



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE



**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

Ústav epidemiologie

**Jana Fabianová**

**Zhoubný novotvar prostaty v ČR  
(epidemiologie, rizikové faktory, trendy a  
možnosti prevence)**

*Prostate cancer in Czech Republic  
(epidemiology, risk factors, trends and  
prevention possibilities)*

*Diplomová práce*

Praha, leden 2009

Autor práce: Jana Fabianová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Alexander Martin Čelko, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav epidemiologie 3. LF**

Datum a rok obhajoby: 21.ledna 2009

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 1.ledna 2009

Jana Fabianová

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému konzultantovi

Doc. MUDr. Alexandrovi Martinovi Čelkovi CSc. za vedení při psaní této práce.

# Obsah

<b>1</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>HISTORIE KARCINOMU PROSTATY</b> .....	<b>11</b>
<b>4</b>	<b>RIZIKOVÉ FAKTORY</b> .....	<b>12</b>
4.1	VĚK.....	12
4.2	RASA.....	13
4.3	RODINNÁ ANAMNÉZA.....	13
4.4	POTENCIÁLNĚ RIZIKOVÉ FAKTORY .....	14
<b>5</b>	<b>DIAGNOSTIKA KARCINOMU PROSTATY</b> .....	<b>15</b>
5.1	<i>Diagnostické postupy</i> .....	15
5.2	<i>PSA</i> .....	16
5.3	<i>Odvozené parametry PSA</i> .....	19
5.3.1.	<i>Poměr volného a celkového PSA (F/t PSA)</i> .....	20
5.3.2.	<i>Věkově specifický PSA</i> .....	20
5.3.3.	<i>Denzita PSA (PSAD)</i> .....	20
5.3.4.	<i>PSA velocita (PSAV)</i> .....	21
5.3.5.	<i>Zdvojovací čas PSA (PSADT)</i> .....	21
5.4	<i>RT-polymerázová řetězová reakce (RT-PCR) PSA</i> .....	21
5.5	<i>Prostáctický specifický membránový antigen (PMSA)</i> .....	22
5.6	<i>Nové markery</i> .....	22
<b>6</b>	<b>LÉČBA KARCINOMU PROSTATY</b> .....	<b>24</b>
6.1	GLEASONŮV SYSTÉM .....	24
6.2	LÉČBA LOKALIZOVANÉHO KARCINOMU PROSTATY .....	25
6.2.1.	<i>Radikální prostatektomie</i> .....	25
6.2.2.	<i>Aktinoterapie</i> .....	26
6.2.3.	<i>Kryodestrukce</i> .....	27
6.2.4	<i>Aktivní sledování</i> .....	28
6.3	LÉČBA POKROČILÉHO HORMONÁLNĚ DEPENDENTNÍHO CaP .....	29
6.3.1.	<i>Bilaterální orchiektomie</i> .....	30
6.3.2.	<i>Medikamentózní kastrace</i> .....	30
6.3.3.	<i>Chemoterapie</i> .....	33
6.4	LÉČBA HORMONÁLNĚ INDEPENDENTNÍHO KARCINOMU PROSTATY .....	33
6.5	LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO KARCINOMU PROSTATY .....	34
<b>7</b>	<b>PREVENCE KARCINOMU PROSTATY</b> .....	<b>38</b>
7.1	<b>Primární prevence</b> .....	38
7.2	<b>Sekundární prevence</b> .....	40
<b>8</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>43</b>
<b>9</b>	<b>SOUHRN</b> .....	<b>45</b>
<b>10</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>46</b>
<b>11</b>	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>47</b>
<b>12</b>	<b>SEZNAM PŘÍLOH</b> .....	<b>50</b>
<b>13</b>	<b>PŘÍLOHY</b> .....	<b>51</b>
13.1.	PŘÍLOHA Č. 1 .....	51
13.2.	PŘÍLOHA Č. 2.....	51
13.3.	PŘÍLOHA Č. 3.....	52

# 1 Úvod

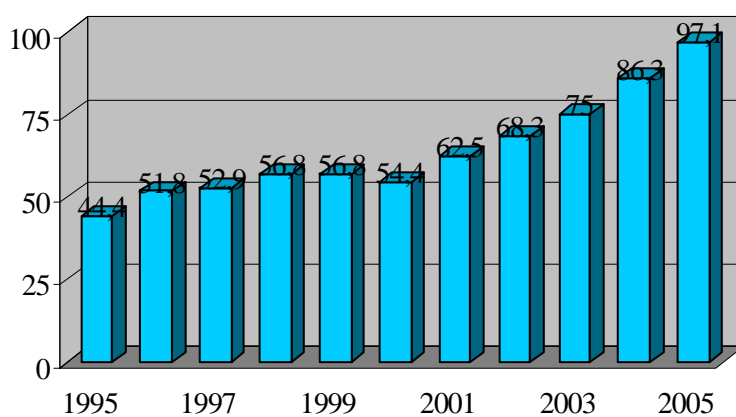
Téma své diplomové práce Zhoubný novotvar prostaty v ČR (epidemiologie, rizikové faktory, trendy a možnosti prevence) jsem si vybrala z důvodu aktuálnosti a závažnosti této problematiky a dále na základě svého osobního zájmu o toto onemocnění.

*Zhoubné novotvary prostaty se incidencí v ČR posunuly na 1.místo ve výskytu zhoubných nádorů mužské populace i před nádory plic a kolorekta.* Počet nových onemocnění vykazuje v ČR trvale rostoucí trend. Toto onemocnění je tedy bezpochyby velmi závažným medicínským, sociálním i ekonomickým problémem nejen v ČR, ale i celosvětovým, který zasluhuje velkou dávku pozornosti. I když u karcinomu prostaty došlo v posledních letech k významnému posunu vedoucímu k zásadní změně klinické prezentace, diagnostického algoritmu i léčebné strategie, bohužel stále zůstává mnoho otázek nezodpovězeno a tento nádor se zatím nepodařilo dostat zcela pod kontrolu.

## 2 Epidemiologie

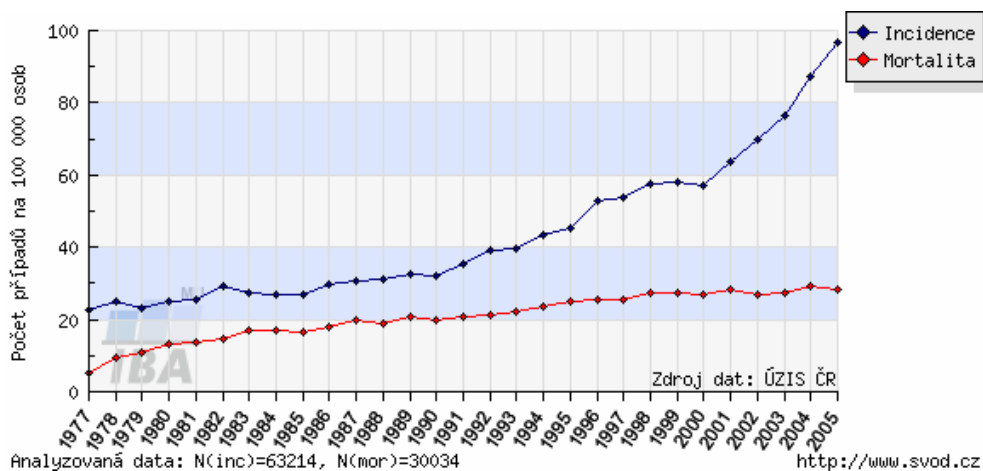
Karcinom prostaty je nejčastějším maligním nádorem u mužů a třetí nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný nádor v České Republice. Z epidemiologických údajů vyplývá závažnost karcinomu prostaty. Incidence se zvýšila z 44,4/100 000 mužů (8,2% ze všech malignit) v roce 1995 na 54,4/100 000 mužů (9,2% ze všech zhoubných nádorů) v roce 2000.

Graf 1: Incidence karcinomu prostaty v ČR



Vrchol incidence byl zaznamenán v roce 2005, kdy incidence dosáhla 97,1/100 000 mužů, a tím se karcinom prostaty posunul na 1.místo ve výskytu zhoubných nádorů v mužské populaci.

Graf 1: vývoj karcinomu prostaty v čase (na 100 000 osob) (21)

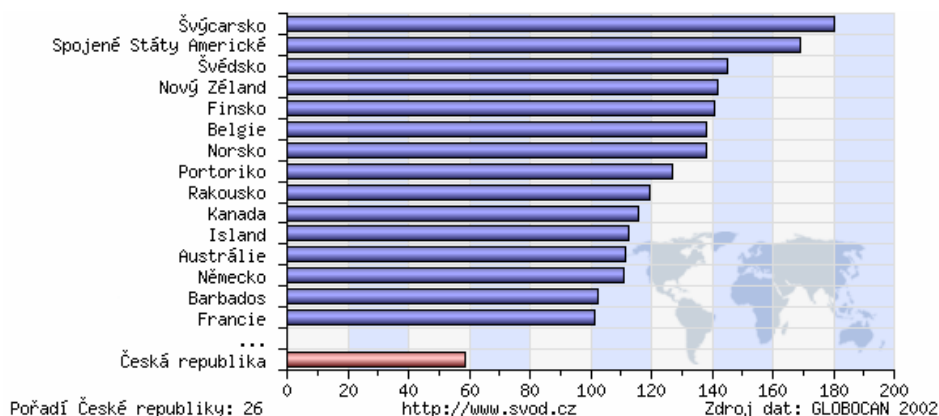


Při pokračujícím trendu stárnutí mužské populace lze očekávat absolutní a % zvýšení počtu nových případů. Chlapec, který se dnes narodí má asi 16% pravděpodobnost, že se u něj během života vyvine karcinom prostaty, a asi 3% pravděpodobnost, že na toto onemocnění zemře (19).

V Evropě zaznamenáváme ročně přibližně 2,6 milionů nových onemocnění a zhoubné nádory prostaty tak v Evropě představují asi 11% malignit zjištěných v mužské populaci (13).

Karcinom prostaty je typický svými geografickými rozdíly ve výskytu, což se vysvětluje dietními zvyky a rozdíly v životním stylu. Nejvyšší incidence je ve vyspělých západních zemích a nejnižší v zemích Středního a Dálného východu. Karcinom prostaty tvoří v USA dokonce 29% všech nádorů. Je zde i nejčastějším karcinomem a 2. nejčastější příčinou smrti na nádor (9).

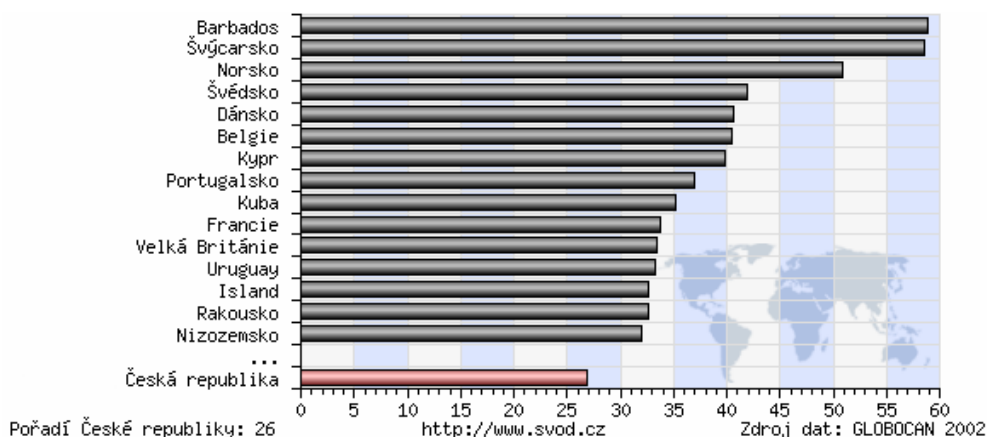
*Graf 3: srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa (21)*



Nejvyšší incidenci karcinomu prostaty mají Afroameričané. V roce 1995 byla incidence karcinomu prostaty u osob bílé pleti 110 případů na 100 000 a u Afroameričanů 170 na 100 000 (12).



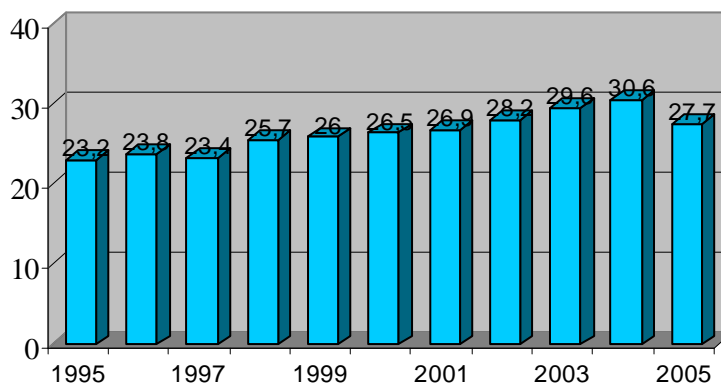
Graf 4: srovnání mortality v ČR s ostatními zeměmi světa (21)



Incidence a mortalita karcinomu prostaty je obecně vyšší v západních zemích než v zemích rozvojových. V Evropě je například situace horší ve Skandinávii než v jižních státech Evropy. V asijských zemích, zvláště v Japonsku a v Číně patří incidence a mortalita k nejnižším na světě (12). Absolutně nejvyšší incidence tohoto nádoru byla zaznamenána v Kingstonu na Jamajce (304/100 000), kde žije obyvatelstvo převážně karibsko-afrického původu (2).

Mortalita klinicky detekovatelného karcinomu prostaty je vysoká a pohybuje se kolem 50%. Celosvětový podíl karcinomu prostaty na onkologické mortalitě je 3,2%. Jiná statistika udává, že je příčinou 5,6% onkologických úmrtí u mužů (2).

Graf 5: mortalita karcinomu prostaty v ČR



V histologických nálezech mužů nad 50 let zachytíme karcinomatózní buňky ve více než 40%, u 80letých až ve 100%, ale u části z nich se v průběhu života vůbec neprojeví (latentní karcinom). Odlišné biologické chování je typickou vlastností adenokarcinomu prostaty oproti ostatním solidním nádorům. Histopatologicky ve více než 95% prokážeme adenokarcinom, který vychází z buněk prostatických acinů (acinózní, kribriformní, solidní). Ostatní varianty (karcinom z přechodního epitelu, dlaždicobuněčný, intraduktální, endometroidní, malobuněčný), mezenchymové nádory a lymfomy jsou vzácné, obvykle hormonálně refrakterní (1). Jsou to obvykle vysoce agresivní formy nádoru prostaty, které obvykle neprodukují PSA a vyžadují vysoce agresivní radikální chirurgickou léčbu a chemoterapii. Výsledky léčby u těchto nádorů jsou bohužel špatné (19).

### 3 Historie karcinomu prostaty

Poprvé se o karcinomu prostaty zmínil v roce 1832 Benjamin Bordie, který referoval o dvou případech tohoto diseminovaného nádorového onemocnění. Oba pacienti měli prostatu „tvrdou jako kámen“ a kostní metastázy s neurologickou symptomatologií.

Uplatnění markerů v diagnostice a monitorování karcinomu prostaty začalo v roce 1938, kdy Guttman, Barringer a Woodard popsali vzestup kyselých fosfatáz v séru u nemocných s lokálně pokročilým karcinomem prostaty. Největším přínosem však bylo objevení prostatického specifického antigenu (PSA) Albinem v roce 1970. První radikální prostatektomii z perineálního přístupu popsali v roce 1904 Hugh Hampton Young spolu s Halstedem. Léčbu zářením poprvé použil v roce 1908 Desnos, který zavedl radium transuretrálně na cévce do výše prostatické části uretry. Později aplikoval perineální punkcí radium přímo do prostaty. V roce 1941 Charles B. Huggins prokázal, že karcinom prostaty je hormonálně dependentní. Zjistil, že kastrace vede k atrofii prostaty, a tak brzdí vývoj primárního nádoru a jeho metastáz. Dospěl k závěru, že stejný účinek mají i estrogeny a za tento objev dostal v roce 1966 Nobelovu cenu (5).

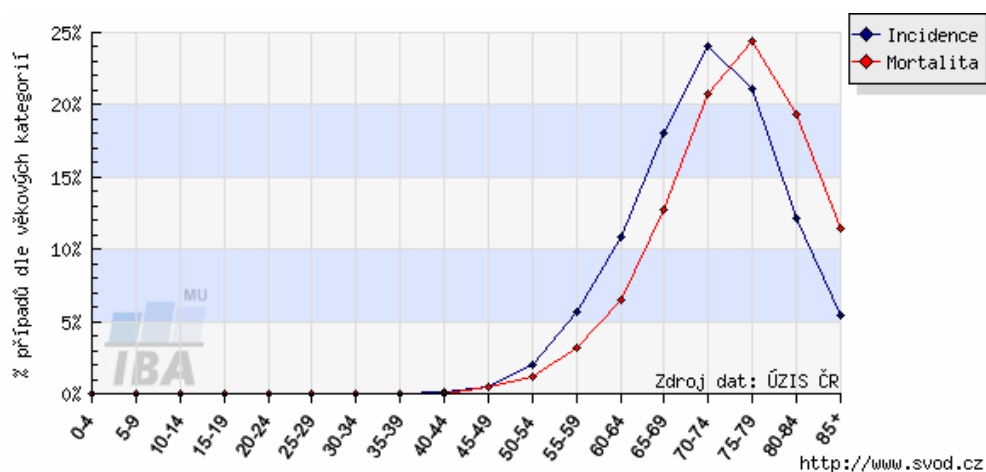
## 4 Rizikové faktory

Existuje celá řada faktorů zevního i vnitřního prostředí, které se dávají do souvislosti se vznikem a progresí karcinomu prostaty. Mezi 3 hlavní rizikové faktory vzniku karcinomu prostaty patří : věk, rasa a rodinná anamnéza.

### 4.1 Věk

Věk je rizikovým faktorem mnoha onemocnění. U karcinomu prostaty je vysoký věk považován za nejvýznamnější rizikový faktor. Do 50 let je jeho výskyt vzácný. Vědci odhadují, že mezi fází iniciace vzniku karcinomu prostaty a jeho klinickým projevem (vzestup PSA, palpační detekovatelnost) uplyne 10-12 let ( u Afroameričanů a mužů s rodinnou anamnézou tohoto onemocnění i kratší doba).

Graf 6: věková struktura populace pacientů za období 1977-2005 (21)



Z tohoto grafu vyplývá, že výskyt a úmrtnost na karcinom prostaty roste s věkem a vrcholu dosahují kolem 75. roku života.

## 4.2 Rasa

Afroameričané mají vyšší genetickou náchylnost, která je reprezentovaná komplexem genetických faktorů, které vytvářejí příznivější uplatnění pro vznik karcinomu prostaty. Hormony uplatňují svůj efekt prostřednictvím specifických proteinů (receptorů) a bylo prokázáno, že opakující se část receptoru „CAG“ vytváří nejdelší úseky u Asiatů, středně dlouhé u osob bílé pleti a nejkratší u Afroameričanů. Důsledkem je nejenom vyšší výskyt karcinomu prostaty, ale i jeho agresivnější povaha. Dalším prokázaným faktorem u Afroameričanů je snížená expozice k vitamínu D, který působí protektivně vůči karcinomu.

## 4.3 Rodinná anamnéza

10-15% případů karcinomu prostaty má genetickou komponentu. Familiární výskyt zvyšuje 3krát riziko při jednom postiženém, 5krát a 11krát u dvou a více postižených (1).

Jestliže se karcinom prostaty vyskytne u 3 členů rodiny (jako otec a dva bratři) nebo se onemocnění vyskytne ve 3 generacích rodiny, nebo jestliže u dvou příbuzných vznikl ve věku mladším 55 let, potom hovoříme o hereditární formě karcinomu prostaty, u kterého riziko vzniku stoupá z původních 16% až na 50% (19). Hereditární závislost je autosomálně dominantní, nejčastěji spojená s del(10)(q24) a rozvojem karcinomu prostaty v nižších věkových skupinách. U více než 40% mužů je vznik tohoto onemocnění spojen se zárodečnými mutacemi, které vedou k mutacím tumor supresorových genů (PTEN, MXI 1, TrKA, p53 a dalších) (1).

Asi 25% mužů s karcinomem prostaty má rodinnou anamnézu tohoto onemocnění, ale pouze 9% má hereditární KP. U mužů s rodinnou anamnézou KP se doporučuje začít se sledováním již ve 40 letech (19).

#### **4.4 Potencionálně rizikové faktory**

Vedle definovaných rizikových faktorů existuje řada faktorů potencionálně rizikových o kterých víme nebo předpokládáme, že výskyt karcinomu prostaty mohou ovlivňovat.

Ze zevních vlivů se uplatňují dietní návyky a výživa, v kancerogenezi karcinomu prostaty předpokládáme jejich vliv mezi 30-40%. Tím jsou také vysvětlovány velké regionální rozdíly ve výskytu tohoto nádoru. Asie a Japonsko jsou oblasti s převahou rostlinné stravy, která může hrát významnou roli v prevenci kancerogeneze, ale také ve výskytu jiných chorob (kardiovaskulárních, osteoporózy). Naopak negativní vliv má tzv.západní styl života, kde ve stravě převládají živočišné tuky, bílkoviny, cholesterol a cukry. Přepálené tuky obsahují benzopyreny, které patří mezi kancerogeny (13).

Je známo, že muži žijící v Asii, kteří mají normálně velmi nízké riziko vzniku KP, pokud migrují do USA a žijí zde dostatečně dlouho, incidence KP se u nich vyrovnává (19).

Také nedostatek vitamínu D, který má antitumorózní vlastnosti, zvyšuje riziko karcinomu prostaty (13).

Další zásadní rizikové faktory nejsou známy, ale uvažuje se o vlivu obezity, sexuálně přenosných nemocí, aktivním sexuálním životě v rané adolescenci, konzumaci mléčných nápojů, vazektomii a virových infekcích.

Vztah mezi obezitou a karcinomem prostaty není plně vysvětlen. Různé studie přinesly rozporuplné výsledky. U některých působil zvýšený BMI jako protektivní faktor pro pozdější rozvoj karcinomu prostaty, u jiných vedl ke zvýšenému riziku. Vyšší BMI má souvislost s rizikem biochemického relapsu po radikální prostatektomii. Muži s vyšším BMI mají v době radikální prostatektomie pokročilejší stádium onemocnění a vyšší grade než muži s normálním BMI. Silnější spojitost než mezi obezitou a rizikem vzniku karcinomu prostaty je pozorována mezi obezitou a rizikem úmrtí na karcinom prostaty. Ukazuje tak na spojitost obezity spíše s progresí než iniciací nádorového bujení (14).

## 5 Diagnostika karcinomu prostaty

Při podezření na karcinom prostaty je třeba zjistit, jedná-li se skutečně o toto onemocnění. Pokud se podezření potvrdí, je třeba stanovit charakter a rozsah karcinomu.

### 5.1 Diagnostické postupy

- anamnéza a klinické fyzikální vyšetření
- vyšetření per rectum - u malých karcinomů není průkazné, u pokročilých hodnotíme rozsah postižení podle změn konzistence žlázy. Prostata bývá zvětšená, hrbolatá, tvrdá, asymetrická, někdy špatně ohraničená proti okolí. Rektální sliznice je proti prostatě nepohyblivá při infiltraci střeva nádorem. Palpace je většinou nebolestivá. Nehmatné jsou karcinomy vycházející z anterolaterálních částí periferní zóny prostaty.

- stanovení PSA. Laboratorně také v krvi stanovujeme hladinu celkové alkalické fosfatázy (ALP) a kostních izoenzymů alkalické fosfatázy, které nás mohou informovat o pokročilosti kostních metastáz.

- transabdominální ultrasonografie hodnotící stav nitrobřišních a pánevních orgánů.

- transrektální ultrasonografie (TRUS) při použití transrektální sondy 7,5 MHz – umožňuje posoudit strukturu žlázy, její demarkaci od okolních struktur a stav semenných váčků. Může identifikovat dokonce i malá nehmatná ložiska karcinomu uvnitř laloků jako hypoechogenní léze (60%). Menší část karcinomů je izoechogenní nebo hyperechogenní (40%). Dále umožňuje cílený odběr tkáně k histopatologickému vyšetření.

- transrektální magnetická rezonance - poskytuje kvalitní diagnostiku intraprostatických karcinomů

- biopsie prostaty je nezbytná ke stanovení diagnózy - nejčastěji používanou metodou je transrektální punkční biopsie automatickou bioptickou pistolí za sonografické kontroly. Možná je také transperineální cesta TRU-CUT jehlou. Vzorek tkáně z prostaty odebíráme z podezřelého nálezu při vyšetření

per rectum nebo častěji ze suspektní léze při transrektálním sonografickém vyšetření. U nemocných, kde suspektní morfologický nález chybí a mají zvýšené hodnoty PSA, volíme úhlovou vějířovou biopsii (sextant biopsii), kdy odebíráme 6 vzorků z obou laloků prostaty a semenných váčků. Pro zvýšení výtěžnosti bývá přidán i odběr z tranzitorní zóny prostaty. Výtěžnost, ale i cenu a množství nežádoucích komplikací, přináší multiplikovaná biopsie s odběrem minimálně 18 vzorků. V případě, že je výsledek mikroskopického vyšetření negativní a vyšší hodnota PSA přetrvává, bioptické vyšetření i několikrát opakujeme. Teprve u mikroskopicky potvrzeného karcinomu prostaty můžeme zahájit léčbu. Spíše výjimečně se používá transrektální aspirační odběr tkáně pro cytologické vyšetření.

- rentgen, případně CT plic a scintigrafie skeletu k vyloučení vzdálených metastáz. Scintigrafie skeletu může na generalizaci upozornit o řadu měsíců dříve než rentgenové snímky.

- CT mozku pouze v případě klinického podezření na mozkové metastázy

- CT malé pánve před plánováním radiační léčby

Uvedená vyšetření směřují ke stanovení stádia karcinomu prostaty. Určí, zda se jedná o lokalizovaný karcinom, omezený jen na samotnou prostatu, nebo o karcinom pokročilý, generalizovaný, s metastázami.

## 5.2 PSA

Charakteristickým znakem lumenálních buněk prostaty je produkce prostatického specifického antigenu, který je imunohistochemickým markrem. PSA (prostatický specifický antigen) a fPSA (volná frakce PSA) usnadňují stanovení diagnózy, stádia a monitorování nemocných s karcinomem prostaty. PSA diagnostika vede k tomu, že jsou nádory diagnostikovány v časných stádiích, kdy jsou lokalizovány jen v prostatě. V této fázi jsou málo objemné, mají příznivější biologické charakteristiky a větší naději na vyléčení (9). Měření PSA



umožňuje sledovat dynamiku změn markeru po radikální prostatektomii, kdy zvýšení hodnot v oblasti referenčního rozmezí znamená progresi maligního procesu či zbytkové onemocnění. Monitorování hladin má rovněž význam při léčbě radioterapií či hormonoterapií. Pokles hodnot PSA po úspěšné hormonoterapii je v korelaci s délkou přežití.

PSA je glykoprotein o molekulové hmotnosti 34 kDa, složený z 237 aminokyselin, který je primárně produkován epiteliálními buňkami prostatických acinů a ductů. PSA je proteolytický enzym, který patří do skupiny kalikreinů. Katalyzuje hydrolýzu peptidových vazeb v místě tyrozinu a leucinu. V seminární plazmě se nachází v pěti formách. Dvě z nich, nezkrácené délky, jsou plně aktivní, další tři jsou zkráceny a mají pouze omezenou enzymovou aktivitu. Pouze malé množství PSA přechází do tělních tekutin. V séru je PSA inaktivován vazbou na alfa 1-antichymotrypsin a méně na alfa 2-makroglobulin (vázaný PSA). PSA se v séru vyskytuje i ve volné podobě - nevázaný na bílkoviny. Většinou je poměr volného PSA vázanému 1:4, ale tento poměr se mění v závislosti na patologických změnách prostaty. V seminární plazmě tvoří PSA asi 10% všech proteinů, tedy asi 1-2 mg/l. Poločas PSA je asi 2 dny, volný PSA má poločas řádově minuty (2). Androgeny zvyšují expresi PSA ve tkáni prostaty.

PSA je specifický pro tkáň, ne nádor. Podle současných výzkumů je PSA produkován i některými periuretrálními žlázami a některými typy nádorů prsu, ale pro klinické využití můžeme PSA považovat za produkt specifický pro prostatickou tkáň. Vzhledem k tomu, že PSA je produkován zdravou i nádorovou tkání, může být jeho hladina ovlivněna jinými faktory než pouze karcinomem prostaty. Koncentrace PSA v séru je ovlivněna procesy, které porušují bariéru bránící volnému přechodu PSA z ductálních luminů do séra – poškozují buněčné stěny.

Z diagnostického hlediska je velmi podstatné jeho zvýšení při onemocnění karcinomem prostaty, kdy je tento antigen ve zvýšené míře syntetizován jeho buňkami. Předpokládá se, že zvýšení hladiny PSA v séru je způsobeno nejen zvýšením jeho produkce, ale i vzrůstem jeho difuze do tělních tekutin z místa syntézy. Produkce PSA provází z benigních onemocnění hyperplázii prostaty,

akutní či chronickou prostatitidu. Sérový PSA vzrůstá nad diskriminační hranici po ejakulaci, po vyšetření per rektum či po transrektálním ultrazvukovém vyšetření, podobně i po mechanickém podráždění. Výraznější a déle trvající zvýšení PSA (až do 20 dní) můžeme pozorovat po biopsii prostaty nebo po transuretrální resekci. Naopak farmaky, která ovlivňují aktivitu 5- $\alpha$ -reduktázy navodíme uměle snížení hladin PSA až o 50%, hladina volného PSA se nemění (13).

Při teplotě -20°C je možno sérum na stanovení PSA dlouhodobě skladovat bez ovlivnění pozdějšího výsledku. Při skladování za teploty 4°C klesá koncentrace PSA během 20 dní o 20% a při pokojové teplotě 21°C dokonce o 40% (5).

Ke stanovení sérové hladiny PSA existuje množství různých metod. Různé metody mají rozdílné referenční hodnoty, proto je nutné, aby informace o nich lékař sledoval a výsledky správně interpretoval.

V séru dospělých zdravých mužů se koncentrace PSA pohybuje v závislosti na věku od hodnot 2,5  $\mu\text{g/l}$  (muži do 50 let) do 6,5  $\mu\text{g/l}$  (nejstarší věková skupina). Obvyklá koncentrace je udávána do 4  $\mu\text{g/l}$  (ng/ml). Podezřelé hodnoty jsou mezi 4,0-8,0  $\mu\text{g/l}$ , pacient by měl absolvovat punkční biopsii prostaty pod sonografickou kontrolou, pravděpodobný nálezní karcinomu představují hodnoty nad 8,0  $\mu\text{g/l}$ . Určitou výjimku představuje nízké PSA u špatně diferencovaného karcinomu prostaty. Stanovení horní hranice tzv. normální hodnoty PSA slouží k tomu, aby mohli být určeni muži, u nichž je karcinom prostaty méně pravděpodobný a muži, u nichž je třeba dále po případném karcinomu pátrat (6).

Tab. 1: Předpověď rizika pro CaP podle hodnoty PSA (13)

PSA [ng/ml]	pozitivní prediktivní hodnota pro CaP
0 - 1	2,8 - 5 %
1 - 2,5	10,5 - 14 %
2,5 - 4	22 - 30 %
4 - 10	41 %
>10	69 %

Pro stanovení diagnózy má význam především stanovení poměru volného a vázaného PSA, které pomůže odlišení benigní hyperplazie prostaty od karcinomu. V séru pacientů s hyperplazií je obvykle poměr volného ku celkovému PSA vyšší než 15%. Naopak u pacientů s karcinomem je poměr výrazně nižší. Možnost rozlišení těchto dvou stavů může snížit počty biopsií pro potvrzení typu nemoci. PSA je vhodný pro stanovení stadia nemoci. Zvýšené hodnoty se objevují u 95% metastatických nádorů a u 82% stádií III a IV. Při hodnotách nižších než 20 ug/l není metastazování do kostí pravděpodobné.

Vysoké hladiny PSA a rychlý nárůst hodnot PSA naopak vznik kostních metastáz signalizuje. V době stanovení diagnózy karcinomu prostaty jsou signifikantní faktory pro přítomnost metastáz hodnoty PSA > 20 ng/ml a ALP >90 U/l (10).

Nevýhodou stanovení PSA je jeho nízká specifita (asi 40%), která vede k tomu, že např. mezi 100 muži s pozitivním PSA je jenom 40, kteří skutečně karcinom prostaty mají (9).

### 5.3 Odvozené parametry PSA

Snahy o zlepšení senzitivity a specificity vyústily v hodnocení hladin PSA v různých souvislostech. Řadíme sem věkově specifický PSA, poměr volného a celkového PSA (f/t PSA), PSA denzitu (PSAD) a PSA velocitu (PSAV).

### 5.3.1. Poměr volného a celkového PSA (F/t PSA)

U karcinomu prostaty se zvyšuje podíl volné frakce PSA. Měření volné frakce PSA je výhodné k odlišení mezi karcinomem prostaty a BHP při nízkých a středně zvýšených hodnotách PSA. Při zmíněném postupu se předpokládá zvýšení specifity tohoto testu. Využití poměru f/t je závislé na objemu prostaty (2).

### 5.3.2. Věkově specifický PSA

Několik studií se zabývalo souvislostí mezi věkem, produkcí PSA a objemem prostaty. Zjistilo se, že existuje přímá souvislost mezi sérovou hladinou PSA a věkem pacienta. Ve snaze zvýšit senzitivitu vyšetření PSA se stanovily referenční meze pro jednotlivé věkové skupiny. Aplikace věkově specifického PSA do klinické praxe je sporná (2).

Tab .2: Závislost PSA na věku (13).

Věk (roky)	Běloši	Afroameričané	Asiaté
40-49	0,0-2,5	0,0-2,0	0,0-2,0
50-59	0,0-3,5	0,0-4,0	0,0-3,0
60-69	0,0-4,5	0,0-4,5	0,0-4,0
70-79	0,0-6,5	0,0-5,5	0,0-5,0

### 5.3.3. Denzita PSA (PSAD)

PSAD je definována jako celková hodnota PSA k objemu prostaty zjištěnému při TRUS. Nižší denzita svědčí spíše pro benigní hyperplázii prostaty, vyšší pro možnost karcinomu prostaty. Ve snaze zlepšit specifitu diagnostické metody se v poslední době soustředí pozornost na výpočet PSA denzity pouze tranzitorní zóny (PSAT). BHP se méně často objevuje v periferní a centrální zóně, proto se předpokládá, že jsou tyto oblasti méně významné a signifikantní zdroje PSA (2).

### 5.3.4. PSA velocita (PSAV)

PSA velocita kalkuluje se změnou celkového PSA v časovém horizontu. Optimální výpočet vyžaduje tři po sobě následující měření PSA (PSA1, PSA2, PSA3) během úseku 1,5 až 2 let.

$$PSAV = \frac{PSA_2 - PSA_1}{t_1} + \frac{PSA_3 - PSA_2}{t_2}$$

( $t_1$  – interval mezi 1. a 2. měřením,  $t_2$  – interval mezi 2. a 3. měřením)

Zachycuje tedy dynamiku změn PSA. PSAV 0,75 ng/ml/rok a vyšší vede k diagnostice karcinomu prostaty se 72% senzitivitou a 90% specificitou. Stanovení PSAV má největší význam u pacientů s normálním, či s postupně stoupajícím PSA. Rovněž se PSAV může využít u pacientů s hodnotou PSA vyšší než 4 ng/ml, u nichž nebyl detekován karcinom předchozích TRUS biopsiích (2).

### 5.3.5. Zdvojovací čas PSA (PSADT)

Po lokální léčbě karcinomu prostaty (radikální prostatektomie, aktinoterapie) je zdvojovací čas PSA doba, za kterou se hodnota PSA zdvojnásobí. Je významným pomocníkem zejména při monitorování recidivy karcinomu prostaty po definitivní léčbě. Patel a spol. prokázali, že vzestup PSA a PSADT je vhodnější pro odhad rizika klinické recidivy karcinomu než předoperační PSA, GS a patologický staging. PSADT < 6 měsíců značí generalizaci onemocnění, zatímco PSADT > 6 měsíců svědčí spíše pro lokální recidivu (2).

## 5.4 RT-polymerázová řetězová reakce (RT-PCR) PSA

Metoda RT-PCR PSA představuje rychlou a citlivou metodu, sloužící ke zjištění generalizace prostatického karcinomu na základě identifikace jediné buňky produkující PSA v množství jiných buněk. Tato metoda používá reverzní

transkriptázu k vytvoření kopií DNA ze všech mRNA transkriptů, následnou PCR amplifikací tkáňově specifického genu pro PSA. Protože všechny buňky obsahují genomickou DNA pro PSA, amplifikací pouze m RNA transkriptů dochází k identifikaci buněk skutečně produkujících PSA. Několik na sobě nezávislých studií prokázalo, že výsledky vyšetření séra pomocí RT-PCR PSA u pacientů s benigní hyperplazií prostaty jsou negativní, zatímco u pacientů s generalizovaným onemocněním jsou výsledky pozitivní.

### **5.5 Prostatický specifický membránový antigen (PMSA)**

PMSA byl popsán v roce 1987 Horoszewitzem a spol. Je to transmembránový glykoprotein o molekulové hmotnosti 100 000 kDa, s extracelulárními doménami. Jeho funkce není zcela známá. Byl studován jako diagnostický a prognostický marker u karcinomu prostaty. PMSA bohužel není specifický jen pro prostatické buňky. Jeho průkaz je možný i ve tkáních tlustého střeva, mozku, slinných žláz, svalů a v renálních tubulech. V klinické praxi se k průkazu PMSA používá ProstaScint sken, který využívá imunoscintigrafický princip. Jeho senzitivita je 75% a specifická 66%.

Budou však zapotřebí další klinické studie k hlubšímu poznání významu těchto parametrů v diagnostice karcinomu prostaty.

### **5.6 Nové markery**

PSA je a zřejmě v nejbližší budoucnosti i zůstane v běžné klinické praxi nejrozšířenějším markerem karcinomu prostaty, lze však očekávat prosazování dalších markerů. Mezi nové slibné markery můžeme zařadit labeling index Ki-67, který je exprimován ve všech fázích buněčného cyklu kromě G0 a je markerem buněčné proliferace. Podle několika autorů Ki-67 koreluje s GS a s vyšším indexem proliferace se významně zhoršuje prognóza a vzrůstá pravděpodobnost recidivy onemocnění (2). Ve vztahu ke karcinomu prostaty je intenzivně studován tumor supresorový gen p53 (11). Ten hraje důležitou roli

v řízení buněčného cyklu během buněčného stresu a poškození DNA. Zvýšený imunohistochemický průkaz p53 je spojován s vyšším GS a s nižším intervalem přežívání u mužů s karcinomem prostaty. Bubendorf a spol. studovali p53 ve vzorcích tkáně prostaty získaných při TRUS punkci a zjistili, že jeho zvýšený výskyt může být cenným faktorem při predikci nádorové agresivity i prognózy (2). Existují také snahy o využití lidského glandulárního kalikrainu 2 (dále hK2) k odlišení pacientů s benigní hyperplazií a karcinomem prostaty. Glandulární kalikrain 2 je proteáza s vysokými hladinami zjišťovanými v prostatě. Becker a spol. porovnali sérové hladiny celkového a volného PSA s hladinami hK2. Všichni zdraví muži měli hladinu hK2 pod detekovatelnou hodnotou. Koncentrace hK2 byly při srovnání s hodnotami u benigní hyperplazie prostaty signifikantně vyšší u mužů s klinicky lokalizovaným karcinomem. Mnohem vyšší hodnoty zjistili u mužů s pokročilým tumorem oproti mužům s lokalizovaným onemocněním.

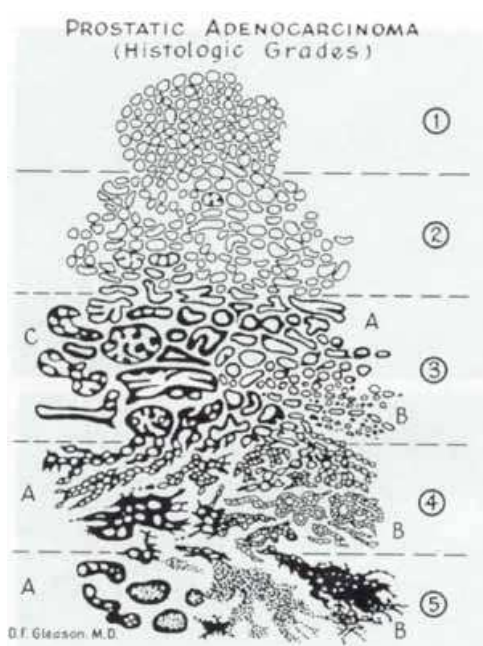
S příchodem genomiky a proteomiky vysvitla naděje odhalení biomarkerů s vyšší specifitou ke karcinomu prostaty. Do klinické praxe se zatím dostaly průkaz autoprotiilátek ze séra mužů s karcinomem prostaty, detekce nukleových kyselin z moče (DD-3 vyráběné pod označením PCA-3) a proteomické testy zaměřené na strukturální jaderné proteiny (EPCA-2, nukleární protein vyskytující se u karcinomu prostaty). EPCA-2 se stanovuje ze séra, má 92% specifitu a umožňuje odlišit nádory ohraničené na prostatu od pokročilých (9).

## 6 Léčba karcinomu prostaty

### 6.1 Gleasonův systém

Volba léčebného postupu závisí na rozsahu onemocnění (staging), histopatologickém stupni (grading), Gleasonově skóre a Gleasonově gradu, hladině PSA a přítomnosti či absenci příznaků.

*Gleasonův grading (schéma pěti stupňů)*



Gleasonův systém diferencuje nádory do 5 kategorií podle architektonického uspořádání nádoru. Je to klasifikace nádoru vzhledem k tomu, má-li nádor mírnou biologickou povahu nebo je agresivnější. Protože karcinom prostaty tvoří různé typy diferencovaných formací, používáme Gleasonovo skóre, tedy součet dvou nejvýznamnějších stupňů diferenciace.

*Zdroj: (2)*

*Tab. 3: Histopatologický grading (2)*

Grade	Stupeň diferenciace	Gleasonovo skóre
G1	dobře diferencovaný	2 - 4
G2	středně diferencovaný	5 - 6
G3	málo diferencovaný	7 - 10

$GS \geq 7$  je považováno za rizikové a je spojováno se špatnou prognózou. Gleasonův grading je u karcinomu prostaty indikátorem růstu a progresu nádoru.



Zásadně se liší léčba lokalizovaného karcinomu ohraničeného na prostatu a karcinomu pokročilého, tedy s místním prorůstáním do okolí prostaty nebo generalizovaného nádoru s hematogenní či lymfogenní propagací.

Po určení stádia karcinomu prostaty seznamuje urolog pacienta s výsledky vyšetření a návrhem léčebných možností.

## **6.2 Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty**

### **6.2.1. Radikální prostatektomie**

Radikální prostatektomie spočívá v odstranění celé žlázy s pouzdrem a semennými vajíčky a následné anastomóze močového měchýře se zadní močovou trubicí. Tato operace bývá prováděna u lokalizovaného karcinomu prostaty s dobrou šancí na vyléčení. Nemocní s lokalizovaným nádorem, ale s vyšším stupněm malignity (Gleasonovo skóre 8-10) by měli mít před radikální operací laparoskopickou pánevní lymfadenektomii, která u jedné třetiny těchto postižených prokáže mikroskopické postižení uzlin a další operační řešení vyloučí. Radikální prostatektomii lze provést z přístupu přes stěnu břišní či přes hráz. Je to technicky velmi náročná operace, mezi jejíž komplikace patří píštěle, inkontinence a impotence.

Zlepšení kvality přinesly nervy šetřící radikální prostatektomie (snižující riziko erektilní dysfunkce) a nejnověji laparoskopická i robotem asistovaná laparoskopická RaPe minimalizující ztrátu krve a morbiditu.

Pacient může být propuštěn do domácí péče za jeden až tři týdny po operaci. Močová cévka se obvykle odstraňuje po dvou až třech týdnech po operaci. Po odstranění cévky se většinou objeví větší nebo menší nekontrolovatelný únik moči, který je většinou jen krátkodobý a nejpozději do několika měsíců vymizí.

Po operaci je pacient prakticky trvale sledován zpočátku po třech měsících, postupně se intervaly prodlužují na šest měsíců. Nejdůležitějším kontrolním testem je stanovení hladiny PSA a vyšetření per rectum. Muž, kterému byla prostata při radikální prostatektomii úplně odstraněna, by měl mít prakticky

nulovou hodnotu PSA v krvi. Při sledování PSADT jsou akceptovatelné hodnoty kolem 0,2 ng/ml. Pooperační vzestup PSA se zdvojením po 18 měsících a déle ukazuje na nádor málo aktivní, zatímco zdvojení do 6 měsíců je nepříznivým signálem recidivy. U těchto pacientů je na místě časná adjuvantní léčba (13).

### **6.2.2. Aktinoterapie**

Konzervativní alternativou radikální operační léčby lokalizovaného karcinomu prostaty je aktinoterapie. Je volbou u starších rizikových pacientů. Při desetiletém sledování má aktinoterapie srovnatelné výsledky s radikální prostatektomií. V delším sledování má pak jednoznačně lepší výsledky radiační léčba. Při aktinoterapii se používají vysokoenergetické zdroje (lineární akcelerátor, betatron, protonové zářiče) k dosažení účinné dávky 60-70 Gy, zčásti cílené na spádové uzliny. Při dobrém zabezpečení polohy pacienta se dosáhne potřebné vysoké dávky záření, cílené přesně jen na prostatu, s minimálním poškozením sousedních orgánů. Časné komplikace zevní aktinoterapie jako průjem, bolesti konečníku a bolestivé stahy močového měchýře mají většinou přechodný charakter. Pozdními komplikacemi jsou dlouhodobé průjmy, krvácení do moči a erektilní impotence.

Zpřesnění cílového objemu s omezením toxicity pro okolní tkáň dosáhne trojrozměrná konformní radioterapie 3D-CRT. Technicky ještě přesnější je IMRT (radioterapie s modulovanou intenzitou), která navíc umožňuje regulovat intenzitu ozáření na jednotlivé tkáň. Dávka na žlázu bez zvýšení toxicity pak dosáhne až 82 Gy. Léčebné výsledky měřené hladinou PSA jsou příznivější u 3D-CRT ve srovnání s konvenční radioterapií. U nádorů lokálně pokročilých jsou lepší výsledky konvenční technikou (13).

Jinou formou terapie zářením je intersticiální brachyterapie. Spočívá v implantaci radioaktivních zrn (radioizotop  $^{125}\text{I}$ , palladia  $^{103}\text{Pd}$  nebo zlata  $^{198}\text{Au}$ ) do prostaty za sonografické kontroly. Aplikace může být trvalá (intersticiální brachyterapie) nebo dočasná v rámci režimu se zevním zářením. Intersticiální brachyterapie není v ČR dostupná, režimy s dočasným zářením jsou na několika pracovištích aplikována. Za ideálního kandidáta pro tuto léčbu

můžeme považovat muže s karcinomem prostaty lokalizovaným na prostatickou žlázu, v počátečním stadiu onemocnění (T1-T2a), s dobře diferencovaným nádorem (Gleason skóre 2-6) a PSA<10 ng/ml. U brachyterapie jsou zmiňovány značné vedlejší účinky jako u radioterapie klasické. Problémem zůstává optimální rozložení zrn ve žláze, což stávající techniky na potřebné úrovni neumožňují. Zrna se mohou po proniknutí do cévních splavů dostat do vzdálených míst (plicní parenchym). Výskyt píštělí mezi okolními tkáněmi se podle zahraničních prací pohybují kolem 10% (13).

V poslední době se objevila metoda spočívající v dočasném zavedení radioaktivního materiálu (Iridium-192) do prostaty, který v prostatě nezůstává, ale po určité době působení zase odstraněn. Na hodnocení výsledků této léčby je zatím příliš brzy (19).

Výsledky několika randomizovaných klinických studií prokázaly zvýšení podílu přežívajících, prodloužení doby přežívání specifické pro karcinom prostaty, nebo obojí v případě kombinace antiandrogenní terapie se zevní radioterapií v porovnání se samostatnou radioterapií při léčbě prognosticky nepříznivě lokalizovaného nebo lokálně pokročilého karcinomu prostaty. Proto u mužů s tímto stadiem onemocnění se standardem péče stala radioterapie spojená s antiandrogenní terapií. Další poznatky však poukazují na zvýšené ohrožení smrtícími i nesmrtícími kardiovaskulárními příhodami u mužů vysokého věku ve vztahu s antiandrogenní léčbou (18).

### **6.2.3. Kryodestrukce**

Zcela výjimečně je u rizikových pacientů indikována kryodestrukce karcinomu pomocí 3mm tenkých kryosond zaváděných do ložiska karcinomu v prostatě za sonografické kontroly transperineální cestou. Postup kryace tekutým dusíkem je kontrolován jak sonograficky, tak za použití dopplerovské kontroly krevního průtoku ložiskem. Metoda vyžaduje dlouhodobé sledování výsledků léčby a velkou neznámou zde zůstává, zda je tato metoda schopna skutečně trvale karcinom prostaty vyléčit. Nejčastější dnešní indikací je selhání radioterapie, kdy předpokládáme, že nádor je stále lokalizovaný na prostatickou žlázu. Použití této

metody však stále nemůžeme považovat za vhodné k použití v rutinní klinické praxi (19).

#### **6.2.4 Aktivní sledování**

Další možností v léčbě lokalizovaného karcinomu je aktivní sledování (aktive surveillance-AS). Je to nová strategie, která znamená odložení aktivní léčby do okamžiku progresu. AS je v současné době realitou u nízkorizikového lokalizovaného karcinomu prostaty, neboť byla prokázána existence tzv. léčebného okna, které znamená, že odložení intervenční léčby nemá vliv na přežívání nemocných. Tento přístup je použitelný i u pacientů ve vyšším věku anebo s jinými závažnými chorobami, kdy lze očekávat, že karcinom prostaty dostane „šanci“ se uplatnit. AS vyžaduje velkou důvěru nemocného ve svého ošetřujícího lékaře a určitou psychickou odolnost (9). U této metody je problémem, že ne vždy jsme schopni progresi nádoru zachytit, a tak můžeme optimální čas na vyléčení pacienta jednoduše promeškat.

Z výsledků randomizované klinické studie provedené ve Skandinávii Bill-Axelssonem a spolupracovníky však vyplývá, že pacienti s klinicky zjištěným karcinomem prostaty v časném stádiu zařazení do skupiny léčené radikální prostatektomií dosahovali mnohem lepšího přežití než pacienti randomizovaní k vyčkávací strategii založené na pečlivém sledování. Toto prodloužení doby přežívání po prostatektomii se týkalo převážně mužů ve věku do 65 let (17).

Aktivní sledování je třeba odlišit od klasického pozorného sledování (watchful waiting), kdy u nemocného, který není schopen podstoupit aktivní léčbu, se provádí pouze sledování a nemocný dostává symptomatickou, paliativní léčbu (9).

Zhruba do konce 20. století byly všechny lokalizované nádory bez rozdílu léčeny aktivně. Zjistilo se však, že 30% mužů má po 5 letech a 50% mužů po 10 letech biochemickou recidivu. Velmi znepokojujícím bylo i zjištění, že více než 50% nemocných má indolentní karcinom prostaty, který aktivní léčbu

nepotřebuje. Nyní se postupuje racionálněji, více se zvažují biologické vlastnosti nádoru, efektivita léčby a celkový stav a věk pacienta.

### **6.3 Léčba pokročilého hormonálně dependentního CaP**

Léčba pokročilých hormonálně dependentních karcinomů prostaty je založena na androgenní ablacii. Strategie antiandrogenní terapie zahrnuje odstranění zdroje androgenní produkce, supresi hypofyzárního gonadotropinu, inhibici androgenní syntézy a inhibici androgenního účinku v prostatické tkáni. Zablokování androgenních signálů navozuje apoptózu androgen dependentních buněk.

Vliv kastrace na diseminované onemocnění popsali Huggins a Hodges ve 40 letech minulého století. Jejich objev znamenal začátek hormonální léčby a byl oceněn Nobelovou cenou (13).

Androgenní blokáda má paliativní charakter a jen dočasný efekt. Její účinnost se pohybuje kolem 12-18 měsíců, se střední dobou přežití od zahájení hormonální terapie 2-3 roky. V tomto stádiu je karcinom prostaty označován jako hormon-rezistentní, je neodvratitelně smrtelný a léčba se soustřeďuje na limitované prodloužení života a symptomatologickou léčbu (9).

Volba léčby závisí na řadě okolností, mezi které patří preference nemocného, dostupnost a finanční náročnost jednotlivých léčebných způsobů, které se mohou poměrně výrazně odlišovat v mnoha zemích a regionech. Jednotlivé léčebné postupy jsou navíc zatíženy řadou nežádoucích účinků, proto je nezbytná jejich exaktní znalost. Zkušený urolog pak, po důkladném prodiskutování celé problematiky s nemocným, může vybrat nejvhodnější způsob léčby na individuální bázi (12).

Hormonální suprese navodíme chirurgicky (orchiektomie) nebo farmakologicky podáním LHRH analog, LHRH antagonistů, antiandrogenů nebo estrogenů.

### **6.3.1. Bilaterální orchiektomie**

Bilaterální orchiektomie zabezpečuje rychlou eliminaci cirkulujícího androgenu – testosteronu. Po odnětí obou varlat klesají hodnoty testosteronu během 3 hodin trvale ke kastročním hodnotám. Její nevýhodou je určité psychické trauma, trvale snížené libido a většinou erektilní impotence. Z psychologického hlediska je výhodnější subkapsulární orchiektomie. Pro nemocné ohrožené kardiovaskulárními komplikacemi je orchiektomie nejbezpečnější antiandrogenní léčbou.

### **6.3.2. Medikamentózní kastrace**

Doba působení hormonální léčby je ovlivněna poměrem množství hormonálně dependentních a independentních buněk v každém nádoru, a tím, jak rychle nádor roste.

LHRH agonisté zajišťují supresi hypofyzárního gonadotropinu (luteinizačního hormonu). Podání LHRH analog navodí reverzibilní medikamentózní kastraci. Zpočátku stimulují výdej LH a hladina testosteronu se zvyšuje 1,4-1,7krát. Poté proběhne down-regulace přes LHRH receptory v hypofýze a hladina testosteronu klesá během jednoho měsíce na kastroční hodnoty. Prvotní vzestup hladiny testosteronu se projevuje asi u 10-15% nemocných zhoršením kostních bolestí z metastáz a zhoršením mikčních příznaků. Jeho účinky můžeme omezit podáním antiandrogenů v prvních několika týdnech. Výhodou podání LHRH agonistů je reverzibilita androgenní ablace. Léčba LHRH agonisty je ekvivalentní orchiektomii. K dispozici jsou přípravky : goserelin, leuprorelin, buserelin a triptorelin. Nově byl připraven LHRH analog II.generace – leuprorelin Eligard. Optimální hladina testosteronu navozená LHRH analogy je nižší než 0,7 nmol/l, po vysazení analog se hladina zvolna zvyšuje.

Estrogeny blokují sekreci LHRH prostřednictvím negativní zpětné vazby. Způsobí pokles LH a redukci testosteronu během 10-14 dní. Mají vyšší mortalitu na kardiovaskulární komplikace (IM, CMP, hluboké žilní trombózy, embolie

plicnice). Léčbu provázejí nepříjemné vedlejší účinky jako feminizace s gynecomastií, impotence. Depotní preparáty mají riziko podstatně menší.

Steroidní antiandrogeny (cyproteronacetát) mají dvojitý účinek. Inhibují androgenní syntézu a blokují receptory androgenů v cílové tkáni. Jsou použitelné v monoterapii.

Nesteroidní antiandrogeny (flutaminid, bicalutamid, nilutamid) blokují účinky nadledvinových androgenů kompetitivní inhibicí dihydrotestosteronových receptorových proteinů v prostatické tkáni.

Totální androgenní blokáda využívá suprese androgenů pomocí kombinace antiandrogenů (flutaminid, bicalutamid) s chirurgickou bilaterální orchiektomií nebo medikamentózní (LHRH agonisté) kastrací.

Velmi důležitým momentem v léčbě pokročilých hormonálně dependentních nádorů je správné načasování léčby. Hormon dependentní nádory se totiž po 2-3 letech stávají refrakterní k hormonální léčbě, tato léčba je tedy časově omezená.

Androgenní ablace může obvykle pozastavit progresi endokrinně senzitivního karcinomu prostaty a dosáhnout kastročních hladin testosteronu. Část buněčných klonů karcinomu však pokračuje v proliferaci i při kastročních hodnotách testosteronu. Tyto buňky jsou androgenně independentní, ale mohou zůstat senzitivní na další hormonální manipulace, mezi které patří blokáda adrenálních androgenů, kortikoidy a fenomén vysazení antiandrogenů. Další progresí nádoru vzniká hormonálně neovlivnitelný stav, kdy přichází v úvahu chemoterapie a paliativní léčba (12).

Přes selhání primární hormonální léčby zůstává udržení testikulární androgenní suprese základem strategie v této fázi léčby. Základem péče o tyto nemocné je pokračující androgenní blokáda. U nemocných léčených dříve LHRH analogy s progresí nemoci a nedosahujících kastročních hodnot testosteronu, by měla být zvážena bilaterální orchiektomie. Nemocným, kterým nebyly aplikovány antiandrogeny v rámci primární terapie, by měly být nasazeny.

U nemocných po orchiektomii vede doplnění medikace o antiandrogeny k poklesu PSA v průměru asi na 3-5 měsíců. Nicméně je možno u nemocných, dříve léčených antiandrogeny, se pokusit o navození přechodné remise vysazením antiandrogenu (tzv. antiandrogen withdrawal effect). Pokles PSA o 50% a více je po vysazení antiandrogenů pozorován asi u 30% nemocných s průměrnou délkou trvání odpovědi cca 4 měsíce. Tento fenomén s poklesem PSA byl nejprve pozorován po vysazení flutamidu, když byli nemocní léčeni flutamidem v rámci kombinované androgenní blokády. Podobný efekt byl později dokumentován i u dalších antiandrogenů. Molekulární charakteristiky tohoto syndromu nejsou přesně známy, ale jedna z hypotéz předpokládá, že se může jednat o mutaci genu androgenních receptorů u části buněk karcinomu prostaty, navozenou předchozí androgenní blokádou.

Nemocní s další progresí nemoci po dřívější antiandrogenní terapii a selhání následného vysazení antiandrogenů jsou často léčeni dalšími, tzv. third-line hormonálními manipulacemi (léčba třetí linie). Do této linie patří další antiandrogeny, steroidní hormony (estrogeny, glukokortikoidy) a inhibitory adrenální steroidogeneze (např. ketokonazol). Estrogeny jsou užívány v klinické léčbě karcinomu prostaty mnoho let. Jejich účinek spočívá v supresi hypofyzárních gonadotropinů, což vede ke snížení produkce testosteronu ve varlatech. Estrogeny však mohou mít také přímý cytotoxický efekt na buňky karcinomu prostaty. Nejužívanějším lékem této skupiny je dietylstilbestrol (DES), který je typicky podáván v dávce 1-3 mg/den. Glukokortikoidy jsou v paliativní léčbě karcinomu prostaty používány již dlouhou dobu a při srovnání jejich efektivity s flutamidem nebyly zaznamenány významnější rozdíly v objektivních parametrech, jako je doba progresu a celková doba přežívání. Stran celkové kvality života a zmírnění algické symptomatologie byl v této studii lepší prednison.

Po ketokonazolu (antifungální přípravek) byl u nemocných s progresí nemoci po vysazení androgenů zaznamenán pokles PSA až v 60% a průměrná doba trvání odpovědi se pohybovala kolem 3,5-6 měsíců. Léčba je však spojena s nezanedbatelnou toxicitou a nežádoucími účinky.



Celkově je third-line léčba považována spíše za efektivní pro snížení PSA, ale oddálení progresu a prodloužení přežívání je obvykle vzácné. Nicméně se jedná o významnou paliativní léčbu s možností zmírnění subjektivních obtíží a zlepšení kvality života u části nemocných.

Léčba může být nasazena ihned (včasná léčba) nebo až v době, kdy už nádor působí obtíže (odložená terapie) či může být intermitentní. Dle současných směrnic EAU (European Association of Urology) by odložená léčba mohla být používána a asymptomatických nemocných, kteří si rozhodně přejí vyvarovat se vedlejším účinkům spojených s léčbou, protože androgenní blokáda je paliativní léčbou s nezanedbatelnými nežádoucími účinky, mezi které patří i naprosto zjevný rozvoj osteoporózy, u řady nemocných již po dvanáctiměsíční léčbě. Nemocní, u kterých by bylo rozhodnuto o odložení léčby, by měli zůstat pod přísným klinickým dohledem (12). Symptomatický karcinom je však nutné léčit vždy ihned.

Při hormonální léčbě karcinomu prostaty bylo prokázáno, že pokles PSA o více než 50% vede k delšímu přežití.

### **6.3.3. Chemoterapie**

Chemoterapie byla až donedávna na základě nízké objektivní odpovědi na léčbu považována za neefektivní způsob léčby u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty. Doporučované chemoterapeutické postupy poskytují mnohdy pouze mírnou paliativní a biochemickou odpověď jen u části nemocných, bez značného zlepšení jejich přežívání. Naděje jsou vkládány do nových kombinačních chemoterapeutických režimů s užitím taxanů.

## **6.4 Léčba hormonálně independentního karcinomu prostaty**

Hormonálně independentní CaP znamená kontinuální nárůst PSA i přes kastroční hladiny testosteronu ve dvou až třech po sobě následujících měřeních

s odstupem alespoň dvou týdnů po dosažení kastrčních hladin, zvýšená exprese bcl-2 vede k deregulaci apoptózy a je spojena s progresí karcinomu a přechodem k androgen independentnímu onemocnění.

*Tab. 4: Léčba hormonálně independentního CaP(3)*

<b>Léčba hormonálně independentního CaP</b>	
estramustinfosfát	
mitoxantron + prednizon	
doxorubicin + 5-fluorouracil + mitomicin	
bisfosfonáty	
biologické látky	inhibitory růstových faktorů
	inhibitory tyrozinkinázy
	antagonisté endotelových receptorů
	aktivátory apoptózy
	inhibitory angiogeneze
	analoga somatostatinu

## **6.5 Léčba metastazujícího karcinomu prostaty**

Morbidita spojená s výskytem skeletových komplikací si mnohdy vyžádá další léčbu, která zahrnuje zevní radioterapii, nutnost provedení ortopedicko-chirurgických výkonů na skeletu ohroženého či postiženého patologickými zlomeninami, změnu protinádorové terapie a paliativní analgetickou léčbu. Zevní radioterapie může být aplikována lokálně nebo v případě rozsáhlejšího skeletálního postižení plošně tzv. hemi-body radiation. V paliativních režimech má své místo i systémová aplikace radionuklidů stroncium89, rhenium186 a samarium153. Kromě čistě analgetických režimů se v paliativní léčbě skeletových metastáz užívají bisfosfonáty (12).

Bisfosfonáty se staly nedílnou součástí prevence a léčby. Jsou to syntetická analoga přirozeně se vyskytujících pyrofosfátů, která se v místech aktivní kostní remodelace ochotně vážou s kostní matrix a inhibují osteoklasty zprostředkovanou resorpci. Jejich aplikace je dobře snášena. První podání bývá spojeno s chřipkovými symptomy, další aplikace jsou již zpravidla bezpříznakové

(10). U nemocných s metastatickým postižením skeletu je třeba zahájit léčbu bisfosfonáty dříve, než se objeví bolesti. Nejobávanější komplikací je patologická fraktura, která je spojena s výrazně kratším přežíváním. Bisfosfonáty se obvykle kombinují s vitamínem D a kalcíem.

*Tab. 5: Symptomatická léčba metastazujícího CaP (3)*

<b>Léčba symptomatická</b>	
desobstrukční výkony na prostatě (TURP)	
zajištění derivace horních močových cest	
Léčba bolesti	aplikace radionuklidů
	bisfosfonáty
	analgetické ozáření
	opioidy, anodyna, nesteroidní analgetika
	kortikoidy
korekce anémie	erythropoetin
Psychoterapie	

Nedostatečnost léčebných účinků hormonální terapie a chemoterapie u metastatického karcinomu prostaty a relabujícího karcinomu prostaty po selhání loko-regionální terapie vede ke zkoumání dalších alternativních přístupů k léčbě tohoto závažnému onemocnění. K těmto novým alternativám patří genová terapie. K úspěšné genové terapii je nutné určit vhodný gen, cestu aplikace, ať již celkovou či lokální, a zajistit, aby se gen exprimoval jen v maligních buňkách. Stejně důležitý je rovněž výběr vhodného nosiče, který zajistí bezpečný přenos DNA do cílových buněk. Užití genové terapie v léčbě karcinomu prostaty je zatím omezeno jen na zvířecí experimenty a klinické studie. Z výsledků základního výzkumu je však zřejmý obrovský potenciál skrytý v možnostech ovlivnění genetické informace nádorových buněk genovou manipulací (16). Za dosud nejúčinnější je považován virus obsahující diferický toxin, který narušuje buněčnou proteosyntézu a je velmi silný (jedna molekula je schopna zlikvidovat jednu buňku karcinomu prostaty). Tento vir je navíc nezávislý na procesu

buněčného dělení a pokud najde buňku karcinomu prostaty, prostě ji zlikviduje (19).

Další léčebnou zbraň snad v budoucnu přinese imunoterapie. Asi 70% pacientů s pokročilým karcinomem prostaty má významný pokles počtu lymfocytů a sníženou schopnost vlastní imunitní reakce. Ve snaze podpořit aktivitu imunitního systému byla pozornost vědců zaměřena na látku „granulocyte macrophage colony-stimulating factor“ (GM-CSF), růstový faktor, který stimuluje normální obranný systém organismu. GM-CSF funguje jako růstový faktor T-lymfocytů a byl použit k přípravě vakcíny, která byla experimentálně vyzkoušena na pacientech s předpokládaným časným mikrometastatickým onemocněním po RAPE a výsledky byly povzbudivé a slibné (19). Další snahy vedly vědce k tomu, aby vytvořili léčebný mechanismus více specifický pro karcinom prostaty. Jednou z nich byla snaha vytvořit vakcínu proti antigenu nacházejícím se na povrchu prostatických buněk – prostate membrane-specific antigen (PMSA). I když tato imunoterapie nebude pravděpodobně schopna účinně bojovat s větším objemem nádoru, můžeme očekávat určitý benefit. Se zdokonalováním technologií lze nepochybně očekávat lepší cesty k podpoře aktivní imunity. Pasivní imunita je druhou cestou, jak bojovat s nádorem, a to pomocí protilátek produkovaných B lymfocyty. Byly provedeny úspěšné snahy vytvořit monoklonální protilátky proti PMSA nevyvolávající žádnou alergickou reakci a tyto byly nejprve použity v laboratorních pokusech s příznivým efektem a dnes již probíhají první klinické studie (19).

Také léky blokující nádorovou invazi a vznik metastáz mohou mít velký biologický význam, a tím je zabránění progresu nádoru a fatálním důsledkům. Mohou zabránit schopnosti nádorových buněk metastazovat nebo schopnosti angiogeneze. V mnoha nádorových buňkách jsou v nadměrné míře produkovány enzymy – metaloproteinázy – usnadňující invazi nádorových buněk. Blokádou těchto enzymů bude snad možné inhibovat nebo alespoň zpomalit šíření nádoru. Mezi tyto preparáty patří např. marimastat, endothelin-1. Endothelin produkovaný endoteliálními buňkami je jedním z nejsilnějších známých vasokonstriktorů. První studie ukázaly, že použití jeho blokátorů je bezpečné, a že jsou slibnou látkou při tlumení krutých bolestí provázejících pokročilý karcinom prostaty a dále se

ukázalo, že tyto látky jsou velmi slibné při ovlivnění progresu karcinomu nebo mohou alespoň usnadňovat a zefektivňovat působení hormonální i chemoterapeutické léčby.

Dále se zkoumají látky ovlivňující buněčnou diferenciaci. Každý nádor obsahuje proliferující a odumírající buňky. Látky zvyšující buněčnou diferenciaci zpomalují proliferaci. Patří sem retinoidy, deriváty vitamínu D a butyráty.

Známe buněčný receptor PPAR-gama – peroxisome proliferator-activated receptor gamma), jehož stimulace blokuje buněčný růst a podporuje diferenciaci. Preparát troglitazon (používaný v léčbě cukrovky) má schopnost tento receptor aktivovat. Existují studie testující fenylobutyryát (mající podobné účinky) u karcinomu prostaty, někdy v kombinaci s azacytidinem, který zpětně aktivuje geny, které jsou nádorem inhibovány, protože blokuje jeho růst.

Strategii léčby a sledování nemocných určuje urolog nebo uroonkolog ve spolupráci s klinickým onkologem a radioterapeutem. Lázeňská léčba po radikální léčbě a stabilizaci stavu je vhodná, v ostatních indikacích nepřináší žádný význam. Dispenzarizace nemocných je celoživotní. Dispenzarizujícím lékařem je urolog, obvykle ve spolupráci s klinickým onkologem.

## 7 Prevence karcinomu prostaty

### 7.1 Primární prevence

Nejsnadnější cestou, jak snížit incidenci, je primární prevence, nebo-li předcházení vzniku tohoto onemocnění a jeho prekanceróz (prostatické intraepiteliální neoplazie vysokého stupně-HGPIN a proliferativní zánětlivé atrofie). U primární prevence karcinomu prostaty je problémem načasování a její délka. Skutečná prevence by měla být zahájena již v adolescentním věku. Jde především o eliminaci nebo minimalizaci všech známých rizikových faktorů. V tomto ohledu nejsou však naše vědomosti plně dokonalé a mnoho rizikových faktorů je neovlivnitelných. Poněkud nadějnější je naše možnost ovlivnit rizikové návyky. Jedná se především o změnu životního stylu. V naší stravě by měly být minimalizovány tuky a všechny potraviny obsahující nasycené mastné kyseliny a cholesterol. Omezení by se mělo týkat hlavně konzumace červeného masa, příjmu soli, cukru a pití alkoholických nápojů. Vyhnout bychom se také měli neadekvátnímu množství různých vitaminů a stopových prvků. Naopak pozitivní efekt má vyšší obsah vlákniny v naší stravě přijímaný ve formě čerstvého ovoce, zeleniny a cereálií. Vzhledem k tomuto faktu je proto nutné brát primární prevenci karcinomu prostaty spíše jako předcházení jeho klinické diagnóze. Zde jde o zpomalení růstu již existujících nádorových buněk i stupně jejich progresu, a proto by měla být zahájena u mužů před 50. rokem života.

Mezi prostředky primární prevence patří potravinové doplňky a chemoprevence. Z hormonálních prostředků chemoprevence jsou to inhibitory 5- $\alpha$ -reduktázy a selektivní modulátory estrogenových receptorů. Z inhibitorů 5- $\alpha$ -reduktázy, která konvertuje přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron jsou k dispozici dva: finasterid a dutasterid. Nevýhodou tohoto způsobu prevence je pokles sexuálních funkcí. Jejich praktické využití v prevenci se zdá být opodstatněné pouze u mužů s prekancerózou a pozitivní rodinnou anamnézou (9).

Ve vztahu ke karcinomu prostaty se podává také řada potravinových doplňků. Vitamin A a jeho přirozené analogy jsou důležitými modulátory epiteliální proliferace a diferenciaci. Předpokládá se, že retinoidy uplatňují svůj

vliv vazbou na specifické receptory. Myši, kterým byly technikou genové delece tyto receptory odstraněny, se rodí s dysplastickou prostatou anebo se u nich prostata vůbec nevyvine. Několik experimentálních prací ukázalo schopnost retinoidů potlačit kancerogenezi in vivo i in vitro (2). Fenretinid, syntetický retinoid přidávaný do potravy, snížil incidenci a zpomalil onkogeny indukovaný karcinom prostaty u myši. V USA probíhá několik studií ověřujících účinnost fenretidinu a možnost jeho použití v prevenci karcinomu prostaty (2).

Vitamin E je liposolubilní antioxidant, jehož přírodním zdrojem jsou olejnaté rostliny a ořechy, zastavuje buněčný cyklus ve fázi G1 a má apoptický a antiandrogenní efekt (9).

Selen je metabolizován v aktivní methylselenol nebo inkorporován do antioxidantních enzymatických systémů. Doporučovaná dávka je 200 µg/den. Účinek na snížení incidence byl dosažen u mužů mladších 65 let, s nízkou hladinou selenu v séru a PSA < 4ng/ml. Jeho nebezpečí však tkví v možnosti vzniku nemelanomových kožních nádorů. Lykopeny se nacházejí v tomatových produktech, v melounu a grapefruitu. Jsou silnými antioxidanty a podporují apoptózu. Jejich efekt byl náhodným nálezem v jiné studii, kdy u mužů s vysokou konzumací rajčat bylo výrazně nižší riziko vzniku karcinomu prostaty. V současné době probíhá velká chemoprevenční studie SELECT. Je to podávání kombinace vitamínu E a selenu zdravým dobrovolníkům. Její závěry se očekávají koncem roku 2013 (9).

Mezi další potravinové doplňky patří izoflavony (součásti sojových produktů), zelený čaj, nesteroidní protizánětlivé léky a statiny. Izoflavony a zelený čaj jsou pravděpodobně zodpovědné za nízký výskyt karcinomu prostaty v asijských zemích, kde tvoří podstatnou část stravy (9).

Vitamin D, který člověk získává ze dvou zdrojů, působí také protektivně ve vztahu ke karcinomu. Metabolizovaná forma vitamínu D pomáhá udržovat buňky v dobře diferencovaném stavu (19).

## 7.2 Sekundární prevence

Kvůli neznalosti etiologie karcinomu prostaty hraje klíčovou roli v prevenci tohoto onemocnění prevence sekundární. To znamená diagnostikovat onemocnění v kurabilním stadiu a vyléčit ho odpovídající léčbou, tedy ve stadiu, kdy je nádor ohraničený na prostatickou žlázu. Včasné diagnostice tohoto onemocnění by mohla pomoci lepší informovanost populace. Dostatečná informovanost přispěje k tomu, že muž vyhledá lékařské vyšetření dříve, než se onemocnění rozvine a léčba se stane problematictější. Muži často, přestože mají symptomy, které je obtěžují, či se obávají závažné nemoci, přicházejí ke svému lékaři kvůli nedostatečné motivaci pozdě. Měli by být informováni o příznacích, které karcinom prostaty provázejí jako je potřeba častého močení a to i v noci, močení mající obtížný start, slabší a přerušovaný proud moči, který ke konci zdržuje odkapáváním. Dále se karcinom může projevovat pocitem nedokonale vyprázdněného močového měchýře po mikci, makroskopickou či mikroskopickou hematurií, hemospermatem, erektilní dysfunkcí, priapismem. Celkové příznaky obvykle provází generalizované onemocnění či je součástí paraneoplastických syndromů u lokalizovaného nádoru. Projevují se algickým syndromem, únavou, nechutenstvím, úbytkem hmotnosti, febrilními stavy, kachexií.

Velkou roli v diagnostice onemocnění prostaty sehrává praktický lékař, který vyhodnocuje úroveň symptomů, provádí základní doporučená vyšetření, rozhoduje o možném odeslání pacienta ke specialistovi-urologovi a dále sleduje pacienta při pravidelných kontrolách.

Vyšetření prostaty by se mělo stát součástí preventivních prohlídek u praktických lékařů a posléze by mohlo sloužit jako podklad pro spolupráci s urologem. V České republice má každý občan starší 18 let nárok na pravidelnou preventivní prohlídku, jejíž součástí je i onkologická prevence (vyšetření per rektum a vyšetření prsou). Pravidelné vyšetření per rektum by mělo být prováděno u mužů ve věkové skupině 50-70 let každé 2 roky a fakultativně by mělo být prováděno vyšetření PSA. Bohužel preventivní prohlídky jsou pacienty velmi málo využívány a zájem o prevenci většinou vzrůstá až po mediálních vlnách.



Do popředí zájmu se dostává otázka plošného screeningu karcinomu prostaty v populaci a aktivního vyhledávání tohoto onemocnění. V USA podstupuje screening prostaty 50% mužů starších 50 let. Existují dvě zcela odlišné formy screeningu: celoplošný (populační) screening je cílené vyšetřování předem stanovené skupiny osob za účelem odhalení choroby a oportunní screening, kterým se rozumí vyhledávání karcinomu z popudu informovaného pacienta, který se cítí být onemocněním ohrožen. Účinnost screeningu je dána vysokou prevalencí nádoru, snadno dostupným způsobem detekce, miniinvazivitou a dostatečnou senzitivitou. Všechny tyto předpoklady screening karcinomu prostaty (SCaP) splňuje. SCaP zahrnuje stanovení PSA, DRE, TRUS. Provádí se v ročních intervalech od 50 do 65 let, u rizikových skupin s pozitivní rodinnou anamnézou a u Afroameričanů od 40 let (9). Oponenti screeningu tvrdí, že časná detekce karcinomu prostaty pomocí PSA vede k odhalení i velkého počtu klinicky indolentních nádorů a není provázena ani odpovídajícím prodloužením délky života postižených, ani poklesem mortality na tento nádor. Upozorňují na nákladnost screeningu, která není adekvátní efektu. Proti tomu stojí nepřehlédnutelný diagnostický posun k časným (vyléčitelným) stádiím nádoru a zjevné prodloužení přežívání. Zavedení screeningu na konci 80. let bylo provázeno enormním nárůstem detekce karcinomu prostaty, který trval až do roku 1992 a nyní se blíží počtům před zavedením PSA. Dnes je kromě toho PSA také přičítána hlavní zásluha za pokles mortality na karcinom prostaty, která byla poprvé zaznamenána v roce 1996 (2).

V ČR není plošný screening karcinomu prostaty doporučen, systematicky je zde zatím prováděn pouze screening kolorektálního karcinomu (TOKS) a mamografický screening karcinomu prsu a karcinomu děložního hrdla. Určitou inspiraci může přinést preventivní program probíhající na Olomoucku a Turnovsku. Lékaři ve Fakultní nemocnici v Olomouci a v Nemocnici Turnov vymysleli zdravotní screening pomocí mobilního telefonu, který umožňuje během několika málo minut prostřednictvím SMS na několik základních screeningových otázek zjistit možnou míru rizika pro karcinom prostaty a doporučí další postup. V prvním kole screeningu pro 10 000 obyvatel Turnovska byli odhaleni 4 muži

s karcinomem prostaty, kteří o své nemoci nevěděli, pro včasný záchyt tohoto onemocnění byli úspěšně vyléčeni.

V ČR zatím bohužel neexistuje jednotná směrnice vydaná Českou urologickou společností či Společností praktických lékařů udávající postupy, jak by se mělo jednat při vyhledávání časných stádií karcinomu prostaty. Jelikož časná detekce karcinomu prostaty je jediným možným předpokladem snížení mortality tohoto onemocnění, bylo by vhodné v blízké budoucnosti tyto postupy vypracovat.

## 8 Závěr

Z epidemiologických údajů vyplývá, že na přelomu 2. a 3. tisíciletí zůstává i nadále karcinom prostaty jedním z největších zdravotních problémů naší planety. Jeho zvyšující se incidence i mortalita v ČR v posledních letech kopíruje nepříznivý vývoj ve světě. S prodlužující se délkou života populace a zvyšujícím se počtem obyvatelstva vyššího věku se stane toto onemocnění skutečnou metlou mužské seniorské populace, pokud nenastane v prevenci a terapii karcinomu prostaty zásadní zvrát.

Zajímavé je, že pro karcinom prostaty jsou typické geografické a rasové rozdíly ve výskytu. Je to přisuzováno hlavně životnímu prostředí a způsobu životosprávy. Vědci se domnívají, že kromě neovlivnitelných rizikových faktorů, ke kterým patří věk, hormonální prostředí, dědičnost karcinomu prostaty a rasové aspekty, existují i faktory ovlivnitelné, kterými jsou hlavně dietetické zvyklosti.

Některé látky v potravě mohou působit ve vztahu ke karcinomu prostaty preventivně. Předpokládá se efekt selenu, vitamínu E, lykopenu, zvažují se látky obsažené v zeleném čaji a sóje. Metodou sekundární prevence je pak diagnostikovat toto onemocnění včas, tedy v době, kdy je nádor omezen pouze na prostatu. Úplné vyléčení karcinomu prostaty je totiž možné pouze v tomto stádiu. Generalizované onemocnění bohužel zatím nejsme schopni léčit, umíme jen zmírnit obtíže pacientů a zlepšit kvalitu jejich života. K zachycení tohoto onemocnění vedou dvě preventivní vyšetření – vyšetření prostaty per rectum a laboratorní test PSA. Tato kombinace vyšetření prostaty představuje v současnosti jedinou možnost, jak zvýšit záchyt časných stádií, které jsou terapeuticky a prognosticky příznivější. Jedině díky důslednosti v provádění těchto vyšetření jsme schopni snížit mortalitu tohoto onemocnění. Muž by měl začít s kontrolami ve věku 50 let a každoročně pokračovat. U Afroameričanů nebo mužů s rodinným výskytem karcinomu prostaty se doporučuje začít se sledováním již ve 40 letech. Řada vyléčených pacientů vděčí za včasné rozpoznání choroby a úspěšnou léčbu právě tomuto preventivnímu vyšetření, které podstoupili. Přiměřená

informovanost o karcinomu prostaty přispěje k tomu, že více mužů vyhledá lékaře dříve, než se onemocnění rozvine a léčba se stane náročnější.

V této práci jsem se zaměřila i na nové trendy a alternativní přístupy v diagnostice a léčbě tohoto onemocnění. Mnoho z nich je zatím omezeno jen na laboratorní pokusy a klinické studie, jejich výsledky jsou však povzbudivé a v budoucnu snad přispějí ke zlepšení prognózy karcinomu prostaty.

## **9 Souhrn**

V první části mé diplomové práce jsem se věnovala epidemiologii karcinomu prostaty, jehož incidence i mortalita v ČR i celosvětově v posledních letech neustále narůstá a stává se velkým zdravotnickým, sociálním a ekonomickým problémem.

V další části práce jsem se věnovala rizikovým faktorům souvisejícím se vznikem tohoto onemocnění, dále diagnostice a léčebné strategii karcinomu prostaty, která obsahuje široké spektrum léčebných možností od lokální radikální léčby, přes přísné sledování až po paliativní léčbu.

V poslední části jsem se zaměřila na možnosti primární a sekundární prevence a včasné diagnostiky tohoto onemocnění, které může pomoci i lepší informovanost populace.

## **10 Summary**

In the first part of my dissertation I was attended to epidemiology of prostate cancer. The incidence and mortality in Czech Republic and in the world grows and it becomes a major medical, social and economic problem.

In in the second part of this work, I was focused on the risk factors which is related with the emergence of this disease, diagnostic and therapeutic strategy for prostate cancer, which includes a wide range of treatment possibilities, from the local radical treatment, despite strict monitoring after paliative treatment.

In last part of my work I was focused on the possibilities of primary and secondary prevention and early diagnostics of the disease, which can help better informed population

## 11 Seznam použité literatury

- (1) Babjuk, M., Matoušková, M., Novák, J. Standardy urologie, Doporučené diagnostické a léčebné postupy u urologických nádorů. 1.vydání. Praha : Galén. 2003. s.17-27,68-70. ISBN 80-7262-233-1
  
- (2) Dvořáček, J. Nádory prostaty. In Onkourologie. 1.vydání. Praha: Galén, 2005. s. 225-428. ISBN 80-7262-349-4
  
- (3) Kawaciuk, I. Urologie. 1.vydání. Praha: H&H. 2000. s.208-225. ISBN 80-86022-60-9
  
- (4) Zachoval, R., Urban, M. a kolektiv. Causae mortis v urologii. 1.vydání. Praha: Grada Publishing, a.s. 2004. s.86-89, 135-155, 283-291. ISBN 80-247-0452-8
  
- (5) Lukeš, M., Záleský, M. Molekulární genetika karcinomu prostaty. 1.vydání. Praha : Galén. 2002. 191 s. ISBN 80-7262-185-8
  
- (6) Jarolím, L. Karcinom prostaty. 1 vydání. Praha : TRITON. 2000. s. 48. ISBN 80-7254-132-3
  
- (7) Herber, O. Problematika onemocnění prostaty v ordinaci praktického lékaře. Lékařské listy, 2008, roč. 57, č. 8, s.17
  
- (8) Skála, B. Onkologická prevence v praxi praktického lékaře. Lékařské listy, 2008, roč. 57, č. 8, s.18-22

- (9) Dvořáček, J. Karcinom prostaty-aktuální přehled, Lékařské noviny, 2007, roč. 56, č. 19, s. 4-8
- (10) Pavlík, I. Prevence kostních komplikací u urologických malignit, Lékařské noviny, 2007, roč. 56, č. 19, s. 9-11
- (11) Pešl, M. et al. Prostatický specifický antigen a odvozené parametry. Urologie pro praxi, 2004, roč. 5, č.2, s. 59-63
- (12) Kolombo, I. Pokročilý karcinom prostaty – přehled léčebných možností, Urologie pro praxi, 2005, roč. 6., č. 3, s. 110-115
- (13) Matoušková M. Karcinom prostaty. Klinická onkologie, 2008, roč. 21, č.5, s.280-286
- (14) Housa, D. et al. Obezita, adipocytokiny a karcinom prostaty, Urologie pro praxi, 2007, č. 1, s. 10-14
- (15) Kolombo, I. Místo bisfosfonátů při skeletálním postižení u karcinomu prostaty. Klinická onkologie, 2004, roč. 17, č. 6, s. 196-200
- (16) Záleský, M. Současné možnosti genové terapie karcinomu prostaty. Klinická onkologie, 2004, roč. 17, č.1, s. 9-12
- (17) Litwin, M., Miller, D. Léčba starších mužů s karcinomem prostaty. JAMA-CS, 2007, roč. 15, č. 3.,s. 213-217



(18) Amico, A. et al. Antiandrogenní terapie a ozařování v porovnání se samotným ozařováním při léčbě karcinomu prostaty. JAMA-CS, 2008, roč.16, č. 4, s.178-185

(19) Pacík, D. Preventivní program, Časný záchyt rakoviny prostaty u informovaného muže. Dostupné z : [www.preventio.cz](http://www.preventio.cz)

(20) Lukeš, M. et al. P53 a karcinom prostaty. Klinická onkologie, 2003, roč. 16, č.3, s.141-144

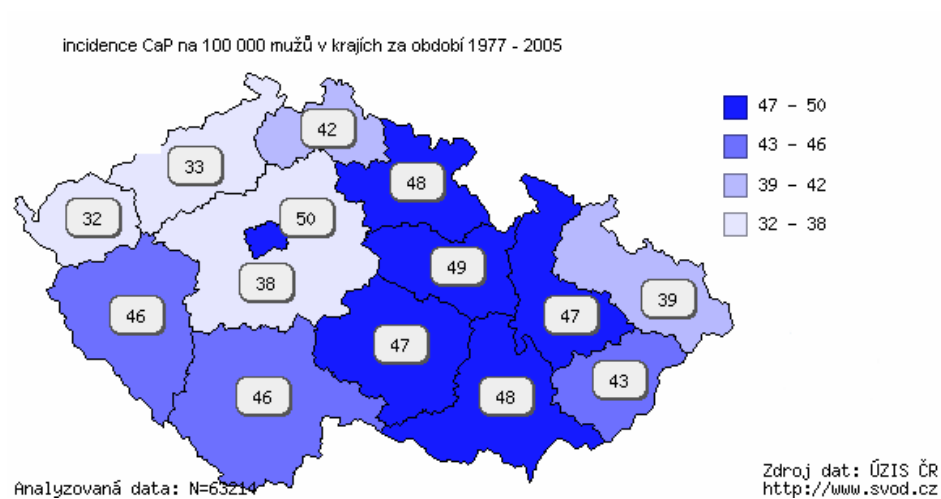
(21) Dušek, L. et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. 2005. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.

## **12 Seznam příloh**

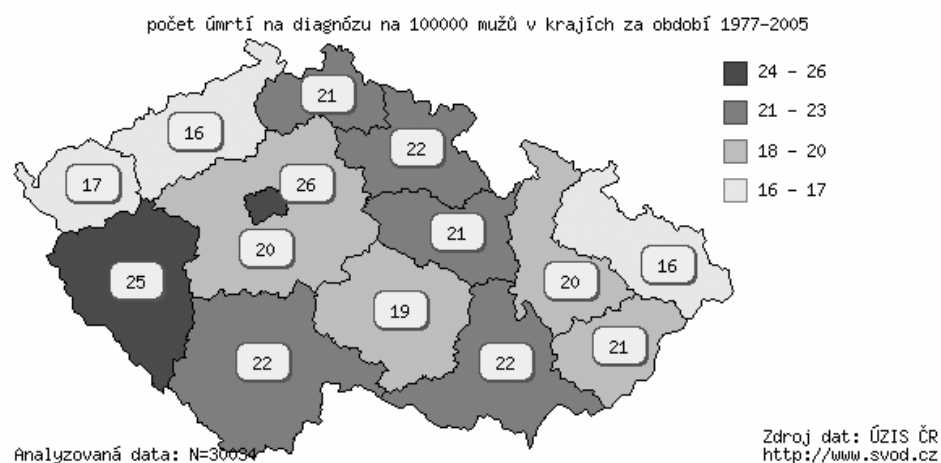
- 1) Mapa incidence karcinomu prostaty v krajích za období 1977 - 2005
- 2) Mapa mortalita na karcinom prostaty v krajích za období 1977 - 2005
- 3) Vývoj zastoupení stádií karcinomu prostaty

## 13 Přílohy

### 13.1. Příloha č. 1



### 13.2. Příloha č. 2



### 13.3. Příloha č. 3

