

Karcinom prostaty z pohledu praktického lékaře

MUDr. Marcel Nesvadba, MBA

Ordinace praktického lékaře, Turnov

Péče o pacienty s karcinomem prostaty patří do ordinace urologů, ale základní znalost etiopatogeneze, diagnostiky a léčby by měla usnadnit praktickému lékaři péči o tyto pacienty a vést k další spolupráci s odborným lékařem.

Klíčová slova: prostata, karcinom prostaty, PSA, vyšetření per rectum.

Carcinoma of prostate from the General Practitioner point of view

The care for patients with Carcinoma of prostate is in the hands of the urologists but the essentials knowledge of the etiopathogenesis, diagnostics and treatment can be useful for every General Practitioners and lead to other cooperation with the specialists.

Key words: prostate, carcinoma of prostate, PSA, Digital Rectal Examination.

Med. praxi 2014; 11(6): 254–256

Základní klinickopatologické údaje o karcinomu prostaty

Zcela bez diskuze patří karcinom prostaty (CaP) v našich zeměpisných šířkách k velmi častým onemocněním. CaP je velmi vzácný ve věku do 40 let, poté jeho incidence zvolna vzrůstá. Pro Spojené Státy Americké se odhaduje prevalence přes 30 % u mužů nad 50 let věku. Pro Českou republiku nebyla podobná studie dosud zpracována. V současné době probíhají diskuze o možném zavedení screeningu CaP. Je poměrně velký rozpor mezi nálezy tzv. latentních CaP při pitvách a výskytem nádorů s klinickou symptomatologií. Prevalence v pitevním materiálu dosahuje až 80 % u mužů v 9. dekádě (1).

Udává se, že pro růst prostatické tkáně je nutná stimulace testosteronem a dihydrotestosteronem. Tyto hormony jsou rovněž nutné pro vznik buněk CaP. Etiologické faktory vedoucí ke vzniku CaP jsou velmi podrobně analyzovány. Jejich rozbor však překračuje rozsah tohoto článku.

Klinické příznaky CaP nejsou nikterak specifické, většina případů je klinicky němá. Pokud se příznaky vyskytují, ve své podstatě odpovídají příznakům benigní hyperplazie prostaty (BHP), která za těmito projevy často stojí. Udávány jsou epizody hematurie, bolest v pánevní krajině či rektální obstrukce. Samozřejmě častým příznakem je retence moči.

Dále bývá CaP diagnostikován při vyšetřování pacientů s metastázou neznámého tumoru, při rektoskopickém vyšetřování apod. Velká část případů bývá dnes zachycena pomocí sledování hladin PSA (prostatický specifický antigen).

Velmi vzácně se může CaP projevit paraneoplastickým syndromem, jako např. Cushingovým syndromem při ektopické tvorbě kortikoidů apod. Nejčastějším typem karcinomu, který je schopen produkovat hormony, je malobuněčný karcinom (2).

Histologický vzhled CaP se liší podle stupňů Gleasonova skóre (GS). Obecně platí, že CaP je tvořen malými nahlučenými žlázkami, které jsou relativně uniformní. Vždy je nutné věnovat pozornost žlázkám, které se výrazně liší od svého okolí. Někdy vytváří glomeruloidní struktury. Karcinomy prostaty CaP většinou vznikají z buněk acinů (acinární karcinom, 95 % všech karcinomů) a z buněk vývodů (duktální karcinom). Rozeznáváme tyto typy karcinomů: 1) **Acinární karcinom prostaty**, který vzniká ze sekrečních buněk prostatických acinů obsahujících PSA a prostatickou kyselou fosfatázu. 2) **Duktální (endometroidní) karcinom**, který byl původně považován za tumor vznikající z müllerových zbytků v oblasti prostatického utrikulu. 3) **Malobuněčný nediferencovaný karcinom**, který má identickou strukturu jako malobuněčné karcinomy v jiných lokalizacích. 4) **Mucinózní adenokarcinom**, u kterého se podaří asi u zhruba 25 % objemu nádoru prokázat hlenovou substanci. 5) **Sarkomatoidní karcinom**, což je vysoce maligní vřetenobuněčný nádor (Gleason 5). 6) **Intraduktální karcinomy** z přechodního epitelu, většinou z přechodního epitelu prostatické části uretry. 7) **Karcinosarkom** je vysoce maligní nádor (Gleason 5) tvořený žlázkovou komponentou promíšenou se strukturami maligních mezenchymových nádorů. 8) **Karcinomy podobné lymfomatu**, což jsou zcela raritní nádory, a za 9) **Bazaloidní karcinom**, který může napodobovat bazocelulární karcinom kůže. Zvýšenou pozornost je třeba věnovat okolí prostatické intraepiteliální neoplazie (PIN). Existuje předpoklad, že se buňky prostaty po hormonální stimulaci (která však může vedle prostého zvýšení hladin testosteronu být způsobena poklesem estrogenů a vzestupem testosteronu je tak relativní) diferencují do benigní hyperplazie prostaty (BHP) nebo do CaP. Jisté je, že část diferenciace je společná a že existují pře-

chodné formy obou onemocnění. Tyto formy jsou buď zcela benigní (atypická adenomatózní hyperplazie, prostatická intraepiteliální neoplazie I. stupně), nebo potenciálně maligní (prostatická intraepiteliální neoplazie II. a III. stupně) (3).

Není zcela jasné, zda neuvedené struktury diferencují v CaP či zda jsou průvodním histologickým nálezem již existujícího, dosud nediodagnostikovaného karcinomu. CaP roste v heterogenní buněčné populaci, která zahrnuje buněčné klony citlivé i rezistentní k androgenům (testosteronu), výskyt estrogenů jejich růst inhibuje. Dalším faktorem je i přítomnost zánětů, kdy ve více než 80 procentech nacházíme v resekátech prostaty kulatobuněčnou infiltraci. PSA je pak markerem zánětu a nikoliv maligního bujení. Interpretace hodnot PSA je stále diskutovanou otázkou a PSA nelze použít jako izolovaný marker CaP. PSA je v dnešní době ve světové literatuře nejčastěji skloňovaný marker ve vztahu k CaP. Za normálních okolností je hladina celkového PSA v séru pod 4 ng/ml a je během 24 hodin stálá. Zvýšenou hladinu celkového PSA v séru můžeme pozorovat u CaP, avšak i u jiných onemocnění např. u zánětu prostaty, při akutní retenci, po masáži prostaty nebo po biopsii prostaty. V současnosti je považována sérová hladina PSA za nejlepší marker v diagnostice časných, a tedy i kurabilních, stadií adenokarcinomu prostaty. Bylo jednoznačně prokázáno, že hladina PSA pozitivně koreluje s velikostí (objemem) prostaty a že sérové koncentrace PSA pozitivně korelují s věkem nemocných, a proto bylo navrženo, aby horní hranice PSA byla vždy vztahována k věku vyšetřovaného pacienta. Oesterling navrhl v roce 1993 kritéria, podle kterých je mezní limit pro nemocné ve věku 40–49 let 3,0 ng/ml, v 50–59 letech 4,1 ng/ml, v 60–69 letech 5,6 ng/ml a u 70–79letých 7,6 ng/ml. Diagnostiku je vždy nutno postavit na vyšetření per rectum

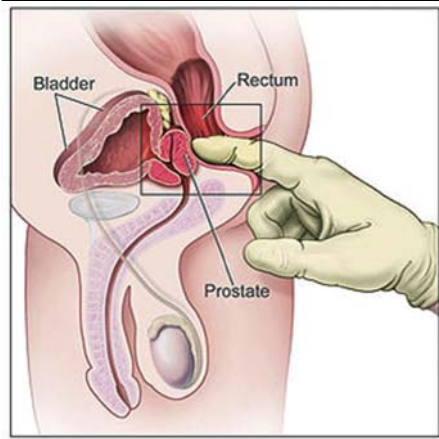
(DRE) a transrektální sonografií (TRUS). Biopsie je nezbytnou podmínkou diagnostiky (4).

Obvyklé terapeutické postupy užívané v terapii CaP vedou i k eliminaci BHP-hormonální manipulace, radioterapie, případně radikální prostatektomie (RAPE). Dosud neběžně užívanou metodou je brachyterapie prostaty, jejíž efektivita je pravděpodobně srovnatelná s RAPE (5).

Diagnostika

Obligatorií stagingová vyšetření

Obrázek 1. Vyšetření per rectum (Převzato z 5)



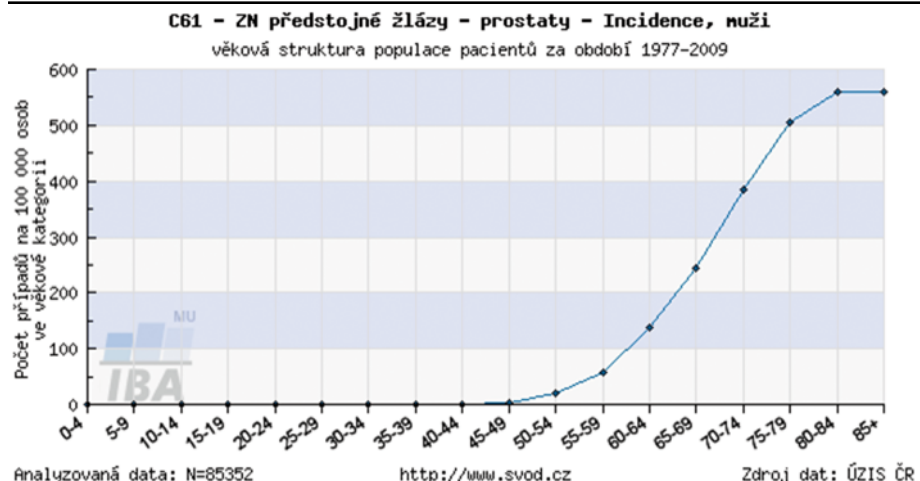
- per rectum (DRE, digital rectal examination),
- hladiny PSA (prostatického specifického antigenu),
- transrektální sonografie (TRUS) s biopsií prostaty 6–8–14 vzorků,
- CT vyš. pánve – N-staging,
- možno vynechat u pacientů, kde je nízké riziko N+ (méně než 10 %).

- PSA méně než 20 ng/ml
- u stadií T2b nebo méně
- GS = 6 či méně

Scintigrafie skeletu (vzdálené metastázy jsou málo pravděpodobné u PSA do 10 ng/ml) dle indikace NCCN nutné provést

- T1-klinicky inaparentní tumor a PSA $\geq$ 20ng/ml,
- T1a-incidentální tumor histologicky přítomný v méně než 5 % resekované tkáni,
- T1b-incidentální tumor histologicky přítomný ve více než 5 % resekované tkáni,
- T1c-tumor zjištěný jehlovou biopsií (elevace PSA),
- T2-tumor ohraničený na žlázu a PSA $\geq$ 10ng/ml,
- T2a-tumor zaujímá polovinu laloku nebo méně,
- T2b-tumor zaujímá více než polovinu laloku, ale ne oba,
- T2c-tumor zaujímá oba laloky,
- T3-tumor penetruje prostatické pouzdro,
- T3a-tumor penetruje prostatické pouzdro unilaterálně,

Obrázek 2. Věk pacientů (Převzato z ÚZIS ČR (2009))



- T3b-tumor penetruje prostatické pouzdro bilaterálně,
- T3c-tumor penetruje do semenných váčků
- GS $\geq$ 8,
- T4-tumor je fixován a prorůstá do okolních tkání,
- T4a-tumor prorůstá do: hrdla moč. měchýře, zevního svěrače nebo rekta,
- T4b-tumor prorůstá do levátorů nebo je fixován v pánvi,
- klinika + rtg plic, UZ jater.

Fakultativní stagingová vyšetření

- MR pánve a prostaty, hladina alkalické fosfatázy, testosteronu

Prevence

- primární prevence
 - inhibitory 5 α -reduktázy se nedoporučují (zvýšení počtu agresivnějších nádorů)
 - lykopen
- sekundární prevence
 - Všichni muži nad čtyřicet let, u jejichž příbuzných v přímé linii, tedy u bratra nebo otce, případně i strýce, se karcinom prostaty vyskytl, by měli po čtyřicátém roce svého věku navštívit urologa, který zajistí preventivní vyšetření.
 - Totéž by měli udělat i ostatní muži, pokud ale nemají pozitivní rodinnou anamnézu, stačí, když k tomu přistoupí po padesátém roce věku.

Prognóza

- Pětileté přežití v ČR
- všechna stadia 74,9 %
 - 1 + 2. kl. stadium 97,6 %
 - 3. stadium 80,8 %
 - 4. stadium 37,0 %

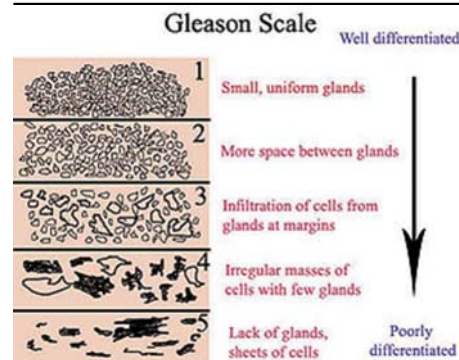
Gleasonovo skóre

Podle stupně diferenciace nádoru se stanovuje stupeň 1–5.

Gleasonovo skóre (GS) je potom součtem dvou nejvíce zastoupených stupňů a nabývá hodnot 2–10.

- 2–4 dobře diferencovaný karcinom,
- 5–6 středně diferencovaný karcinom,
- 7 středně špatně diferencovaný karcinom špatná prognóza,
- 8–10 špatně diferencovaný karcinom.

Obrázek 3. Gleason scale (Převzato z Kirby et al., 1996)



Chirurgická léčba CaP

Chirurgickou léčbou CaP rozumíme radikální prostatektomii (RAPE) v případě lokalizovaného onemocnění a transuretrální resekci prostaty (TURP) v případě nutnosti pouhého desobstrukčního výkonu.

RAPE je odstranění celé žlázy obsahující lokalizovaný CaP, včetně jejího pouzdra (kapsuly), semenných váčků a části chámovodu. V zásadě jsou k RAPE indikovány jen nádory ohraničené na samotnou prostatu, které nevrůstají do prostatického pouzdra – tedy stadia T1a, b, c a T2a, b, c, NO, M0, které jsou z hlediska nositele signifikantní.

Na transuretrální resekci prostaty (TURP) pro CaP je nutno v současné době pohlížet jen jako na čistě paliativní řešení. Paliativní TURP indiku-

jeme u nemocných s výraznou obstrukční nebo iritativní symptomatologií dolních močových cest způsobenou pokročilým CaP nebo jeho komplikacemi (cystolitiazou, hematurií aj.) (6).

Dispenzarizace

Po radikální lokální léčbě DRE a PSA (fakultativně fyzikální vyšetření) každé 3 měsíce první 2 roky, každých 6 měsíců 3. až 5. rok, potom 1 × ročně 1. návštěva do 1 měsíce po ukončení radioterapie.

Závěr

CaP je onemocnění, které je možno bez nadsázky označit za onkologické onemocnění č. 1 v globální mužské populaci konce 20. a počátku 21. století. Jeho prevalence v mužské polovině lidstva dnes neustále stoupá. Mortalita na CaP zůstává naštěstí na relativně nízké úrovni ve srovnání např. s malobuněčným karcinomem plic nebo karcinomem prsu u žen. Je to dáno především faktem, že CaP postihuje především starší jedince v 6. a vyšší dekádě života, kteří mají zpravidla i další systémová onemocnění – především kardiovasku-

lární. Proto každý praktický lékař, který se denně setkává ve své ordinaci s muži různého věku by měl důsledně dodržovat při pravidelných preventivních prohlídkách vyšetření hladiny PSA u mužů starších 40 let, základní vyšetření močového sedimentu, případně ultrazvuk ledvin a v případě patologických hodnot tyto pacienty odesílat na specializované urologické pracoviště. Stejně tak i v případech různých mikčních obtíží pacienta, kdy se může jednat a často i jedná o nezhoubné zvětšení prostaty (BHP), ale subjektivní obtíže pacienta by neměly být v žádném případě opomíjeny.

Literatura

1. Souverein PC, Erkens JA, de la Rosette JJ, Leufkens HG, Hering RM. Drug Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia and Hospital Admission for BPH – Related Surgery. *Eur Urol*, 2003; 43(5): 528–534.
2. Holtwick R, Van Eickels M, Skryabin BV, et al. Pressure – Independent Cardiac Hypertrophy in Mice with Cardiomyocyte-restricted Inactivation of the Atrial Natriuretic Peptide Receptor Guanylyl Cyclase – A. *J Clin Invest*, 2003; 111(9): 1399–1407.
3. Caine M. The present role of alpha adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol*, 1986; 136: 1–4.

4. Gopalan PD, Burrows RC. Critical Care of the Vascular Surgery Patient. *Crit Care Clin*, 2003; 19(1): 109–125.

5. Višňovský P, Veselský Z. Farmakologické aspekty konzervativní léčby benigní hyperplazie prostaty. *Praktický lékař*, 1998; 78(8): 426–430.

6. Marks S. Prostate and Cancer: A Family Guide to Diagnosis, Treatment and Survival. Fisher Books, Tuscon 1995: 342.

7. Verner P. Benign hyperplazie prostaty, diferenciální diagnostika, farmakoterapie, chyby a omyly. *Edice Farmakoterapie pro praxi*. Praha: Jessenius Maxdorf, 2005.

8. Grim M, Tichý M. Přehled anatomie močového ústrojí a mužského pohlavního ústrojí. In: Dvořáček, J: *Urologie I*. díl, ISV, Praha 1998: 30–40.

Článek přijat redakcí: 15. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 10. 6. 2014

MUDr. Marcel Nesvadba, MBA

Ordinace praktického lékaře, Turnov
marcel.nesvadba@centrum.cz
