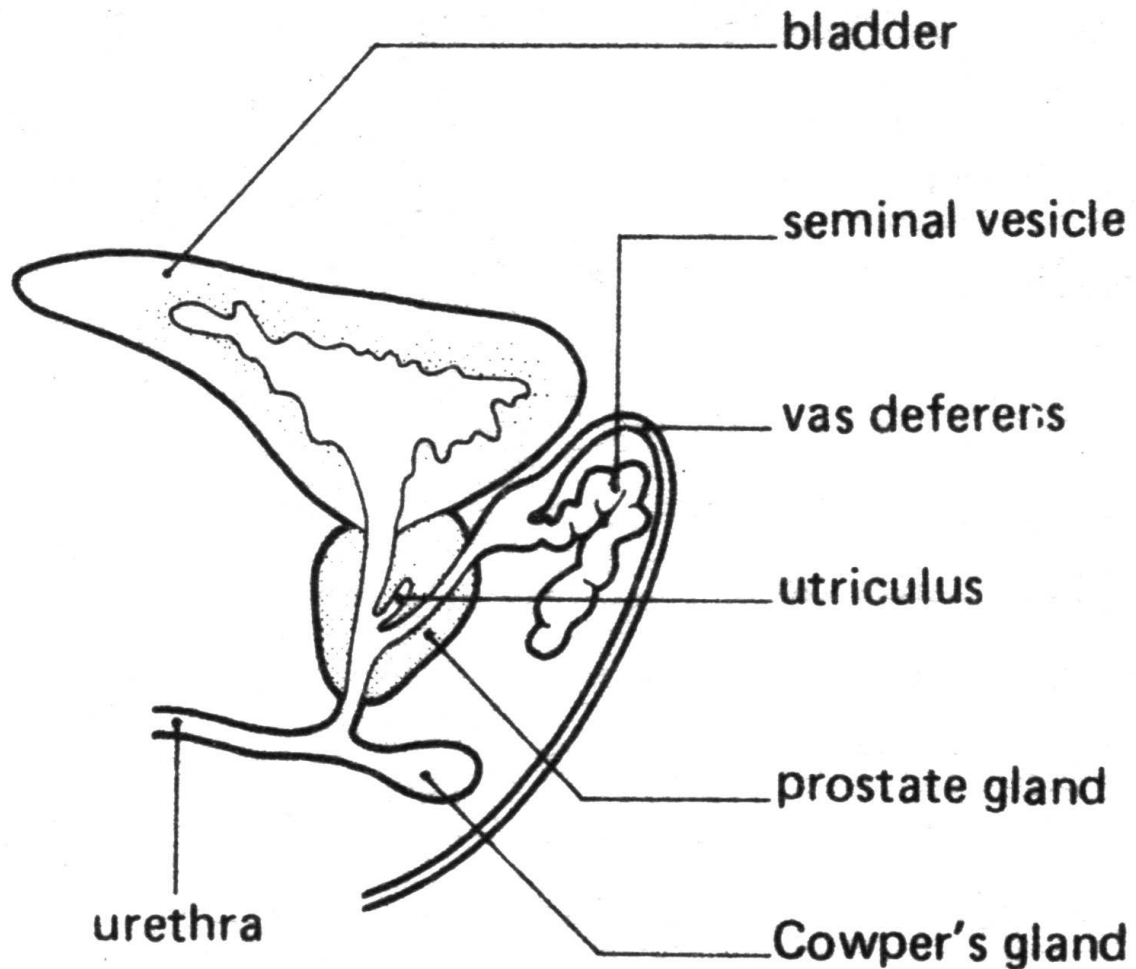


# KARCINOM PROSTATY

	Strana:
<b>Obsah</b>	1
<b>Obrázek, schéma: Prostata s přidruženými strukturami</b>	2
<b>ÚVOD a navigace: Téma, definice karcinomu prostaty – KP</b>	3
<b>1. STATISTIKA, VARIABILITA A ETIOLOGICKÉ TEORIE KP</b>	4
<b>1.1 Četnost, mortalita a výskyt KP</b>	4
<b>1.1.2 Mikrokarcinom prostaty – MKP, prevalence, vlivy</b>	4
<b>1.2 Statistické závěry</b>	5
<b>1.3 Komplexnost a vědecká intermediarita otázek</b>	6
<b>1.3.1 Odchytky rasové, etnické, regionální</b>	6
<b>1.3.2 P S A , screening</b>	6
<b>1.3.3 Genetika, gen, genetičtí kandidáti, poškozené chromosomy</b>	8
<b>1.3.4 Jiné vlivy jisté, nejisté a sporné</b>	9
<b>1.3.5 Síla důležitých androgenů, jejich vazba na globulin</b>	10
<b>2. DIAGNOSTIKA, KLASIFIKACE KP a MKP</b>	10
<b>2.1 Indikace TRUS-Bx, USG, histologie, DVR</b>	11
<b>2.2 Ne-indikace CT</b>	13
<b>2.3 Princip, výhoda a nevýhoda MR</b>	15
<b>2.4 KP – TNM klasifikace UICC 1997</b>	16
<b>3. LÉČBA KP</b>	16
<b>3.1 Radikální prostatektomie – RP</b>	17
<b>3.2 Radioterapie – RT</b>	21
<b>3.3 Hormonální léčba</b>	22
<b>3.4 Androgeny a ablace androgenů</b>	22
<b>3.5 Modifikované hormonoterapie</b>	23
<b>3.6 Cytostatika, chemoterapie KP</b>	24
<b>3.7 Léčba bolesti KP</b>	25
<b>3.8 Léčba mikčních potíží generalizovaného KP – TURP</b>	25
<b>3.9 Adjuvantní léčba, inkontinence, impotence</b>	26
<b>4. LÉČBA POKROČILÉHO KP</b>	27
<b>5. KASUISTIKA, pacienti s generalizovaným KP</b>	28
<b>6. THERAPIA, QUO VADIS ?</b>	29
<b>7. PERSPEKTIVY</b>	30
<b>POUŽITÁ LITERATURA</b>	31

**Obrázek, schéma: Prostata s přidruženými strukturami**



## **The prostate gland and associated structures (median view)**

(pro PC použití upravil dr.O.U. podle <sup>2</sup>)

## ÚVOD a navigace:

*Motto:* *Vždy bojujeme o čas a profit pro pacienta... obzvláště v geriatrici...  
...absolutně pak speciálně s arci-karcinomem prostaty.*

*Téma:* **Karcinom prostaty, dále jen KP, nebo MKP\***

**Definice:** **Nádor epitelálních buněk acinů a ductů předstojné žlázy.**

**KP je z 80% dependentní na androgenech.** Hlavním androgenním zdrojem je varle. Nadledvinková kůra je zdrojem androgenů v 5 % celé produkce.

**Cílem atestační práce** není vyčerpávající encyklopedický zoom o KP, ale

**je aktuální náhled** na etiologii, vznik, prevenci, screening, diagnostiku, léčbu a prognózu KP. Ve studii jsem chtěl poukázat na některé nadbytečné, nebo nedostačující diagnostické, terapeutické postupy a náhledy na KP v lékařské praxi. Chtěl jsem naznačit použitelná pravidla **pro screening KP a terapii v praxi** v ČR a SR.

Vynechal jsem klasické téma všech medicínských elaborátů – diferenciální diagnostiku. Obvykle se žádá srovnání s hyperplastickou prostatou. Po zhlédnutí této práce si nelze nepovšimnout skutečnosti, že **KP buď je, nebo není**. Nemá vůbec nic společného s benigní hyperplasií prostaty. **Nelze KP zaměnit s nijakou diagnózou, pokud o něm již víme.** Mezi KP a MKP **mikrokarcinomem\*** prostaty není žádný jiný rozdíl než velikost.

**Jestli KP odhalíme včas a pacienta radikálně úspěšně léčíme prostatektomií, máme velmi dobrý důvod k celoživotní dispenzarizaci pacienta po celý zbytek pacientova života... KP, byť eradikovaný, je pořád jako doutnající sopka ukrytá snad v kostech...**

**... KP jak pohřešované zlo je hledán stále a strnule** – byť o tom pacienti ani nevědí...

**Pokud KP odhalíme pozdě – v pokročilém stadiu – již nelze zvažovat žádné diferenciálně diagnostické úvahy.** Otevře se chřtán sopky a zhlédneme hrdlo definitivy. Boj o čas a well-being začal krutým náskokem zla...

Tato studie – v dobrém úmyslu – **apeluje na zavedení screeningu plošně u všech mužů od 39 do 73 let.** Pouze včasným screeningem lze zajistit úspěšnou eliminaci KP z populace budoucích geriatrických pacientů. Připravme si seniory bez KP.

Nemohl jsem opomenout vyhlídky do budoucnosti bez prosazování změn v screeningu.

**Zdrojem informací** byly knihy a časopisy dostupné v ČR a SR, vlastní zkušenosti – kasuistika – publikovaná empirie urologů – odborníků na choroby předstojné žlázy.

**Odkazy** na literaturu zdroje jsem v textu uváděl jako horní index číslem od <sup>1</sup> až po <sup>16</sup> podle **seznamu použité literatury**. Seznam se nachází na konci této studie.

**Obrázky** - pod každým obrázkem jsem uvedl zdroj a způsob zpracování obrázků, k jejichž použití jsem nikoho o souhlas nežádal z technických a časových důvodů, tudíž jsou použitelné jen pro účel této práce bez nároku na další publikování.

**Poznámky** v textu uvádím kurzívou.

## 1. STATISTIKA, VARIABILITA A ETIOLOGICKÉ TEORIE KP

### 1.1 Četnost, mortalita KP

#### 1.1.1 Četnost

je nejčastější zhoubná nemoc mužů po 50. roce života.

*Pozn.: Některými odborníky je navrženo screening začít provádět v populaci mužů ve 40. roce života. Příčina a přesná biologická podstata KP je dosud neznámá.*

#### 1.1.2 Mortalita

Přes pokroky v diagnostice a terapii je mortalita KP stejná jako před 40 lety, stále *zaujímá* 4. onkologické místo v populaci všech mužů celého světa.

- *postihuje střední a vyšší věkovou kategorii* – recipročně k věku
- *méně častý výskyt KP v nižší věkové kategorii* je na druhé straně vždy poznamenán závažnou prognózou tendencí rychleji generalizovat a malignitně progredovat – *čím mladší pacient, tím zhoubnější průběh.*
- *desetkrát častěji se vyskytuje u mužů po 70. roce života*, ale metastazuje pomalu, má výrazně pomalejší malignitní průběh ve srovnání s muži před 20. rokem života.

#### 1.1.2.1 Mikrokarcinom prostaty – MKP

Definice: **DVR vyšetřením nezjistitelný a rychle metastazující KP**

*DVR = digitální vyšetření rektu, vyšetření per rectum*

Prevalence:	33 – 50 %	mezi 60 – 70 lety na celém světě stejná
Klinická manifestace:	4 – 5 %	regionálně diferencovaná
K manifestaci může přispět:	11 %	* podání androgenů ( ? )
	30 %	nutriční faktory ( <i>západní styl</i> )
	40 %	hereditární faktory

- \* Nyní se upouští od tradičních představ o androgenech. Dihydrotestosteron – DHT – sice stimuluje (např. v kůži skrota) intracelulární proteosyntézu, ale nebyl prokázán žádný iniciační účinek DHT pro malignizaci buněk prostaty – prevalence a klinická manifestace MKP se nemění ani desítky let prováděnou substituční terapií PADAM-syndromu ( Partial Androgen Deficiency of Aging Male <sup>4</sup> ).

## 1.2 Statistické závěry <sup>15</sup>

**ČR** – dle Ústavu zdravotnické informatiky a statistiky, Praha – je KP diagnosticky stále na vzestupu:

**50 nově diagnostikovaných KP na 100.000 mužů ročně** (r.2000).

Evidováno je 2.228 nových případů KP ročně.

**Mortalita KP českých mužů** je identická s mortalitou mužů v New York City:

**24 / 100.000 / rok**

i když v NYC je diagnostikováno 3-krát víc pacientů 150 / 100.000 / rok, dle ACS (r. 2000).

**SR** – údajně nižší výskyt KP mezi státy Evropy, ale hodnoty incidence dlouhodobě stoupají, (což svědčí spíš pro nedostatečný, nenasycený screening) <sup>10</sup>

Incidence KP v r. 1968	14,3 pacientů na 100.000 mužů
2000	28,3
Mortalita KP v r. 1968	7,3
2003	15,6

**ACS** – American Cancer Society – vydává každoročně přehledy jednotlivých malignit v americké populaci tzv. *Národní onkologické registry*. Lze podle nich sledovat trendy záchytu a mortality KP za posledních dvacet let do r. 2000:

<b>Incidence KP</b> stoupala do ½ 80. let průměrně o	2,3	%
koncem 80.let vzrostla (3x) o	6	%
do ½ 90. let stoupala ročně o	18,4	%

*První pokles incidence v USA byl v r.1993, tzv. „screeningové nasycení“*

<b>Mortalita KP</b> v letech 1987-91 rostla meziročně o	3,1	%
do ½ 90. let klesala ročně o	1,9	%
nyní ročně pokles o	4,4	%
trvale na 2. místě *malignitních mortalit mužů =	11	%

*\*všech onkologických úmrtí mužů v USA ročně*

### 1.3 Komplexnost a vědecká intermediarita otázek

*Poznámka: Medicína je umění, které používá vědecké exaktní postupy... je velkým uměním a nemůže být vědou, vždyť stále jen hledá stejné postupy na stejnojmenné choroby, ale prozatím každá – byť stejnojmenná nemoc je vždy jinou chorobou u jiného člověka...*

**Rizikové faktory KP:** věk, afroamerická rasa, pozitivní RA, cirkulující androgeny<sup>10</sup>.

#### 1.3.1 Odchytky etnické, rasové, snad i regionální

**Afroameričtí** pacienti, obyvatelé Karibiku a Afričané mívají KP detekován 1,5krát častěji než u bělochů, a v mladším věku. *Pokud se ovšem pacienti dostaví na vyšetření... viz.kap. 1.3.4.2*

**Indoevropané** jsou na tom lépe, nemívají tak zhoubné biologické aktivity KP a detekován bývá až po 7.dekádě života.

**Asiaté** jsou na tom nejlépe, incidence a prevalence KP u Asiatů žijících v USA ukazuje na genetické příčiny. *Původně se myslelo a tvrdilo<sup>15</sup>, že Asiaté získávají výhodu svou tradiční stravou bez nasycených tuků, nyní statistiky potvrzují spíš genetické dispozice, i když stravu ze zřetele nelze eliminovat právě proto, že Asiaté si své zvyky a tradice udržují v USA stejně, jako kdekoliv jinde... viz.kap. 1.3.4.3*

*Statisticky snad zajímavý by byl epidemiologický průzkum výskytu a mortality KP mezi eskymáckými muži za Polárním kruhem, kteří jsou z antropologického hlediska genetickými dědici východních Asiatů, ale jejich jídelníček je hrubě masitý a nasyceně-tukový. Rostlinnou výživu téměř neznají. Jejich výživové tradice jsou na opačném „pólu“ proti japonským, čínským a indo-asijským tradicím. Takový průzkum by mohl otázky o genetické dispozici KP, nebo o ochranném vlivu nenasycených tuků, nebo o etiologické souvislosti nasycených tuků a KP – posunout alespoň o „genetický stupínek“ dále.*

#### 1.3.2 P S A , screening (vyhledávání, odhalení KP a MKP)

**Prostatický specifický antigen je glykoprotein o molekulové hmotnosti 34 kDa, je specifický jen pro prostatickou tkáň, nikoliv pro nádor, přesto v screeningu výrazně přispěl ke zvýšení incidence.**

Poprvé PSA identifikoval Hara & kol. v r.1969.

- PSA je složený z **237 aminokyselin**, funguje jako **proteolytický enzym** ze skupiny kalikreinů, jeho funkcí je **zkapalňovat ejakulát**, usnadnit pohyb a průnik spermií,
- primárně je **produkován epitelálními buňkami prostatických acinů a ductů**, **v séru by neměl přesáhnout hladinu vyšší jako 4 ng/ml**

- **gen kódující PSA** je lokalizován **na 19. chromozómu**, je asi 6 kbp dlouhý
- PSA je produkován také některými periuretrálními žlázami, některými nádory prsních žláz, ale pro klinické využití je považován za **specifický produkt prostatické tkáně**
- po uvolnění z prostaty koluje v séru ve formě vázané – na proteiny *alfa-1-antichymotrypsin* nebo ve volné podobě
- **imunologicky se stanovuje celková hladina volného a vázaného PSA**
- **poměr volného : vázaného PSA = 1 : 4**, odlišnosti jsou dané patologickými procesy
- od počátku 80. let 20. století se pro klinické účely využívá stanovení PSA v séru
- **vazbou na alfa2-makroglobulin se PSA ukryje**, tato forma se imunologickou metodou neprokáže, PSA je „uzavřen“ v bílkovině.

**referenční hodnoty PSA:** mezi 0 až 4 ng/ml **jsou věkově podmíněné**

4 ng/ml je indikací k punkční biopsii pod USG kontrolou

<b>významně věkově podmíněná hladina od</b>	<b>40 – 49 let : 0 až 2,5 ng / ml</b>
<b>senzitivní detekce</b>	<b>50 – 59 : 0 až 3,5</b>
<b>nevýhodná věkově podmíněná detekce od</b>	<b>60 – 69 : 0 až 4,5</b>
<b>(!)</b>	<b>DÁLE STOP SCREENING (!)</b>
<b>nesenzitivní detekce</b>	<b>70 – 79 : 0 až 6,5</b>

**referenční hodnota volného (free) f-PSA s 95 % detekční senzitivitou:**

Podíl frakce PSA vázaného na alfa1-chymotrypsin k celkovému (total) t-PSA při celkových hodnotách mezi 4,1 až 10,0 ng/ml mají pacienti s KP nižší podíl volného f-PSA proti pacientům s BHP.

při hodnotách celkového t-PSA mezi <b>4,0 až 10,0 ng/ml</b> bylo stanoveno, že	
<b>fyzilogická hladina je</b>	<b>25 a více % f-PSA</b>
<b>pro KP je typická pod</b>	<b>10 a méně % f-PSA</b>

**denzita PSA – PSAD** – je celková hodnota PSA (ng/ml) v poměru k objemu prostaty zjištěnému TRUS (ccm). Statisticky významný rozdíl

Sřřední hodnota PSAD	pacientů s KP je	0,581
	pacientů bez KP	0,044

nebyl opakovaně průkazný

**velocita PSA – PSAV** – longitudinální změny hodnot PSA, v průběhu 1,5 až 2 let se 3x změří PSA, počítá se s přirozeným vzestupem PSA v průběhu života muže, ale u každého je hladina PSA

individuální, rovněž vzestup PSA je individuálně fyziologický. Individuálně různé rozdíly mohou odhalit, detekovat patologický proces KP.

PSAV se vypočte jako  $(PSA2 - PSA1) + (PSA3 - PSA2)$  výsledek děleno 2 = hodnota kolem 0,75 ng/ml/rok. Detekční senzitivita se blíží k 70 %, není signifikantnější ani před a ani po 70.roce života.

**doubling time PSA – PSADT – zdvojovací čas PSA – je doba v které dojde ke zdvojení hladiny PSA.**

Má význam při sledování recidiv KP. Vychází z úvahy, že buňky KP se množí geometrickou řadou. Z toho plyne lineární závislost logaritmu PSA na čase. Dvě měření PSA ng/ml, čas t měsíce mezi dvěma měřeními nám umožní vypočítat  $PSADT = t \times \ln 2 / \ln ( PSA2 / PSA1 )$  = 4,3 až 4,7 měsíce pro generalizace, metastatické recidivy KP. PSADT kolem 10,0 měsíců je typický pro lokální recidivy KP.

**molekulární staging – (RT-PCR) PSA, polymerázová řetězová reakce PSA.** Až 40% pacientů absolvujících RP má tumor dorůstající do chirurgického okraje – snahou je přesněji odhalit klinický staging, metastatickou „hladinu“ tumorózních buněk...

**Prakticky** jde o detekci jediné buňky produkující PSA mezi 107 až 108 leukocyty. Používá se amplifikace mRNA specifické pro transkript genu PSA, protože DNA stopy pro PSA se nacházejí v genech ve všech buňkách, ale aktivní mRNA transkript pro PSA se nachází jen v buňkách aktuálně produkujících PSA... Výsledky vyšetření séra pacientů s BHP jsou negativní, zatímco pacientů s KP jsou pozitivní. Nevýhodou metody je kritická přesnost technologie – senzitivita a specifita metody kolísá podle pracovišť... Prakticky je nepoužitelná v podobě jaké byla prezentována, zatím ale s jistotou lze uvést, že je stejně senzitivní jako stanovení hladin PSA.<sup>11</sup>

### 1.3.3 Genetika, gen, genetičtí kandidáti, poškozené chromosomy

Všeobecně lze konstatovat že **10 až 15 %** mužů s diagnostikovaným KP má pozitivní rodinnou anamnézu – **RA** – v přímé linii.

Jde o **autosomálně dominantní dědičnost**, kde muž s nálezem KP v RA u přímého předka má **2krát větší „šanci“** onemocnět na KP.

Pokud jsou 2 až 3 přímí příbuzní s KP, vzrůstá u daného muže pravděpodobnost onemocnět na KP **5 až 11krát**.

**1.3.3.1 Gen pro hladinu cytochromu P450C17 $\alpha$**  určuje zvýšenou aktivitu 17 $\alpha$ -hydroxylázy pro syntézu testosteronu – T – jeví se jako významný při vzniku KP.

### 1.3.3.2 Genetičtí „kandidáti vlivu“ na KP

Gen pro Androgen Releasing – polymorfní nukleotid CAG (?)

Gen receptoru pro vitamín D – inhibiční vliv na KP (?)

Gen pro IGF-1 – insulin like growth factor I (?) *přímá lineární závislost výskytu KP na jeho plazmatické hladině ještě postrádá vysvětlení*

### 1.3.3.3 Poškozené části chromozomů mohou odstartovat vznik KP, průkazné souvislosti jsou s poškozeným:

**Chromosomem 1** – dlouhého raménka (1q24-25)

**Chromosomem X** – (q27-28)

**Chromosomem 8** – krátkého raménka (8p22)

### 1.3.4 Jiné vlivy jisté, nejisté a sporné

**Kuriózně a nikoliv medicínsky jisté je empiricky, historicky prokázané, ale vědecky neprozkoumané: Před pubertou odstraněná varlata = žádný KP. Tuto jistotu takovéto prevence si ovšem nepřeje žádný zdravý muž.**

#### 1.3.4.1 Jisté je, že **vrozený defekt 5 $\alpha$ -reduktázy II** – enzymu uvnitř v žlázoých buňkách prostaty konvertujícího T na DHT (*testosteron na dihydrotestosteron*) – **brání vzniku KP.**

#### 1.3.4.2 Jisté je, že **gen pro 5 $\alpha$ -reduktázu II (SRD5A2) je variabilní, ale je mnohonásobně častěji opakován v alelách Afroameričanů než u bělochů, nebo Asiatů**

#### 1.3.4.3 **Bez jistoty je, že ve výživě mužů sledujeme onkogeny a doporučujeme jim diety.** V různých regionech podle různých „klíčů“. Podobně lze tvrdit, nebo zpochybnit tvrzení, že onkogen *myc* vede k rychlejšímu metastazování KP. Nebo, že *nasyčené tuky* usnadňují vznik KP (*viz.kap.1.3.1 Poznámka © dr.O.U.*) Podobně nelze „naletět“ ani reklamním šotům o preventivní konzumaci rajských jablíček (*lykopenů*), nebo čínských okurek a pod. O vlivu prvku Selen na ochranu organismu proti všudypřítomným kancerogenním látkám lze také silně pochybovat.

**1.3.4.4 Bez jistoty je také negativní vliv hormonů na vznik KP**, jelikož samotné hormony jsou prakticky využívány v léčbě různých tumorů. Statistické výsledky těchto průzkumů jsou rozporuplné. *Někteří prokázali lineární přímou závislost výskytu KP od výše hladiny testosteronu T – nelze vyloučit že tato otázka souvisí s tématem kap.1.3.4.2 ... Jiní poukázali, že nižší hladina T po 70. roce života přímo souvisí se vznikem KP, což nelze přímo vyloučit, neboť stimulace releasing faktorů – zpětně vazebnou identifikací deficitu T – může způsobit překotné bujení v buňkách produkujících T (jak je uvedeno zde v kap.1.3.3.1-2). Staré představy o ochranném vlivu estrogenů v prevenci vzniku KP jak je známo, v moderní literatuře nikdo nepublikuje, tudíž patří historii.*

### 1.3.5 Síla důležitých androgenů, jejich vazba na globulin

**1.3.5.1 Dihydrotestosteron – DHT** - je intracelulární androgen s účinností 160 v porovnání s extracelulárním testosteronem – T 100. DHT se tvoří z T také v buňkách kůže skrota. Proto substituční náplasti s androgeny se lepí právě na skrotum (*snadnější průnik substituenta – androgenu – z kůže do krevního oběhu v jemu přirozeném místě*).

**1.3.5.2 Sexual hormone binding globulin – SHBG** – váže větší část cirkulujících androgenů. Maximálně a vždy jen 2% cirkulujících androgenů zůstanou akce schopné k vazbě na androgenní cílový receptor.

## 2. DIAGNOSTIKA, KLASIFIKACE KP a MKP

### Anamnéza:

**RA:** Jak je uvedeno v kap. 1.3.3, pozitivní rodinná anamnéza je alarmujícím signálem u každého pacienta s podezřením na KP.

**OA:** V osobní anamnéze oporné body pro dg. KP najdeme jen stěží. Nejisté jsou též údaje o abúzu některých poživatin, nejistý je vliv kouření a nejsou potvrzené ani signifikace o stravovacích zvyklostech.

**Vyloučení KP podle OA:** Pokud bychom získali údaj o kastracní nehodě pacienta (*orchiektomie*) již v dětství, téměř s jistotou u takového pacienta můžeme KP vyloučit, i když byla RA vertikálně (*generace dozadu*) a horizontálně (*sourozenci*) pozitivní.

**Subjektivně: prvním příznakem MKP** u jinak zdravého muže **bývá erektilní dysfunkce.**

**Objektivně: vyšetřovací metody viz dále**

**Laboratoř: PSA podle referenčních hodnot recipročně k věku**, viz.kap. 1.3.2

**Klinický obraz: DVR** – zapomeňme na zastaralý klinický popis tuhé a hrbolaté prostaty, která vůbec není důkazem KP. Opačně – DVR **zjištěná malá, hladká a měkká prostata ještě nevyklučuje MKP.**

Na začátku nemusíme zjistit vůbec žádnou patologii v subjektivních příznacích, nebo zevrubných klinických nálezech. Dokonce ani laboratoř nemusí nic napovídat o KP, který ovšem již existuje a „doutná“... a pacient nic netuší. **V „doutnajícím“ stadiu by bylo nejlepší radikálně odstranit KP... ale jak se o něm dovědět?**

Pokročilý KP starších mužů bývá v multimorbidním terénu se spoustou jiných nemocí – od vaskulárních ischemických nemocí přes diabetes mellitus, až po artrózu mnoha kloubů, která svým algickým obrazem zastírá již pokročilý KP metastaticky rozsetý v kostech pánevních, žebrech a v obratlích. **Na pokročilý KP pacienta upozorní patologická fraktura některé z postižených kostí...**

**V klinickém obraze KP dominují bolesti kloubů a kostí, patologické fraktury, někdy zavedený permanentní močový katétr nás upozorní, že byla v minulosti provedena neodůvodněná RP...** Korzetová podpora páteře bývá klasickým doplňkem seniora s pokročilým KP.

Nelze určit jednoznačný klinický obraz lokálně diferencovaného KP a nelze určit ani jednoznačný obraz pokročilého KP. Internistické učebnice před deseti lety uváděly jen chabé informace o KP. Nyní odkazují na urologické odborné texty – to je taky důkazem „o klinickém tabuizmu“ obrazu KP.

**Vyšetřovací metody:**

## **2.1 Indikace TRUS-Bx, důvody proti „DVR screeningu“**

### **2.1.1 PSA screening – Fait accompli „hotová věc“ – věkově podmíněná hladina**

Screening je důležitou součástí **včasně diagnostiky KP** a umožňuje léčbu KP. **Podstatou účinného screeningu je stanovení věkově podmíněné hladiny PSA** (viz. 1.3.2).

Pro další diagnostický postup je **vhodná TRUS-Bx, transrektální biopsie pod USG kontrolou**, k zajištění včasné diagnózy. Správná **včasná diagnóza** vede k radikální prostatektomii – RP, viz. *dále*. V posledních deseti letech se zvyšuje procento RP. Aktivní a důsledný screening u mužů po 40. roce života může výrazně snížit procento metastazujících KP v průběhu několika let.

**Procento detekovaných KP v závislosti od sledované hladiny PSA:**

<i>PSA ng / ml</i>	<i>Washington University</i>	<i>PSA ng / ml</i>	<i>Evropa</i>
méně než 1	5 %	méně než 0,9	5 %
1 – 2,5	14 %	1 – 1,9	12 %
2,6 – 4	30 %	3 – 3,9	32 %
z těchto nádorů až 80 % bylo ve stadiu T1-2, tzv. mutabilních			

Srovnávací studie detekční účinnosti:

Detekované lokalizované KP <b>podle jednotné PSA 0,4 ng/ml</b>	<b>82 %</b>
Detekované lokalizované KP <b>podle DVR</b>	<b>55 %</b>

Dle NCCN (*National Cancer Comprehensive Network*) a podle EAU (*European Association of Urology*) je součástí **stagingových vyšetření** (*předoperačních, předléčebných vyšetření*) **scintigrafie skeletu při PSA > 10 ng/ml dle EAU, (PSA > 20ng/ml NCCN).**

**2.1.2 Transrektální biopsie pod sonografickou kontrolou, TRUS-Bx**

Je indikována věkově podmíněnou hladinou PSA vyšší nad referenční hodnoty viz 1.3.2 – pozitivní nález v screeningu je indikací pro TRUS-Bx.

**2.1.2.1 Guide-line přípravy ke TRUS-Bx:**

- vyšetření: APTT, Quick, moč na bakterie
- 10 dnů před výkonem vysadit Warfarin, Aspirin, Brufen, Pelentan...
- den před výkonem vyprázdnit konečník a pak ještě před vyšetřením Yal gel

**2.1.2.2 Vyšetření TRUS-Bx:**

- naplněný MM
- USG sonda s Mesocain gelem do konečníku
- prohlížení prostaty příčně a podélně
- minim.6 vzorků dle topografického plánu a cíleně z podezřelého ložiska
- dle možnosti, potřeby, také ze semenných váčků
- vyšetření nejdéle 15 minut, potom se pacient vymočí, vypije 500ml tekutin a čeká 60 min., pak se opět vymočí

- komplikace: krev v moči, nebo v konečníku, retence, horečka – krátká observace

2.1.3 **Digitální vyšetření rekta – DVR** – palpací tuhé, asymetrické nebo hrbolaté prostaty je pro účely screeningu KP již neodůvodnitelné a to ze dvou *z mnoha* příčin:

- **DVR diagnostika nemá vylučovací hodnotu** – negativní nález nic neříká, nelze „být spokojen“ při negativním nálezu
- DVR diagnostikovaná **zbytnělá prostata – adenom** – ještě nemusí být KP, může jít o benigní hyperplasii prostaty – BHP, nebo chronický zánět prostaty, atd.
- **Diagnosticky je nutné další vyšetření zpravidla se zaměřením na hladinu PSA**, věkem podmíněnou referenční hodnotu PSA, viz. 1.3.2 ... Americké guidelines od r.2001 doporučují pravidelné vyšetřování PSA od 40. roku života všech mužů s pozitivní RA <sup>15</sup>.

## 2.2 Výhody a nevýhody USG, TRUS, TRUS-Bx histologie, ne-indikace CT

### 2.2.1 Ultrasonografie prostaty - USG

**USG prostaty není selektivní metoda k vyloučení nebo potvrzení KP.** USG prostaty lze vyšetřit lokální změny, nebo topografické odlišnosti od normální prostaty. Ve statistickém sledování USG vyšetřených prostat je **ze všech KP**

hypodenzních	60 až 70 %
izodenzních	10 až 20 %
hyperdenzní	zbytek KP

USG prostaty je vždy nutné **doplnit scintigrafií skeletu.**

Negativní USG může překvapit nálezem metastáz v skeletu pacienta.

### 2.2.2 Transrektální ultrasonografická metoda – TRUS

**je dosti citlivá metoda k rozlišení změn a topografických poměrů kolem prostaty**, proto je využívána ke kontrolované biopsii prostaty, **TRUS-Bx.**

### 2.2.3 Histologie – histologický materiál

získaný metodou TRUS-Bx nemusí být právě z fokusu který hledáme, i když přesnost „zásahu“ je celkem úspěšná. Na základě pozitivního testu PSA však ne vždy nalezneme fokus KP. **Negativní nález TRUS-Bx histologie při pozitivitě testu PSA nás nutí hledat dál.**

#### 2.2.3.1 Histopatologický grading:

Gx – nelze hodnotit

G1 – dobře diferencovaný buněčný materiál (mírná anaplázie)

G2 – středně dobrá anaplázie

G3 – špatně diferencovaný materiál

G4 výrazná anaplázie

#### 2.2.3.2 Gleasonovo skóre (systém hodnocení) je dáno součtem dvou nejvyšších hodnot, skóre nad 7 je vysoce rizikové:

**Desetistupňové skóre histopatologického gradingu má prognostický význam.**

Posuzuje architekturu nádorových žlázek, rozlišuje 5 stupňů:

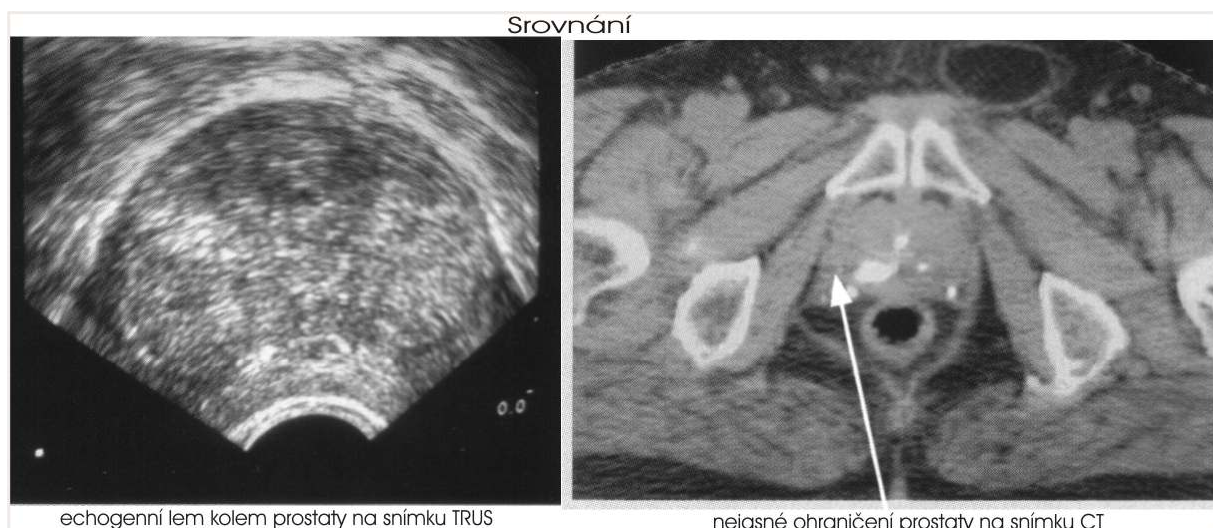
G1 – nejvíce diferencovaný, nejméně zhoubný ... G2, G3, G4,

G5 – nejméně diferencován, nejzhoubnější

$G_n + G_{n+1} = 7$  hodnotíme jako vysoce rizikový stav

### 2.2.4 Computerová tomografie – CT – k diagnóze KP vůbec není vhodná

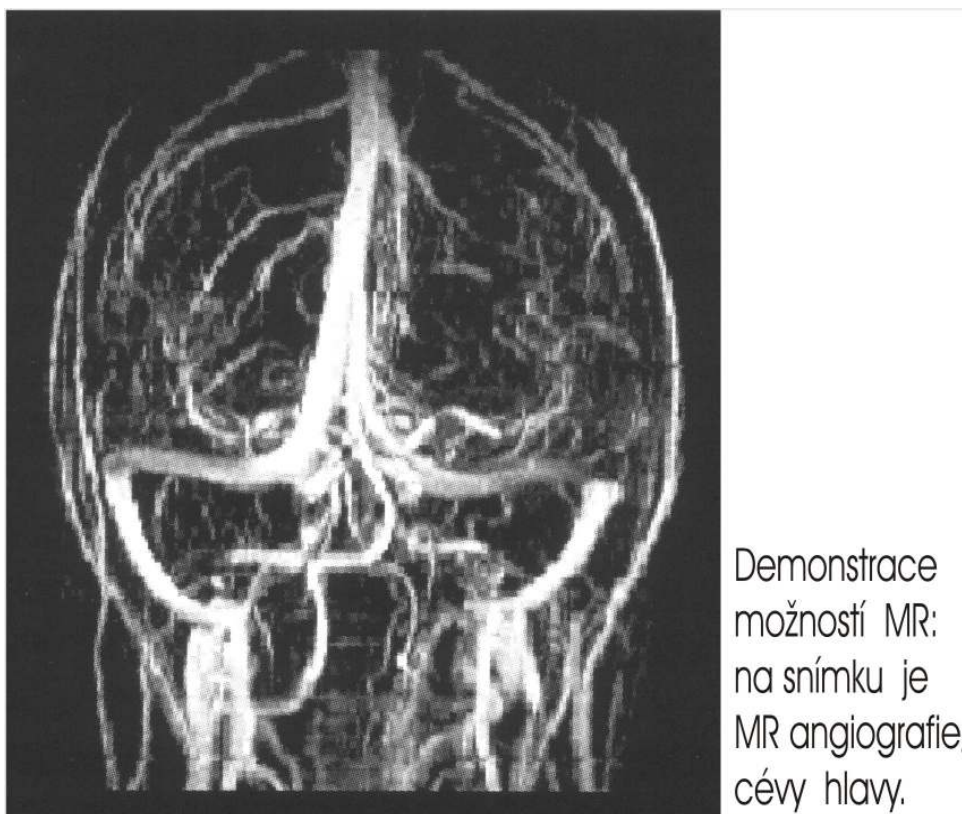
je nedostatečná pro zobrazení drobných odlišností měkkých tkání prostaty. Její použití jako cílené vyšetřovací metody KP – ačkoliv je mnoha autory doporučována – **je v případě prostaty bezpodstatná, je mrháním času a prostředků.**



( pro PC upravil dr.O.U. podle Urologie pro praxi č. 2/2005, str. 52 )

## 2.3 Princip, výhoda a nevýhoda MR

**2.3.1 Magnetická nukleární rezonance – MR – princip, fyzikální odpověď proč** právě MR zobrazí měkké tkáně s vysokou rozlišovací transparentí. Spočívá ve využití magnetické polarizace rotujícího atomu vodíku. Vodík se bohatě vyskytuje ve všech měkkých tkáních ve vázané formě molekul  $H_2O$ . Princip MR zobrazení spočívá ve vychýlení magnetické osy vodíku silou dodaného magnetického impulzu. Po stopnutí impulzu se vychýlené magnetické póly vodíku vrací do původní polohy a na reflexním snímači magnetického pole vyvolá skupinka několika *magneticky vychýlených atomů  $H^+$*  reflexní impulz svou „snahou o návrat“ do původní magnetické polohy, kterážto „snaha“ je snímána detektorem magnetické polohy atomů  $H^+$ . Každá měkká tkáň má jiný obsah vody, neboli atomů  $H^+$  a proto i jinak sytý stín v zobrazení. Proto je každá měkká tkáň velmi citlivě snímána na snímky MR. Opačná platnost téhož fyzikálního pravidla říká, že tuhé tkáně s nízkým obsahem vody se na MR nezobrazí. Měkké tkáně prostaty a okolní měkké struktury se výborně zobrazí, ale bez pánevního skeletu a jen s naznačenou chrupavčitou, nebo vazivovou tkání. **„Defekt“ ve vazivu se nám v MR snímku zobrazí jako sytý obraz „vodnatého“ tumoru v bledém „bezvodém“ vazivu ... to je prorůstající KP.**



Demonstrace  
možností MR:  
na snímku je  
MR angiografie,  
cévy hlavy.

( obrázek PC upravil dr.O.U. podle <sup>3</sup> )

**2.3.2 Výhodou MR je nález MKP o průměru kolem 1mm a víc. Vhodná je spíš ke zjištění stagingu, invaze přes a do vazivového pouzdra prostaty lze zachytit MR spolehlivěji nežli TRUS metodou.**

**2.3.3 Nevýhodou je slabé povědomí v odborné veřejnosti a proto i praktická nedosažitelnost vyšetření MR prostaty.**

Důkazem slabého využití MR ve vyšetřovací praxi je, že **MR snímek prostaty jsem v bohaté dostupné literatuře ani nenašel.**

## 2.4 KP – TNM klasifikace UICC 1997

T – primární	<b>T4</b> – vrůstá dál i mimo SV
Tx – nelze klasifikovat	N – regionální lymf uzliny
T0 – není nádor	Nx – není možné detekovat
<b>T1 – není detekovatelný</b>	<b>N0</b> – nejsou mts v uzlinách
<b>T1a</b> – nepřesahuje 5% resekované tkáně	N1 – mts v region uzlinách
<b>T1b</b> – přesahuje 5 % ...	M – vzdálené mts
<b>T1c</b> – dg. TRUS na základě zvýšené PSA	Mx – nejsou detekovatelné
<b>T2</b> – hmatný uvnitř prostaty	<b>M0</b> – nejsou známky
T2a – ohraničen v 1 laloku	M1 – prokázány
T2b – postihuje 2 laloky	M1a – mts v uzlinách ale ne v regionálních
<b>T3</b> – deformuje konturu prostaty	M1b – mts v kostech
T3a – oboustranné šíření přes pouzdro	M1c – mts i jinde
T3b – vrůstá do semenných váčků ( SV )	TRUS – transrekt.biopsie USG kontrolou

## 3. LÉČBA KP

**Guide-Line léčby KP spočívá v rozhodování podle TNM klasifikace, viz.kap.2.4**

**T1-2 N0 M0 Watchfull Waiting – WW – podezřelé hladiny PSA, viz.kap.1.3.2**  
také bez hmatného tumoru, viz.kap. DVR 2.1.3

**Čtvrtletně PSA: vzestup je indikací k antiadrogenní manipulaci**  
**retropubické resekci prostaty – RP – 95 %**  
**a následné radioterapii**

**T3-4 N0 M0 Pokročilé 3. stadium – KP penetruje kapsulou, objevují se mikční potíže, v ejakulátu krev – hemospermie**

**Není indikací k RP** - viz dále – v tomto stadiu je RP většinou díky downstagingu, když stadium T3 je omylem považováno za WW stadium T2 a perioperačně se potvrdí KP penetrující kapsulu

**Indikace – k hormonální antiandrogenní terapii k orchiektomii k chemoterapii zatím málo využité z různých důvodů**

### 3.1 Radikální prostatektomie – RP

Je druhou nejčastěji ordinovanou operací u mužů ve věku nad 50 let, zpravidla bývá indikovaná pro benigní hyperplazii prostaty – BHP<sup>14</sup>.

Mortalita RP	0,2 %
Morbidita po RP	ještě nižší <sup>13</sup>

**Transvesikální, otevřená** (Dittel – 1885, Belfield – 1886) prostatektomie. Pacient je uložen na zádech v mírné Trendelenburgově poloze, pánev je uložena výše. Před výkonem je zaveden uretrální katétr do močového měchýře – MM, kterým se naplní MM. Ze střední incize pod pupkem je proniknuto do Retziova prostoru, vypreparována přední stěna MM. Mezi závěsnými stehy je otevřen MM, odsát obsah, po vytažení katétru se prohlédne hrdlo s adenomem. Incize adenomu, zavedení prstu mezi chirurgické pouzdro a adenom, tupá preparace adenomu v celku nebo po částech, pod kontrolou zraku nůžkami ostré oddělení apexu adenomu od cirkulárního svěrače – zabránění inkontinence. Křížové vstřebatelné stehy v poloze 5 a 7 hrdla MM, zastavení krvácení e-koagulací, naložení vstřebatelného stehu v poloze 12 přední komisury hrdla, zavedení uretrálního katétru a naplnění balónku v bývalém místě prostaty. Operační rána je uzavřena po vrstvách, do Retziova prostoru drén. Katétr lze odstranit po 7 dnech.

**Retropubická** (Millin – 1945) prostatektomie<sup>9</sup>. Tvoří 15 % operací BHP. Průnik do Retziova prostoru, obnažení přední stěny prostatického pouzdra, opích cév vedoucích od uretry k močovému měchýři, příčná incize prostatické kapsuly přes celou její šířku a hloubku včetně chirurgického pouzdra. Prsty průnik mezi chirurgické pouzdro a adenom, postupná enukleace. Apex enukleátu se odděluje

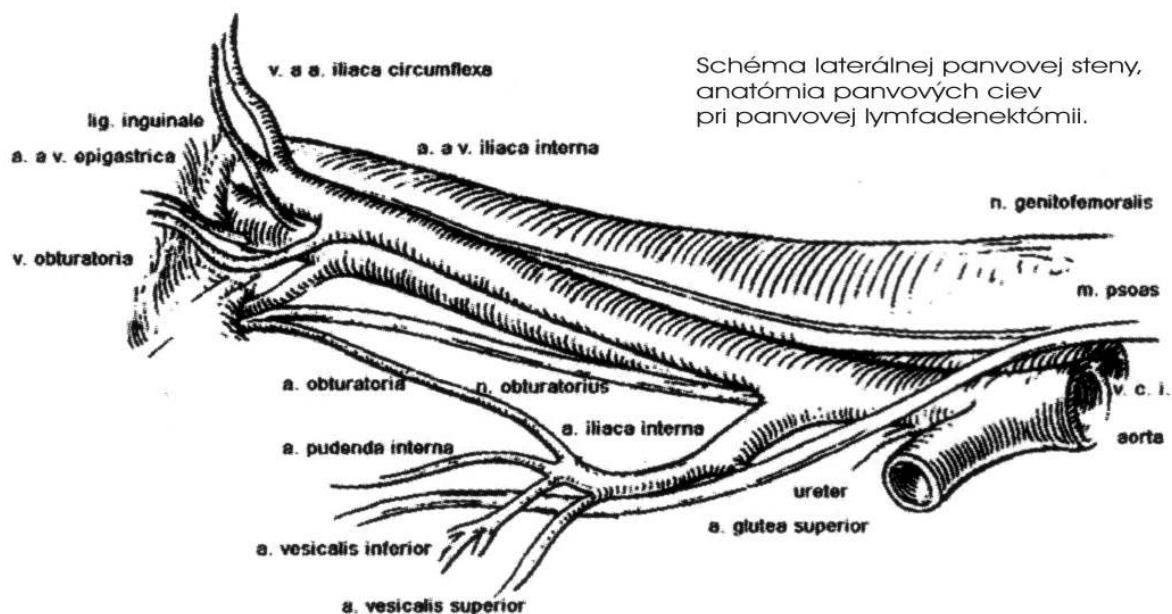
ostře za kontroly zraku se zachováním cirkulárních svěračů uretry. Naložení vstřebatelných stehů v čísle 5 a 7, zavedení uretrálního katétru do hrdla MM. Sutura příčného řezu je vedena pokračujícím stehem ze vstřebatelného materiálu. Katétre lze odstranit 3. – 5. pooperační den.

**Podmínkou RP z indikace pro KP je včasná detekce lokálně ohraničeného KP.**

V rámci výše popsané RP se doporučuje provést pánevní lymfadenektomii – PLA, jelikož CT a MR vyšetřením nelze vyloučit metastatické buňky v pánevních lymfatických uzlinách. Poslední zkušenosti ukazují hrozící nebezpečí progresu KP z lymfatických uzlin podél v. iliaca ext., a také v. iliaca int. – viz. *dále obr. Schéma laterálnej panvovej steny.*

**Problém spočívá v časovém faktoru:** až 50% všech tzv. *klinicky lokalizovaných nádorů* T1-2 N0 M0 jsou ve skutečnosti *lokálně pokročilé nádory* T3-4 N0 M0 - viz.kap.2.4. Walshova retropubická RP se zachováním cévního a nervového svazku po obou stranách a zároveň se zachováním erektilní funkce penisu, se zachováním kontinence, je prospěšná jen pro včasně diagnostikovaný KP.

*Pozn.: Pro pokročilé stadium KP T3-4 N0 M0 je taková operace zbytečně riziková a zatěžující, navíc urychluje metastatickou progresi KP.*



(pro PC upravil URBAN, O., podle <sup>5</sup>)

### 3.1.1 Pokročilý KP není vhodnou indikací RP

Přes upozornění lékařem na vysoké riziko recidivy se tak děje z mnoha důvodů.

Jednak si to pacient sám přeje – *podepsané přání pacienta*.

Jindy je to understaging - *nebylo možné přes dosažitelné vyšetřovací metody prokázat pokročilost KP, dodatečně se zjistilo že KP překračuje pouzdro prostaty*.

### 3.1.2 Operovaný pokročilý KP alias diseminovaný KP – to není RP

Již před operací pokročilý KP skýtá empirickou jistotu diseminace, proto nelze ani mluvit o RP.

Pooperačně potvrzený lokálně pokročilý KP skýtá tutéž zhoubnou jistotu diseminace, ani zde není možné mluvit o RP.

### 3.1.3 Komplikace RP

Velká operační zátěž zvláště pro seniory po 70. roce života, hlubší pooperační anemizace, volumová zátěž při doplňování objemu tekutin je rizikem pro kardiaky, koagulopatie při hepatálních lezích se prohlubují v pooperačním průběhu zvýšenou krvácivostí a sekundární anemizací, hypoxické a post anestetické encefalopatie gerontů s různou dobou alterace od několikahodinových až k ireverzibilním – bývají pravidlem.

Nutnost podání transfuze peroperačně starším pacientům kolísá od 11 do 15 % operovaných *podle různých autorů*.

Sporná radikalita. U perioperačně zjištěných lokálně pokročilých KP je sporná, přesto chirurg pokračuje v operaci s cílem eliminace KP, který se šíří zpravidla přes pouzdro a Denonviliersovu fascii do okolí, podél nervově cévních svazků do semenných váčků.

Porucha erektility penisu. Odstranění všech podezřelých lézí mimo anatomické pouzdro vede k poruše erektilní funkce penisu. Transplantace nervus suralis na místo proťatého nervu v jedné době je možná a v závislosti od stavu pacienta (*mladší odolnější muž*) ji lze použít.

#### 3.1.3.1 Peroperační komplikace RP:

**Žilní krvácení** z některé větve ilické žíly během lymfadenektomie je nejčastější.

Méně často dojde ke krvácení během přerušení puboprostatických ligament.

Vždy je nutno mít připravenou transfuzi, během operace prostaty může dojít k významnému krvácení kdykoliv.

**Poškození n. obturatorius** během lymfadenektomie je méně častá komplikace, nutno jej sešít jemnými nevstřebatelnými stehy.

**Poškození rekta** je méně častá, ale velmi nepříjemná komplikace, ke které dochází během apikální preparace při vytváření vrstvy mezi rektum a Denonviliersovu fascií. Dokončí se prostatektomie, rekonstrukce hrdla MM, provede se perfektní hemostáza, a ošetření rekta se provede před naložením uretrálních anastomotických stehů – oživením okrajů rány a uzavřením rekta po vrstvách. Mezi suturu na rektu a vesikouretrální anastomózu je vhodné vložit omentum – významně brání tvorbě rektouretrální píštěle – krátkou incizí v peritoneální rektovezikální výchlípce a protažením konce pediklu omenta tímto otvorem.

### 3.1.3.2 Pooperační komplikace RP:

**Krvácení po RP** je definováno jako signifikantní pooperační krvácení vyžadující krevní transfuze k udržení krevního tlaku. Zkušenosti ukazují, že pacienti vyžadující krevní transfuze z důvodů hypotenze po RP by měli být revidováni a pánevní hematom evakuován.

**Inkontinence po RP** je způsobena nedostatečností vnitřního svěrače – u starších mužů tento svěrač může obsahovat více kolagenu a tím je oslaben. Nejčastější poranění vzniká během podvazu a přerušování dorzálního venózního komplexu. Hladká svalovina močové trubice která má svůj podíl na udržení kontinence může být poškozena naloženým příliš hlubokým anastomotickým stehem, nebo může být denervována poškozením nervově cévního svazku. Nebo může vzniknout kontraktura hrdla MM, nebo naopak příliš široké hrdlo MM má za následek inkontinenci. Prevence je v zachování příčně pruhovaného svěrače během preparace apexu prostaty, v zabránění tahu anastomózy uvolněním MM od peritonea, v rekonstrukci přiměřeně malého hrdla MM a provést jeho anastomózu sliznicí ke sliznici. Starší muži mívají hypertrofii detrusoru a sníženou kompliance MM jako následek obstrukce.

*Za normálních okolností by počet inkontinentních pacientů neměl přesahovat 5 % všech RP.*

### 3.1.3.3 Hodnocení výsledků 2.782 pacientů sledovaných po RP ve stadiu T1-2:

*1987-93, Mayo Clinic, USA – ani jeden z pacientů neměl adjuvantní léčbu.<sup>15</sup>*

5 let bez biochemické recidivy	76 %
10 let bez biochemické recidivy	59 %

progrese po 5 letech	20 %
erektilní dysfunkce po operaci	70 %
močová inkontinence po operaci	10%

### 3.1.4 Z novějších operačních metod – perineální přístup RP

preferuje 20 % chirurgů. Tato operace si vyžaduje více chirurgické zručnosti a zkušenosti. Menší morbidita a vyšší podíl okamžité kontinence je výhodou. Je nejvhodnější pro starší pacienty. Také pro kratší dobu rekonvalescence, hospitalizace. Katétr po této operaci se odstraňuje 3. – 5. pooperační den.

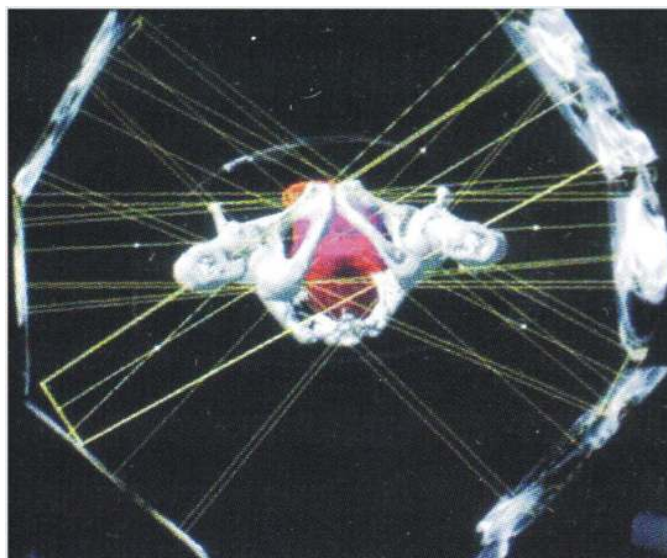
### 3.1.5 Laparoskopickým přístupem RP lze vyjmout prostatu až 200g velkou.

Výhodou je dokonalá hemostáza, krevní ztráty minimální, poškození nervovcévního svazku je také minimální. Nevýhodou je doba operace – 3 až 4 hodiny – nevhodná pro pacienty vyššího věku pro dlouhou anestetickou zátěž. Výuková křivka chirurgů je pozvolná, technická nedostupnost instrumentária je zatím realitou.

## 3.2 Radioterapie – RT

má za následek až ve 40 % erektilní dysfunkce, bolestivou mikci  
radiační cystitidu, proktitidu

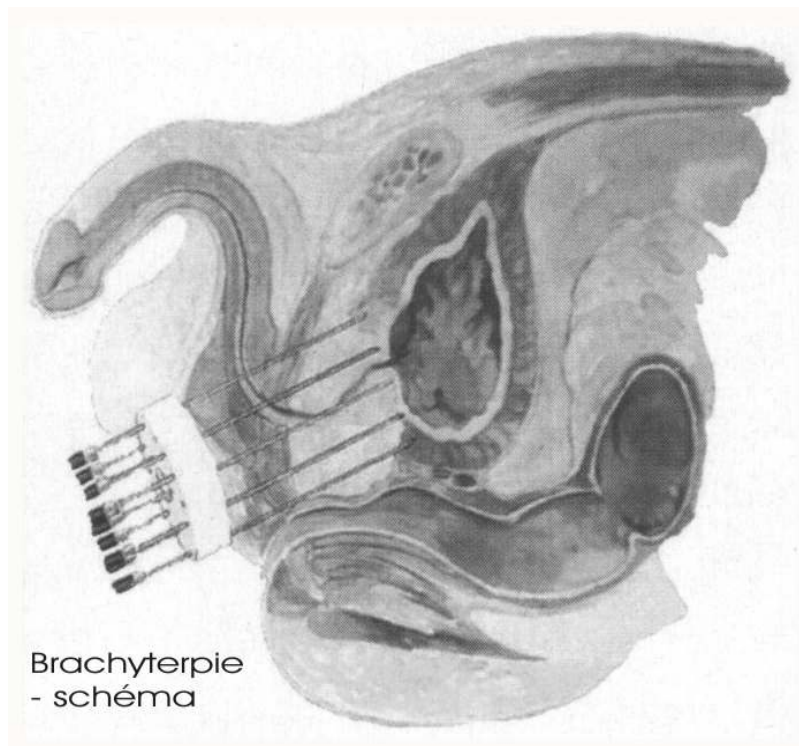
### 3.2.1 Teleradioterapie je častější, dostupnější, aplikuje se 60 až 77 Gy z několika polí, má nejmenší vedlejší účinky



Konformní radioterapie nádoru prostaty, technika 6 polí

( pro PC upravil URBAN, O., podle <sup>7</sup> )

**3.2.2 Brachyradioterapie** metodou zavádění radiojodových zrn přímo do prostaty transperineálně za kontroly TRUS. Výhodou je krátký dosah záření a vysoká dávka působící lokálně až 140 Gy.



(pro PC upravil URBAN, O., podle <sup>7</sup>)

### 3.3 Hormonální léčba

**3.3.1 Lokalizovaného KP** – následuje po RP, nebo je ordinována paralelně s RP, má charakter prevence recidivy.

**3.3.2 Pokročilého KP po operaci**

*má stejný osud jako léčba generalizovaného KP bez operace:*

prvních 18 měsíců je účinná
nastupuje resistance KP na hormony
rychlá progresse KP

### 3.4 Androgeny a ablace androgenů

**3.4.1 Androgeny** jsou C19-steroidy: Testosteron T, androstendion, androsteron, adrenální androgeny (*dehydroepiandrosteron DHEA, dehydroepiandrosteronsulfát DHEAS, jejich hydroxyderiváty*), dihydrotestosteron DHT. Účinnost androgenů lze srovnávat poměrně zvoleným indexem: T 100, DHT 160, ostatní 0,1 až 1.

**Testosteron** je hlavní androgen dospělosti produkován Leydigovými buňkami varlat v množství 5 až 7mg /24h. Produkce je řízená osou hypotalamus-hypofýza-varle a regulována zpětnou vazbou.

$tT$  = celkový *total testosterone* je součtem:

+ aT	<i>albuminem vázaného T, který je uvolnitelný, potentně akční</i>
+ fT	<i>volného free T, který je direkt akční</i>
+ T-BG	<i>největší část tT je v pevné vazbě s globulinem, jako neaktivní</i>
<i>komplex: Testosteron (sex hormon) – Binding Globulin</i>	

$T$  = **pohotovostní akceschopná hladina testosteronu** je součtem:

+ fT	<i>volného T</i>
+ aT	<i>albuminem vázaného T</i>
<i>je menší částí tT</i>	

Pro diagnostické účely má význam stanovení hladin T.

Referenční hodnoty:

celkový	<b>tT</b>	<b>11,0</b>	<b>až</b>	<b>40,0</b>	<b>nmol/l</b>
pohotovostní	<b>T</b>	<b>2,2</b>		<b>4,2</b>	

### 3.4.2 Ablace androgenů

**oddálí algický kostní syndrom ale**

nemá vliv na progresi KP

riziko osteoporotických fraktur axiálního skeletu až 8-násobně zvyšuje

**chirurgická** – orchiektomie – jednostranné odnětí varlete, nebo obou varlat

**farmakologická** – ordinací antiandrogenů

steroidní: *antiandrogeny s gestagenním účinkem* – cyproteron Androcur,  
Cyprolex

nesteroidní: *čisté antiandrogeny* – Flutamid, Flucinom, Flutaplex,  
Prostrandil, Xadaren, Anandron, Casodex

## 3.5 Modifikované hormonoterapie

**Maximální Androgenní Blokádá** – MAB

bicalutamidem Casodex, nebo flutamidem – tzv. čistými antiandrogeny

### Hormonální mono-chemoterapie

estramustin Estracyt cps, - *dusíkatý yperit, hormonální cytostatikum s vysokou toxicitou a s mnoha nežádoucími účinky: retence vody, nevolnost, gynekomastie, vysoké riziko trombembolií*

Estradurin inj, - *hormon estradiol konjugovaný s kys. fosforečnou s pomalým uvolňováním, s cytostatickými účinky po i.m. podání vydrží až 4 týdny, má všechny výše uvedené vedlejší účinky včetně rizika trombembolie*

### Bilaterální orchiektomie a intermitentní MAB

ovlivnění senzibility antiandrogenních receptorů – viz.kap. 4 – HRKP  
pomalejší průběh osteoporotických komplikací  
po dosažení PSA pod 1ng/ml – MAB vysazena, *čeká se než nastoupá hladina PSA, horní hranice zde zatím není stanovena, záleží na zkušenostech.*

### 3.6 Cytostatika, chemoterapie KP

Pokud, tak nejčastěji ordinované jsou taxany v kombinaci s estramustinfosfonátem, nebo s cyklofosfamidem, nejčastěji Mitoxantron s Prednisonem <sup>12</sup>.

<i>srovnání:</i>		snižuje <b>bolest</b> ve	<b>pokles PSA</b>	<b>přežití</b>
<b>Mitoxantron* s Prednisonem</b>	:	<b>29 %</b>	<b>50 %</b>	stejně
		*pozorován ústup obštipace a zlepšená nálada		
<b>samotný Prednison</b>	:	12 %	22 %	stejně

**Docetaxel, taxan**, *cytostatikum s různými mechanizmy účinků ordinován pacientům s HRKP, viz.kap. 4*

Buňky KP koncentrují taxany bez vlivu na okolní tkáň, výsledkem je vysoká vazebná koncentrace taxanu pro tubulin s nízkou extracelulární hladinou. Taxan-tubulinová vazba vede k zastavení mitózy v G2/M fázi, následně vede k apoptóze KP.

Taxany se vážou také na antiapoptotický protein *bcl-2*, který cirkuluje v plasmě ve zvýšené koncentraci u pokročilých KP, krom toho indukují fosforylaci proteinu *bcl-2*, čímž asi posunují paritu na stranu apoptózy KP.

Pro tyto vlastnosti je Docetaxel ordinován pacientům s hormon rezistentním KP

## Docetaxel a Estramustin v kombinaci <sup>12</sup>

*Kombinovaná léčba pokročilého HRKP cytostatikem a hormon-cytostatikem byla poprvé publikována v r.1999. Následovaly klinické studie s výsledky:*

<i>Docetaxel + Estramustin</i>	<i>% všech léčených pacientů</i>
Klinická odpověď na léčbu:	23 až 57 %
Víc než 50% pokles PSA:	69 až 74 %

*Další výzkum ukazuje, že celková dávka chemoterapie – taxanu – může být zvýšena použitím karboplatiny.*

Poslední studie dokazují, že chemoterapie zlepšuje kvalitu života, ale nemá vliv na patologický průběh a přežívání.

Chemoterapie dočasně stabilizuje chorobu řádově v \* desítkách procent  
*s dočasným poklesem hladin PSA = chabá náplast, protože sumárně vychází, že*

cytostatika jsou bez vlivu na prognózu KP
well-being je častěji výrazně zhoršen vedlejšími účinky <i>aplastickou anémií, zvracením, nechutenstvím...</i>

*\*Pozn.: Chybou mnoha statistických závěrů je, že k podávání cytostatik se přistupuje až v poslední fázi choroby, kdy odpověď organismu je značně kompromitována (oslabena) generalizací KP.*

### 3.7 Léčba bolesti KP – kromě analgetik a anodyn jsou moderní postupy doplňovány o

Radioaktivní KOLOID STRONCIA – Metastron – vychytáván v kostní hmotě září na mts

Kortikoidy ačkoliv mobilizují Ca z kostí – tlumí zánětlivou složku v místě izotopu Sr  
– tlumí edém v místě působení Sr

Bifosfonáty perorálně

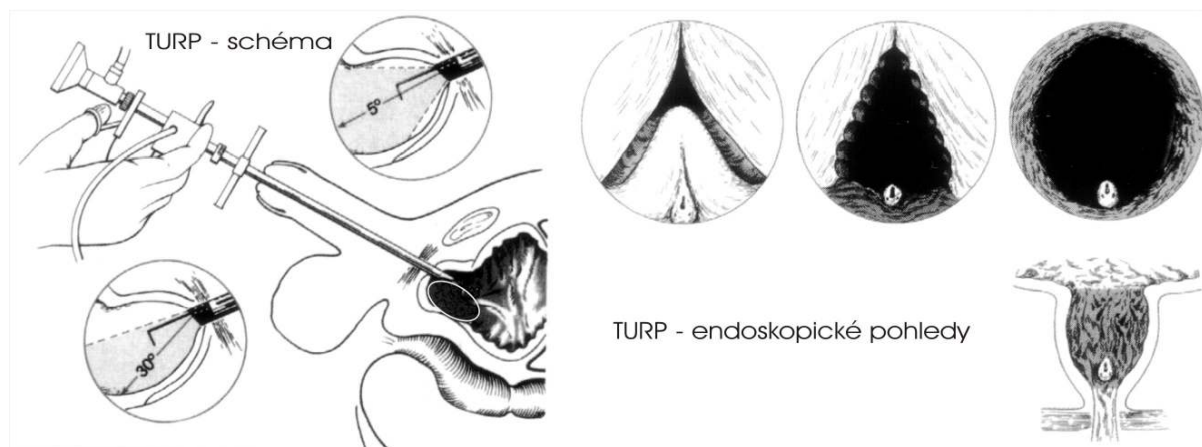
Výsledkem je zlepšený komfort pacienta.

### 3.8 Léčba mikčních potíží generalizovaného KP – TURP

*- je stále „zlatým standardem“ desobstrukční neboli, desablační terapie BHP.*

**3.8.1 Trans-Uretrální Resekce Prostaty** je paliativní, adjuvantní, desobliterační léčbou generalizovaného KP.

*První TURP byla provedena v 16. století, operoval Ambroise Paré, který odlišil obliterační retenci moče jiného než litiatického původu. Až v 2. ½ 20. st. se stává TURP rutinní desobliterační operací <sup>14</sup>.*



(pro PC upravil URBAN, O., podle <sup>14</sup>)

*Nyní muž, který se dožije 80 let, má 30 % „nadějí“ že absolvuje TURP pro BHP - „popularita“ TURP je patrná ze statického náhledu:*

V 90. letech tvořila TURP třetinu všech operací praktických urologů každoročně. Je to důsledek stárnutí populace.

Nutnost podání transfuze starším pacientům peroperačně kolísá od 1 do 4 % operovaných podle různých autorů.

### 3.8.2 TUEVP – transuretrální elektrovaporizace prostaty

je alternativní obdobou TURP, s použitím modifikovaných kliček a 300 W generátoru proudu. Tkáň prostaty při kontaktu s kličkou vaporizuje, odpaří se. Používá se do velikosti 40 g BHP.

### 3.8.3 HoLRP (HoLEP) – holmiovým laserem resekovaná prostata

Moderní alternativa TURP, poprvé provedená v r. 1992. Aktivní, operační médium je tvořeno holmiem nasyceným YAG (Ho:YAG) krystalem s pulzním laserem o vlnové délce  $\lambda = 2.140$  nm v IR spektru, proto je nutný další viditelný laser k zacílení. Energie je přiváděna skleněnými vlákny, hloubka penetrace tkáněmi je 0,5 mm což vyhovuje endoskopické metodě ve vodním prostředí. Regulovatelný výkon umožňuje provádět od koagulace, až k vaporizaci tkáně.

## 3.9 Adjuvantní léčba

### 3.9.1 Léčba inkontinence po RP:

Poradenství v pravidelných intervalech, dočasně lze upravit snížením příjmu tekutin, vyhnout se nápojům obsahujících kofein a alkohol, **vysadit alfa-adrenergní antagonisty** (pokud je jimi léčen pro hypertenzi),

**nasazení imipraminu anebo alfa-agonistů** pokud pacient netrpí hypertenzí.

### 3.9.2 Léčba impotence po RP návrat sexuální funkce po RP koreluje se třemi faktory:

1. věk
2. klinické a patologické stadium
3. operační technika

**Farmakologická léčba** – podmínkou je, aby cití na penisu bylo zachováno a erektilní funkce v kavernózních tělesech alespoň částečně zachovalá, s úplně zachovalou pudendální inervací, s autonomní inervací alespoň částečně.

*Pozn.: Do r. 1982 byla autonomní nervová pleteň vedoucí do kavernózních těles neznámá. V tom roce Walsh a Donker popsali uvedenou inervaci a navrhli modifikaci RP se zachováním autonomní inervace, čím přispěli k zachování erekce po RP. Tyto nervy lze široce odstranit na jedné straně a ponechání nervů na druhé straně dostatečně zajistí erektilní funkci kavernózních těles.*

**Viagra** – sildenafil, tadalafil, vardenafil – inhibitory PDE5 (5-izoenzymu fosfodiesterázy) na podporu částečně zachovalé erektilní funkce.

**Caverject** – (prostaglandin E<sub>1</sub>) PGE-1, jeho molekula je chráněna před inaktivací alfa-cyklodextrinem. Má relaxační účinek na artérie. Obdobnou funkci má intrakavernózní injekce, nebo intrauretrální (miničípek MUSE) aplikace prostaglandinů. Indikován na podporu částečně (byť i minimálně) zachovalé erektilní funkce.

**Mechanická pomůcka** – podtlakové zařízení s mechanismem vakuové pumpy pro pacienty s dočasnou erektilní dysfunkcí po RP.

**Protetická léčba** – penilní implantát.

## 4. LÉČBA POKROČILÉHO KP – hormonální terapie je nasazena vždy

– s chemoterapií se vždy váhá, *ne bezdůvodně* – viz.kap. 3.6

### 4.1 Léčba pokročilého KP bez RP – podle klinického a patologického stavu až HRKP

Cílem je **BOJ o ČAS a pacientův Well-Being**

Suprese produkce androgenů pomocí medikamentózní a chirurgické kastrace je tradičně primární léčbou pokročilého stadia KP.

U všech takto léčených pacientů dochází k hormonální rezistenci:

**HRKP** – *hormonálně refrakterní KP* – se manifestuje:

stoupáním PSA	<i>přes hormonální terapii</i>
objektivní progresí KP	<i>potvrzena zobrazovací technikou</i>
zhoršenou subjektivní symptomatikou	

Terapie pokročilého KP bez předchozí RP:

1.	hormonální terapie – viz.výše, kap. 3.3. až 3.5 – kastrace a kompletní antiandrogenní léčba s časovým profitem, endokrinní terapie může mít až tři etapy: I. Androgenní blokáda, II. Vysazení antiandrogenu, III. Nasazení estrogenů a glukokortikoidů
2.	chemoterapie
3.	zevní radioterapie – RT viz.kap. 3.2
4.	adjuvantní léčba – viz.kap. 3.9
5.	možnost zavedení trvalého PMK <i>pro výrazně zhoršenou inkontinenci moče</i>

#### 4.2 RP a perioperačně (před, při a po operaci) zjištěný pokročilý KP

1.	intersticiální radioterapie – brachyterapie – <i>způsob podle klinicko-patolog. stavu</i> – viz.kap. 3.2
2.	<i>paralelní</i> hormonální terapie vždy společně s RT – viz.kap. 3.3. až 3.5 – volba kastrace společně s kompletní antiandrogenní blokádou, <i>podle stavu</i>
3.	adjuvantní léčba – viz.kap. 3.9
4.	možnost zavedení trvalého PMK <i>pro výrazně zhoršenou inkontinenci moče</i>

#### 5. KASUISTIKA: senior – pacient s generalizovaným KP

**B. H. ročník 1915**, přijat po patologické zlomenině krčku pravého femuru – stav po osteosyntezě v dubnu 2005, doporučen z Urologické kliniky po kompletní orchiektomii v květnu 2005.

RA: nevýznamná, AA: neguje, Úrazy: jiné neguje, FA: Furosemid

Percepce: komplet zachovalá, Abusus: neguje.

OA: od r.2004 evidován KP bez léčby, DM, ICHS chron. s poruchou rytmu, IM popírá, katarakta obou očí, HTN neguje

Operace: v r.2005 orchiektomie, duben 2005 OS pat.fraktury fem.vpravo, předtím 2004 CEP femuru vlevo – neví jestli patologická, 1993 ileus.

NO: Provedena orchiektomie na Urologické klinice, poté přeložen na Geriatrickou kliniku k rehabilitaci a obnově lokomočních potencií, již 2 měsíce nechodící od poslední fraktury.

Subjektivně: potíže nemá.

Objektivně: komunikuje adekvátně a čile, kardiopulmonálně kompenzován, hemodynamicky 120/70mmHg komp., pastózní difusní otoky DKK při imobilitě, prosáknutí podkoží až ve stehnech pro hypalbuminémii, sám se neposadí, pro velkou váhu DKK nezvedá od podložky, kontinentní vleže se obslouží močí do láhve, kůže bez defektů.

Dg.: KP – C61 s mts do skeletu s patologickou frakt.fem.l.dx. po OS

Urologická doporučující dg: KP T3-4 gener.ad ossium, terapie Furosemid 1x1 tbl, Helicid 1x1 tbl ponechána, PSA odebrat měsíc po operaci, orchiektomie jako definitivní řešení.

MMSE: skóre 29 b.

Vyšetření: iontogram, gluk, urea, krea, v normě, lehká elevace bili, dvojnásobná elev GMT, desetinásobná elevace ALP, mírný pokles bílk a albuminů.

EKG bez pozoruhodností.

Průběh: za deset dnů se již obsloužil sám a nacvičoval chůzi, již bez otoků DKK.

Resumé: 90-letý pacient diabetik, kardiak po diagnostikovaném KP před rokem bez léčby – celkem správně podle empirických zkušeností že ve vyšším věku progreduje generalizace celkem pomalu. Mobilita pacienta až do patologické fraktury dokladuje možnost mnohem dřívějšího počátku patologického procesu, ale určitě ne před 70.rokem jeho života. Po orchiektomii se stav pacienta rychle upravoval a pacient aktivně obnovoval svou soběstačnost. Léčba řízená urologickou klinikou je adekvátní, přiměřená, pacienta nezatěžuje ani přespříliš, ale ani neopomíjí definitivní supresi androgenů kastrací, ze které pacient evidentně profitoval.

## 6. THERAPIA, QUO VADIS ?

- pokud nelze KP eradikovat radikální prostatektomií s následnou nebo paralelnou endokrinní terapií, zatím nelze mluvit o vyléčeném KP
- pokud léčíme pokročilý KP, musíme jednoznačně respektovat a vycházet z pacientova názoru a řídíme se možnostmi které máme
- zatím neexistuje jednoznačný guide-line pro léčbu pokročilého KP
- pro každého pacienta jsou platné jiné priority, hledíme zachovat well-being pacienta co nejdéle a nejkvalitněji, tomu podřídíme adjuvantní, paliativní a analgetickou terapii

## 7. PERSPEKTIVY

Lze KP beze zbytku kontrolovat ?

Nyní ANO, pokud je včas detekován.

Co k tomu – *včasná detekce* – chybí když screening je ?

Celoplošný screening PSA, nebo odhalení nových markerů se signifikantnější *včasnější a diferencovanější* citlivostí, viz.kap.1.3.2 a závěr této práce

Lze kontrolovat pokročilá stadia KP ?

Zatím ne. Vývoj nových, na generalizovaný KP účinných preparátů je nezbytný.

*Příklad:* Zastavení KP Blokátorem receptoru ET-1. EndoTelín-1 je přítomen na buňkách KP. In vitro blokádou ET-1 všechny buňky KP odumírají.

Komerční název ET-1 blokátoru je atrasentan. Klinické vyhodnocení posledních testů potvrdilo že ET-1 způsobuje pokles PSA, ale nemá vliv na klinický průběh KP. Další vývoj tímto směrem byl prozatím zastaven...<sup>6</sup>

Něco nového ?

Ano: **Anti-sense**, tzv. **nepoužitelné sekvence DNA** – *i když zatím jsou v praxi „nonsense“* – jsou novou nadějnou cestou. Tvorba nepoužitelných sekvencí DNA a jejich inkorporace do nádorových buněk je vysoce sofistikovaná léčba alternativního typu, kterou lze tumor zastavit...  
... ale zatím je tato metoda klinicky nedostupná.

**Závěr:**

Palčivá otázka o diagnostice a screeningu KP.

*V r.2005 stále není zodpovězena ani v ČR, ani v SR.*

### **Proč neprovádět screening test PSA ihned po 39.roce života každého muže?**

*PSA kampaň podle referenčních věkem podmíněných hodnot viz.tab.kap. 1.3.2 – prováděná v sedmibodovém programu by byla mnohem levnější, než léčba pokročilých stadií KP.*

**Důležitý cíl je faktor času – získaný léčebný náskok.**

*Příkladně podle vzoru mammologů zabývajících se screeningem karcinomu prsu.*

**Návrh:**

**Program sedmibodové PSA kampaně**

*1. odběry vzorků krve na PSA lze odebírat v kterékoliv ambulanci praktického lékaře, nebo v nemocnicích při vstupním vyšetření každého muže nad 39 let – pozitivní registrovat a léčit v urologických centrech*

2. odběry testů PSA individuálně **organizovat** v závislosti od srovnání s VĚKEM podmíněné referenční a zjištěné hladiny PSA – rutinně, nebo **watchfull waiting**
3. **v případech negativity testu PSA ( rutina ) by mohl postačovat kontinuální screening téhož muže jednou ročně až do 73.roku** jeho života
4. u všech rutinně PSA-negativních mužů ( bez KP ) by screeningové kontinuální testy PSA programově skončily po 73.roce života
5. **věkem podmíněné referenční hodnoty PSA by měly být součástí softvérové výbavy každé laboratoře provádějící biochemická vyšetření** – podle tabulky v kapitole 1.3.2
6. screeningové testování PSA **v uvedeném rozsahu by mělo být hrazeno zdravotní pojišťovnou v rámci smysluplných preventivních opatření**
7. cílem PSA kampaně je **KP negativní populace seniorů**

### ***POUŽITÁ LITERATURA:***

#### ***Knihy:***

- 1 KALVACH, Z., ZADÁK, Z., JIRÁK, R., ZAVÁZALOVÁ, H., SUCHARDA, P., & KOLEKTIV: Geriatrie a Gerontologie, 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a.s., 2004, s. 758-761.
- 2 OXFORD REFERENCE: Concise Medical Dictionary, Third edition reprinted in England by Clays Ltd, St Ives plc, 1992, s. 569.
- 3 WEIS, J., BOŘUTA, P.: Úvod do magnetickej rezonancie, 1.vyd. Bratislava: Goen, s.r.o., 1998, s. 4.

#### ***Časopisy:***

- 4 HANUŠ, M.: Syndrom stárnutí u mužů (PADAM – syndrom). *ČES GER REV*, 3, 2005, č. 1, s. 6-16.
- 5 HORŇÁK, M.: Úloha lymfadenektómie v chirurgickej liečbe nádorov v urologickej lokalizácii. *Lek Obz*, 54, 2005, č. 5, s. 198-201.
- 6 KOLOMBO, I.: Pokročilý karcinom prostaty – prehľad léčebných možností. *Urologie pro praxi*, 6, 2005, č. 3, s. 110-117.
- 7 SOUMAROVÁ, R., HOMOLA, L., ZÁŤURA, F., BELEJ, K., ŠTURSA, M.: intersticiální dočasná vysokodávková (High Dose Rate – HDR) brachyterapie karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi*, 6, 2005, č. 2, s. 50-54.
- 8 BELEJ, K.: Základy ultrazvukové diagnostiky ledvin a dolních močových cest – zobrazení v šedé škále (B-Mode). *Urologie pro praxi*, 6, 2005, č. 2, s. 55-57.
- 9 ŠAFÁŘ, D., ROVNÝ, A., FILIPENSKÝ, P., ŘEHOŘEK, P., KUMSTÁT, P.: Millinova prostatektomie – naše zkušenosti. *Urologie pro praxi*, 6, 2005, č. 1, s. 31-32.
- 10 BUJDÁK, P., CUNINKOVÁ, M.: Karcinóm prostaty – trendy výskytu a rizikové faktory. *Urologie pro praxi*, 5, 2004, č. 4, s. 169-171.
- 11 PEŠL, M., ZÁMEČNÍK, L., SOUKUP, V., DVOŘÁČEK, J. : Prostatický specifický antigen a odvozené parametry. *Urologie pro praxi*, 5, 2004, č. 2, s. 59-63.

- 12 ZACHOVAL, R., URBAN, M., HERÁČEK, J., ZÁLESKÝ, M., KUNCOVÁ, J., LUKEŠ, M.: Současný pohled na hormonálně refrakterní karcinom prostaty z hlediska přežití v závislosti na druhu terapie. *Urologie pro praxi*, 4, 2003, č. 3, s. 111-115.
- 13 PACÍK, D., WALSH, P., C.: Radikální retropubická prostatektomie – neúčinnější a nejméně zatěžující metoda pro vyléčení lokalizovaného karcinomu prostaty – II. Díl. *Urologie pro praxi*, 3, 2002, č. 6, s. 252-257.
- 14 HANÁK, T., KUMSTÁT, P., PACÍK, D.: Prostatektomie – minulost, současnost, budoucnost... *Urologie pro praxi*, 3, 2002, č. 3, s. 101-105.
- 15 PACÍK, D.: Karcinom prostaty – aktuální pohled. *Urologie pro praxi*, 3, 2002, č. 1, s. 9-17.

**Internet:**

- 16 [WWW.CNN.COM](http://WWW.CNN.COM), [WWW.ANDROLOGIE.CZ](http://WWW.ANDROLOGIE.CZ). : Karcinom prostaty & prostatická intraepiteliální neoplazie - PIN. *Atlanta /AP 17.5.1999, Konference americké onkologické společnosti.*