Pacienti byli sledováni na základě PSA, DRE a biopsie. DRE je přínosné ve sledování pohmatem definovatelných nádorů, bohužel senzitivita u palpačně normální prostaty je dlouhodobě nízká. Přesto hladina PSA a DRE pomohou určit, zda RT eradikovala celý tumor či nikoliv. Tato studie tedy naznačuje, že minimálně 80 % pacientů s časným stadiem karcinomu prostaty po brachyterapii mělo lokální kontrolu nádoru potvrzenou patologem (6).

Stone hodnotil histologické nálezy u 268 pacientů po brachyterapii pro karcinom prostaty klinického stadia T1 a T2. Z těchto pacientů 96 (36 %) podstoupilo navíc 3 měsíce neoadjuvantní ADT a 3 měsíce adjuvantní ADT. Biopsie byla prováděna za dva roky po RT. Z těchto 268 pacientů mělo negativní biopsii za dva roky 238 (89 %). Ve větvi s ADT mělo jen 2 % pacientů pozitivní biopsii, ve větvi bez ADT mělo 16 % pacientů pozitivní biopsii. GS, hodnota PSA před léčbou a klinické stadium vykazovaly prediktivní hodnotu pouze ve větvi bez ADT. V této větvi pacienti s GS 7–10 měli 42 % pozitivních biopsií, pacienti s GS ≤ 6 pouze 13 %. Dle této studie brachyterapie poskytuje výbornou lokální kontrolu karcinomu prostaty klinického stadia T1 a T2, pacienti s vysokým rizikem progresu onemocnění profitují z neoadjuvantní a adjuvantní ADT (23).

Poslední otázkou zůstává prediktivní váha počtu pozitivních vzorků v biopsii na riziko biochemické progresu onemocnění. V literatuře byla nalezena pouze studie srovnávající vliv počtu pozitivních vzorků z biopsie prostaty před brachyterapií pro lokálně ohraničený karcinom

prostaty. Bylo zahrnuto celkem 262 pacientů. Dle této studie nebyl vliv počtu pozitivních vzorků z biopsie před brachyterapií na biochemickou progresi a celkové přežití statisticky významný (24). Oproti tomu Kestin, et al. v roce 2002 publikoval prospektivní studii zahrnující 160 pacientů s lokálně pokročilým nádorem prostaty léčených zevní RT v kombinaci s vysokodávkovanou brachyterapií (high dose rate BT). Byli zahrnuti pacienti s PSA ≥ 10 ng/ml, GS ≥ 7 , s klinickým stadiem T2b–T3c N0 M0. Pro predikci klinické recidivy a biochemického selhání byla statisticky významná hodnota GS a počet pozitivních vzorků z biopsie před léčbou (25). Tyto studie tedy došly k rozdílným závěrům.

Závěr

Systematická biopsie prostaty má nejlepší výpovědní hodnotu za 18 až 24 měsíců po radikální radioterapii. Doporučená doba pro biopsii prostaty od ukončení RT je minimálně 1 rok. Přesto ne každý pozitivní nález znamená přítomnost vitálního nádoru. Nádorové buňky podstupují postupné změny a jejich zánik může trvat různě dlouhou dobu. Některé buňky mohou přetrvávat bez dalšího dělení a tím i bez růstu nádoru. Díky tomu se může i pozitivní či neurčitý histologický nález s časovým odstupem stát negativním. Oproti tomu negativní nález při biopsii prostaty po RT nemusí znamenat eradikaci onemocnění, nevyloučí případné uzlinové postižení. Zlatým standardem, zda radioterapie eradikovala celý nádor či nikoliv, zůstává vyšetření PSA a DRE. Z hlediska zhodnocení nálezů po endoresekcii předem ozářené prostaty pro karcinom, chybí prospektivní studie, navíc endoresekt nepostihuje celou prostatu, v periferní zóně zůstane karcinom s velkou pravděpodobností nezastížen. Největší přínos biopsie prostaty po RT představuje možnost predikce dalšího průběhu onemocnění. Výsledky se uplatní v případně zvažování indikace SRP. Největší váhu pro stanovení rizika další progresi nádorového onemocnění má stanovení GS, i když v budoucnosti bude vhodnější vyhodnocení celé řady markerů. Z hlediska prognózy po SRP histologie hraje rovněž významnou úlohu. Stanovení DNA ploidity

a GS v materiálu po SRP zůstává excelentním prediktorem agresivity tumoru po ozáření, ale nejsou ještě provedené prospektivní studie.

Literatura

1. Iczkowski KA. Effect of Radiotherapy on Non-neoplastic and malignant prostate. The Open Pathology Journal, 2009; 3: 64–73.
2. Cheng L, Sebo TJ, Slezak J, et al. Predictors of survival for prostate carcinoma patients treated with salvage radical prostatectomy after radiation therapy. Cancer 1998; 83(10): 2164–2171.
3. Prestidge BR, Kaplan I, Cox RS, Bagshaw MA. The clinical significance of positive post-irradiation prostate biopsy without metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24: 403–408.
4. Crook JM, Bahadur YA, Perry GA, et al. Radiotherapy for prostate cancer: results of systematic biopsies for 479 patients. J Urol. 1998; 159(suppl): 64.
5. Zapatero A, Minguez R, Nieto S, et al. Post-treatment prostate biopsies in the era of three-dimensional conformal radiotherapy: what can they teach us?. Eur Urol. 2009; 55(4): 902–909.
6. Prestidge BR, Hoak DC, Grimm PD, et al. Posttreatment biopsy results following interstitial brachytherapy in early-stage prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 37(1): 31–39.
7. Vachalovský V, Dvořáček J. Terapie lokálně pokročilého adenokarcinomu prostaty. In: Dvořáček J, Babjuk M, et al. Onkourologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2005: 346–364.
8. Kubeš J. Postavení radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. Postgrad. medicína 2010; 12(3): 300–304.
9. Roach M, Waldman F, Pollack A. Predictive Models in External Beam Radiotherapy for Clinically Localized Prostate Cancer. Cancer 2009; 115(13 Suppl): 3112–3120.
10. Novotvary 2007. Praha. ÚZIS ČR, NOR ČR 2010, 262. Available at: <http://www.uzis.cz/system/files/novot2007.pdf>.
11. Bolla M, Gonzales D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med 1997; 337: 295–300.
12. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet 2002; 360: 103–108.
13. Roach M, Lu J, Pilepich MV, et al. Predicting longterm survival and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 617–627.
14. Cohen JH, Eastham J, Macchia RJ. Outcomes following negative prostate biopsy for patients with persistent disease after radiotherapy for prostate cancer. Int Braz J Urol 2010; 36(1): 44–48.
15. Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z, et al. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. J Urol 2008; 179(4): 1368–1373.
16. Hanks E, et al. RTOG protocol 92–02: A phase III trial of the use of long term total androgen suppression following adjuvant hormonal cytotoreduction and radiotherapy in locally

advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Physm 2000; 48(3): Suppl.

17. Pilepich MW, Winter K, 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. J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 1243–1252.
18. Heidenreich A, Richter S, Thüer D, et al. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st century radiotherapy. Eur Urol. 2010; 57(3): 437–443.
19. Vance W, Tucker SL, de Crevoisier R, et al. The predictive value of 2-year posttreatment biopsy after prostate cancer radiotherapy for eventual biochemical outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 67(3): 828–833.
20. Solberg A, Haugen OA, Viset T, et al. Residual Prostate cancer in patients treated with endocrine Therapy with or Without Radical Radiotherapy: A Side Study of the SPCG-7 Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jun 30. [Epub ahead of print].
21. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on prostate cancer 2010. In: EAU Guidelines, edition presented at the 25th EAU Annual Congress, Barcelona 2010. Available at: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf>.
22. Cheng L, Chevillet JC, Bostwick DG. Diagnosis of prostate cancer in needle biopsies after radiation therapy. Am J Surg Pathol. 1999; 23(10): 1173–1183.
23. Stone NN, Stock RG, Unger P, et al. Biopsy results after real-time ultrasound-guided transperineal implants for stage T1–T2 prostate cancer. J Endourol. 2000; 14(4): 375–380.
24. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, et al. Relationship between percent positive biopsies and biochemical outcome after permanent interstitial brachytherapy for clinically organ-confined carcinoma of the prostate gland. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 52(3): 664–673.
25. Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, et al. Percentage of positive biopsy cores as predictor of clinical outcome in prostate cancer treated with radiotherapy. J Urol. 2002; 168(5): 1994–1999.
26. Král M, Študent V, Kurfürstová D, et al. Gleasonovo skóre v biopsii a po radikální prostatektomii – změny po konferenci ISUP 2005 a význam pro urologa. Urolog. pro Praxi 2007; 8(4): 173–178.

Článek přijat redakcí: 18. 10. 2010

Článek přijat k publikaci: 30. 11. 2010

MUDr. Jaroslav Plachý

Urologické oddělení,
Uherskohradištská nemocnice a.s.
Purkyňova 365, 686 68 Uherské Hradiště
jaroplach@email.cz

