

Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

**DOPORUČENÉ POSTUPY PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE**

Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3

Reg. č. a/030/105

**Karcinom prostaty**

Autor: MUDr. Michaela Matoušková  
Spoluautoři: Doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.  
Doc. MUDr. Jaroslav Novák, CSc.

Gesce: odborná společnost urologická

Oponenti: MUDr. Josef Drbal  
MUDr. Ambrož Homola

Doporučené postupy. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA  
MZ ČR 5390-3. Copyright © 2002, ČLS JEP.

Jiné užití než pro vlastní potřebu návštěvníků [www stránek ČLS JEP](http://www.cls.cz)  
(<http://www.cls.cz/dp>) není dovoleno.

# Část 1

## Charakteristika

Zhoubné nádory prostaty jsou na druhém místě v incidenci nádorových onemocnění u mužů. Více než 95 % představuje adenokarcinom, kterého se týká další sdělení. Časná diagnóza a cíleně zaměřená a správně zvolená léčba jsou základními předpoklady relativně příznivé skutečnosti, že mortalita na karcinom prostaty jen mírně stoupá. Pokrok v diagnostice a léčbě umožňuje výběr optimální individuální léčby.

## Epidemiologická data

Incidence v České republice v posledních 20 letech významně vzrůstá, v roce 1998 dosáhla 56,9, mortalita vzrůstá jen mírně. Přibližně třetina pacientů má stanovenou diagnózu v době lokalizovaného onemocnění (T1 a T2), necelých 40 % pak v době generalizace. Situace je s mírnými odchylkami shodná na celém území ČR.

Profesionální expozice předpokládá možný vliv práce s radioaktivním materiálem, chlorovanými fenoxylými herbicidy a dioxíny. Možná je i souvislost s expozicí kadmium, rtuti, izotopům kobaltu, železa, chromu, zinku a dalším.

Rizikovou skupinu představují muži s familiárním výskytem karcinomu prostaty. Riziko vzrůstá s počtem postižených příbuzných.

## Patofyziologie

Karcinom prostaty je většinou hormonálně dependentní nádor. Androgeny růst karcinomu stimulují, proliferační a inhibiční vliv růstové faktory a uvažuje se i podíl STD (sexuálně přenosné infekce), především virových.

Etiopatogeneze není známá.

# Část 2

## Klinický obraz

Průběh onemocnění je dlouho asymptomatický, nezhádka se onemocnění projeví až vzdálenými metastázami. Míkké příznaky (obstrukční a iritační) jsou podobné hyperplázii prostaty, obvykle jsou již známkou pokročilého onemocnění. Někdy se objeví hematurie nebo hemosperma. Celkové příznaky a algický syndrom při generalizaci v době diagnózy zjistíme u přibližně 20 % mužů.

## Postup při diagnostice, léčbě a sledování onemocnění

Časná diagnóza onemocnění mužů nad 50 let (při familiárním výskytu nad 40 let) je pravidelné sledování ambulantním urologem. V ročním intervalu je zde prováděno vyšetření per rektum a stanovení prostatického specifického antigenu (PSA). Při PSA mezi 3.5 ng/ml a 20 ng/ml je doplněn volný PSA (fPSA). Při podezření na karcinom doplní urolog transrektální ultrasonografií (TRUS) a biopsii prostaty. Trvá-li podezření při negativní histologii, opakuje se po 3 – 6 měsících vyšetření per rektum, stanoví PSA a provede rebiopsie. Při závažné komorbiditě, předpokládané několikaleté délce života a asymptomatickém průběhu není aktivní diagnostika smysluplná.

Při histologickém průkazu karcinomu doplníme staging, tzn. stanovení kategorie T, N a M. Stanovení rozsahu onemocnění je nezbytné pro indikaci léčby i odbornou komunikaci.

**TNM staging systém**, 5. vydání, 1997

### Primární nádor (T)

Vztahuje se jen na adenokarcinom, karcinom prostaty z urotelu se klasifikuje jako nádor uretry. Nález musí být histologicky ověřený.

- Tx primární nádor není stanoven
- T0 bez známek primárního nádoru
- T1 klinicky neprokazatelný nádor (nepalpovatelný, nezobrazitelný zobrazovacími technikami)

- T1a nádor náhodně histologicky zjištěný v  $\leq 5\%$  resekované tkáně
- T1b nádor náhodně histologicky zjištěný ve  $> 5\%$  resekované tkáně
- T1c nádor zjištěný punkční biopsií (např. při zvýšení PSA)

- T2 nádor omezený na prostatu

- T2a nádor postihuje jeden lalok
- T2b nádor postihuje oba laloky

- T3 nádor prorůstá pouzdro prostaty

- T3a extrakapsulární šíření (jedno nebo oboustranné)
- T3b nádor postihuje semenné vajíčky

T4 nádor je fixovaný nebo prorůstá do okolních struktur jiných než semenné vajíčky: hrdlo močového měchýře, zevní svěrač, m. levator, rektum a/nebo je fixován ke stěně pánevní

### Regionální lymfatické uzliny (N)

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

### Vzdálené metastázy (M)

- MX přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
- M0 žádné vzdálené metastázy
- M1 přítomnost vzdálených metastáz
  - M1a metastázy mimo regionální mízní uzliny
  - M1b kostní metastázy
  - M1c metastázy v jiných orgánech

## Histopatologický grading

(G)

GX grade nelze hodnotit

G1 dobře diferencovaný  
(mírná anaplázie)

G2 středně dobrá  
diferenciace (střední  
anaplázie)

G3-4 špatně diferencovaný  
nebo nediferencovaný  
(výrazná anaplázie)

## Gleason Score

1-2 dobře diferencovaný

3-6 středně diferencovaný

7 středně špatně diferencovaný

8-10 špatně diferencovaný

Sledování pacienta s karcinomem prostaty po úvodní léčbě provádí ambulantní urolog. Algoritmus sledování urologem je založen na fyzikálním, přístrojovém a laboratorním sledování, liší se podle stadia onemocnění a použité léčby.

## Léčebný postup

Po klasifikaci onemocnění, posouzení biologického a psychického stavu je stanoven typ léčby. Nezbytností při volbě léčebného postupu je souhlas informovaného nemocného.

Pro pacienta s náhodným nálezem malého ložiska karcinomu prostaty při transuretrální resekci (T1a), je obvyklým postupem sledování nemocného (watchfull waiting). Pouze při velké biologické agresivitě (Gleason skóre > 7) doporučíme nemocnému radikální chirurgickou léčbu - radikální prostatektomii (RAPE).

Onemocnění ohraničené na žlázu (kategorie T1b – T2b) prokazujeme v přibližně třetině nově prokázaných nádorů prostaty. Obvykle volíme radikální prostatektomii nebo aktinoterapii, u vybrané skupiny pacientů pouze sledujeme. Eventuální obstrukci mikce žlázou odstraníme dezobstrukční transuretrální resekci (TUR).

Karcinom prorůstající pouzdrem prostaty v malém rozsahu (T3a) je složitým klinickým problémem. U většiny nemocných je metodou volby radiační léčba samostatně nebo s androgenní ablací. Pro nevelkou skupinu pacientů může znamenat přínos i radikální prostatektomie s adjuvantní léčbou.

Při větším rozsahu onemocnění (T3b-T4 Nx M0) léčíme radioterapii, androgenní ablací, nebo jejich kombinací. Kombinace aktinoterapie a hormonální léčby je efektivnější než samotná léčba zářením. U nemocných s uzlinovým nálezem (Tx N1 M0) je lokální léčba pouze symptomatická. Úvodní léčbou je androgenní ablace. Symptomatického pacienta léčíme neodkladně, u asymptomatických nemocných je možné nasazení hormonální léčby časovat (časná nebo odložená léčba).

Standardním postupem při uzlinovém postižení nebo při vzdálených metastázách je androgenní ablace. Jejího navození dosáhneme různými způsoby. Nejjednodušší, nejlevnější a definitivní je chirurgická kastrace. Stejného efektu, tzn. dosažení kastracích

hodnot testosteronu, můžeme docílit medikamentózně. Před zahájením medikamentózní léčby je výhodné stanovit hladinu testosteronu. Pokud nedojde k poklesu testosteronu při léčbě, pak je nezbytné medikamentózní blokádu rozšířit nebo doplnit orchiektomií (totální androgenní blokáda).

Neobvyklý, ale důležitý, je výskyt parenchymových nebo lymfatických metastáz. U adenokarcinomu prostaty je přítomnost extraoseálních metastáz dosti vzácná. Při netypickém nálezů je vhodné z parenchymových či osteolytických lézí provést biopsii.

Vzácný neuroendokrinní nebo „malobuněčný“ typ léčíme chemoterapií kombinacemi, obsahujícími cDDP a etoposid.

Po selhání iniciační terapie postupujeme v jednotlivých skupinách různě. Zvýšení PSA a abnormální nález per rektum po RAPE svědčí pro relaps onemocnění. Pokud scintigrafie skeletu a CT pánve neprokazuje šíření mimo malou pánev a biopsie anastomózy verifikuje lokální recidivu, pak připadá v úvahu radioterapie. Je-li šíření mimo oblast pánve, je vhodná androgenní ablace. Obvykle zahajujeme léčbu při vzestupu PSA nad 20 ng/ml.

Pro nemocné, kteří bez úspěchu podstoupili aktinoterapii, je vhodné restagingem stanovit rozsah onemocnění, včetně rebiopsie. Tato vyšetření mohou být vodítkem v budoucí léčbě. Spíše věcí výzkumu je prostatektomie po radiační léčbě nebo kryoterapii. Léčbou volby u těchto pacientů je androgenní blokáda.

U primárně generalizovaného onemocnění po parciální remisi je hodnocení rozsahu recidivy složitější. Sledujeme biochemický i klinický relaps. Je známo, že významný počet pacientů s vysokým Gleasonovým skóre (9 nebo 10) se může transformovat do neuroendokrinního fenotypu. Biopsie parenchymových metastáz nebo osteolytických metastáz u těchto nemocných je vhodná, protože těmto nemocným může přinést užitek vhodná chemoterapie. Léčba druhé řady spočívá obvykle se snížení hladin androgenů, je opět jen léčbou paliativní.

Obtížnou skupinu z léčebného hlediska tvoří nemocní s pokročilým, hormonálně independentním karcinomem prostaty. Jako podpůrnou léčbu podáváme glukokortikoidy. U algického kostního syndromu můžeme dobrého efektu dosáhnout radioterapií zaměřenou na kostní ložiska. Jistého úspěchu můžeme dosáhnout hormonální léčbou druhé řady (např. ketokonazol a další) nebo chemoterapií. Paliativního efektu lze především u hormonálně independentních nádorech prostaty očekávat při podání kombinované chemoterapie. Neexistují dosud žádná doporučení pro užití polychemoterapie v této indikaci. Užitečnými se ukazují mitoxantron s prednisonem, ketokonazol s doxorubicinem, estramustin s vinblastinem, estramustin s etoposidem, nebo estramustin s taxany. Tato léčba může být přínosná pro některé nemocné.

Součástí léčby pokročilých nádorových onemocnění je adekvátní analgetická terapie. Podání analgetik nebo anodynů můžeme doplnit aplikací radiofarmak (stroncium, samarium ...) či podáním látek ovlivňujících aktivitu osteoklastů (bisfosfonátů nebo kalcitoninu).

Systemová léčba vede ke zlepšení a má dobrý vliv na léčbu vysoce rizikových a lokálně pokročilých karcinomů. Technický pokrok a možnosti radioterapie a dalších alternativních postupů (kryoterapie) vedou ke zlepšení lokální kontroly onemocnění.

### **Ošetrovatelská péče**

Ošetrovatelská péče po chirurgických výkonech je dána zvyklostmi urologických oddělení. Stejně tak i u pacientů na radioterapeutických odděleních.

Nezbytná je ošetrovatelská péče u pacientů s generalizací onemocnění v závislosti na rozsahu postižení a klinických obtížích.

## **Část 3**

### **Prognóza**

Prognóza závisí na rozsahu onemocnění (stadium) v době stanovení diagnózy a jeho maligním potenciálu. Svým průběhem při časně diagnostice je CaP nyní řazen k chronickým onemocněním.

Rozdílná je situace u vyšších stadií choroby. Přibližně 80 % nemocných s pokročilým a generalizovaným onemocněním odpovídá dobře na hormonální léčbu. Ta však nezabrání generalizaci onemocnění. Nepříznivou prognózu mají nemocní s hormonálně independentním karcinomem prostaty, jejichž medián přežití se pohybuje mezi 6-12 měsíci.

### **Prevence**

Primární prevence spočívá v uplatnění ochranných faktorů – zvýšení konzumace zeleniny, především s vysokým obsahem fytoosterolů, omezení kouření a požívání alkoholu, snížení profesionálních rizik a STD.

Sekundární prevence spočívá v pravidelném klinickém vyšetření (včetně per rectum) a sledování PSA u mužů nad 50 let, ve skupině s rodinnou zátěží CaP od 40 let, v ročním intervalu.

V odborných kruzích je diskutovanou otázkou profylaxe.

### **Eventuální posudková hlediska**

Po biopsii prostaty se mohou u malé skupiny mužů objevit infekční komplikace a krvácení. Pracovní neschopnost se řídí klinickým stavem pacienta, může být týdenní, zřídka delší.

Dezobstrukční operace (TURP) vyžaduje pracovní neschopnost maximálně 4 – 6 týdnů .

Radikální chirurgická léčba, bez pooperačních komplikací vyžaduje neschopnost 6 – 8 týdnů, jinak se řídí komplikujícími faktory. Po dobu trvání radikální léčby zářením je pracovní neschopnost vhodná.

U pacientů s hormonální léčbou se pracovní schopnost řídí stavem pacienta i jeho zájmem (vůlí) pracovat. Při hormonálně independentním karcinomu s algickým syndromem je inaptibilita většinou nezbytná.

### **Doporučení dalších opatření**

Lázeňskou léčbu po ukončení radikální léčby a stabilizaci stavu je možno podle platných indikačních kritérií navrhnout.

Dispenzarizace nemocných je nezbytná na urologické ambulanci, vhodná u pokročilých stavu je konzultace uroonkologa, nebo klinického onkologa.

### **Literární odkazy**

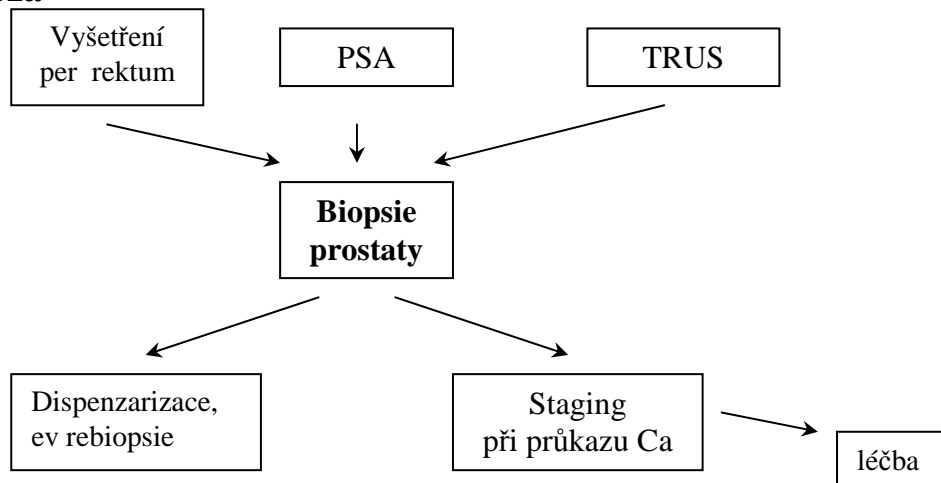
Sobin, L.H., Wittekind, Ch.: TNM Classification of Malignant Tumours. Fifth Edition. Wiley-Liss, Inc., New York 1997, 230 s.

Belledegrun, A., Kirby, R.S., Newling, D.,W.W.: New perspectives in prostate cancer. ISIS Medical Media, Oxford 2000, 354 s.

Aus, G., Abbou, C.C., Pacík, D., Schmidt, H-P., van Poppel, H., Wolff, J.M., Zattoni, F.: Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, 2001, 61 s.

## Algoritmus doporučeného postupu

### Diagnóza



### Sledování

Watchfull waiting	→	PSA každé 3 měsíce Vyšetření p.r. každých 6 měsíců
Sledování po RAPE nebo po radiaci	→	PSA každé 3 měsíce prvních 5 let, pak a 6 měsíců vyšetření per rektum a 1 rok
Stadium IV	→	fyzikální vyšetření, včetně p.r. každé 3 měsíce PSA každé 3 měsíce po nasazení antiandrogenů JT 3* po měsíci, dále a 3 měsíce scintigrafie skeletu u symptomatických nemocných nebo při zvýšení PSA nad 20 ng/ml



## Terapie

<b>T1a</b>		sledování či RAPE nebo aktinoterapie pokud PSA po TUR > 10 ng/ml či Gleason score > 7 či life expectancy > 10 let
<b>T1b, T1c, T2a, T2b</b>	life exp.: < 10 let	sledování do doby příznaků či radiační léčba
	life exp. 10 – 20 let	sledování do objevení příznaků nebo aktinoterapie nebo radikální prostatektomie (RAPE)
	life exp. > 20 let	aktinoterapie nebo RAPE
<b>T3a</b>		androgenní ablace nebo aktinoterapie nebo kombinace radioterapie a androgenní ablace nebo RAPE při malé prostatě a Gleason score < 7
<b>T3b, T4 N0</b>		androgenní ablace nebo aktinoterapie nebo kombinace androgenní ablace a radioterapie
<b>Tx N1-3</b>		androgenní ablace ± aktinoterapie nebo sledování
<b>Tx Nx M1</b>		androgenní ablace