



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



Urologická klinika

**Lucie Zadražilová**

**Fytoprevence karcinomu prostaty**

*Phytoprophylaxis in prostate cancer*

*Diplomová práce*

Praha, 2008 / 2009

Autor práce: **Lucie Zadražilová**

Studijní program: Všeobecné lékařství

Magisterský studijní obor

Vedoucí práce: **MUDr. Jiří Heráček, Ph.D.**

Pracoviště vedoucího práce: **Urologická klinika**

**3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a  
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady**

Datum a rok obhajoby: 9.6. 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 15.května 2009

Lucie Zadražilová

## **Poděkování**

Chtěla bych touto cestou poděkovat vedoucímu diplomové práce MUDr. Jiřímu Heráčkovi, Ph.D. za veškeré podněty, materiály a cenné rady, které mi v průběhu vzniku této práce poskytoval. Dík patří i všem blízkým lidem, kteří mě podporovali po celou dobu studia.

# Obsah

<b>OBSAH</b> .....	5
<b>ÚVOD</b> .....	8
<b>1. KARCINOM PROSTATY</b> .....	9
1.1 Epidemiologie a etiologie.....	10
1.2 Screening a časná detekce.....	14
1.3 Diagnostika.....	16
1.4 Klinické příznaky.....	19
1.5 Léčba.....	20
<b>2. FYTOPREVENCE A FYTOTERAPIE</b> .....	25
2.1 Původ fytopreparátů.....	25
2.2 Mechanizmy účinku fytoterapeutik a klinické studie.....	26
2.3 Jednotlivá fytoterapeutika.....	29
2.3.1 Pygeum africanum.....	29
2.3.2 Serenoa repens.....	31
2.3.3 Epilobium parviflorum.....	34
2.3.4 Urtica dioica.....	35
2.3.5 Cucurbita pepo.....	36
2.3.6 Calendula officinalis.....	37
2.3.7 Echinacea purpurea, Echinacea angustifolia.....	37
2.3.8 Arctostaphylos uva-ursi.....	38
2.3.9 Hypoxis rooperi, Secale cereale, Opuntia, Iněné semínko.....	38
<b>3. STRAVA A KARCINOM PROSTATY</b> .....	41
3.1 Složky stravy zvyšující riziko vzniku karcinomu prostaty.....	41
3.2 Složky stravy považované za protektivní.....	45
3.2.1 Sojové proteiny a izoflavonoidy.....	50
3.2.2 Selen.....	51
3.2.3 Lykopeny.....	52
3.2.4 Vitamíny A,C,D,E.....	53
3.2.5 Zelený čaj.....	55
3.2.6 Šťáva z granátového jablka.....	56
3.2.7 Potravinové doplňky.....	56
3.2.8 Koření.....	57

<b>4. CHEMOPREVENCE KARCINOMU PROSTATY</b>	
4.1 Finasterid.....	59
4.2 Dutasterid.....	62
4.3 Další preparáty.....	63
<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>65</b>
<b>SOUHRN.....</b>	<b>67</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>68</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>	<b>69</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ.....</b>	<b>73</b>



## Úvod

Téma své diplomové práce jsem si zvolila nejen ze studijních, ale také z osobních důvodů. Můj dědeček zemřel na karcinom prostaty a vzhledem ke 42 % dědičnosti se riziko tohoto onemocnění týká i další generace mužské části rodiny.

Karcinom prostaty patří mezi nejčastěji se vyskytující nádor u mužské euroamerické populace. Při jeho vzniku a progresi se uplatňují faktory genetické, životního prostředí a stylu života. Jedním z faktorů, který můžeme svým životním stylem ovlivnit, je strava. Složení stravy může rizika vzniku karcinomu prostaty snížit nebo zvýšit v závislosti na preferované potravě či jejím stylu úpravy.

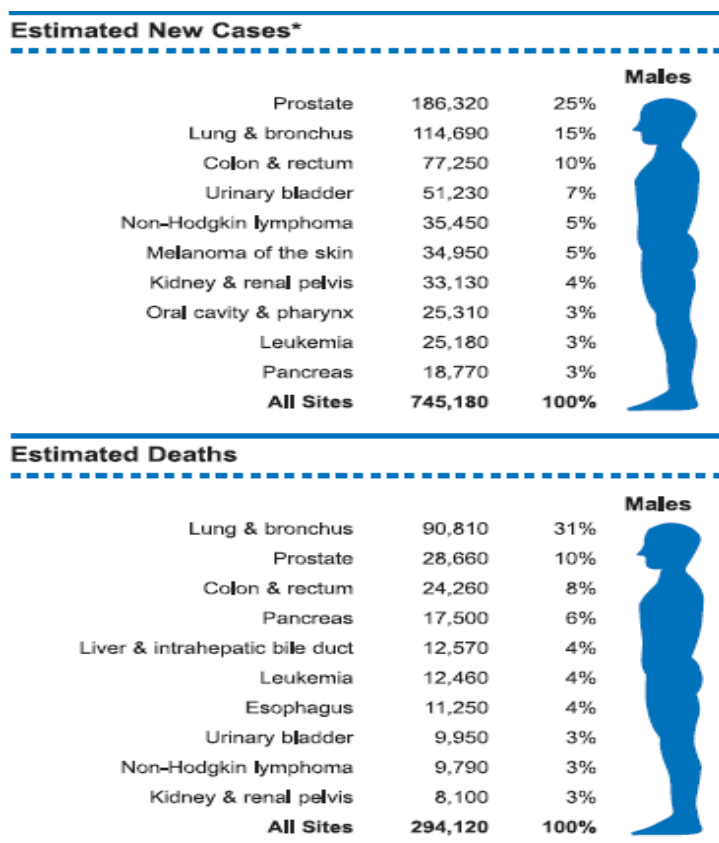
Standardizovaný screening karcinomu prostaty (CaP) je navíc cestou k záchytu CaP pomocí vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA). Není pochyb o tom, že časná detekce snižuje morbiditu i mortalitu.

Fytoterapie je mnohými odsuzovaná, přesto již po staletí fungující a pacienti značně oblíbená léčebná metoda. Přestože EBM (Evidence Based Medicine – Medicína založená na důkazech) léčbu fytopreparáty odmítá, někteří urologové ji svým pacientům vedle terapie klasické doporučují. Za fytoterapii benigní hyperplazie prostaty se jen v roce 2003 vydalo 135 mil. Kč a to i přesto, že jen malé množství těchto preparátů je hrazeno zdravotními pojišťovnami. Domnívám se tedy, že fytoterapie si rozhodně zaslouhuje naši pozornost.



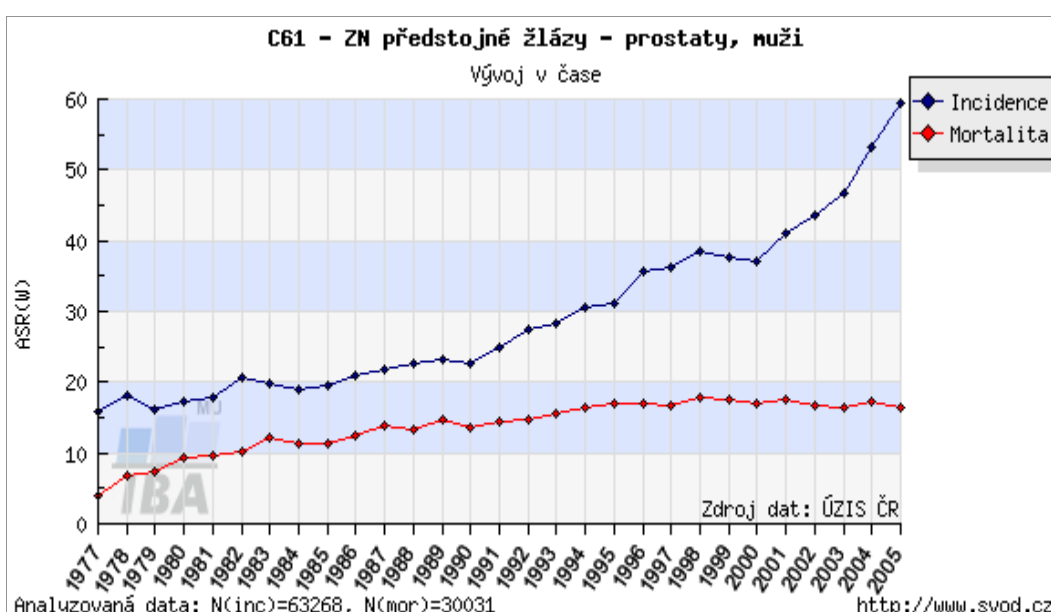
## 1. Karcinom prostaty

Karcinom prostaty je vyjma kožních nádorů nejčastější malignitou u mužů západní polokoule. Společně s karcinomy plic a tlustého střeva zaujímá okolo 50 % případů nově diagnostikovaných malignit u mužů. Samotný karcinom prostaty zaujímá 25 % nových případů. Je také druhou nejčastější příčinou mortality na nádorové onemocnění u mužů v USA za rok 2008 (první - karcinom plic a bronchů).(1)



Obr. č. 1

Riziko postižení činí 11 – 13 % u mužů západního světa v závislosti na původu a rase. Mortalita na karcinom prostaty kolísá v průmyslových společnostech mezi 3,5 až 4,5 %. Vzhledem ke stárnoucí populaci a silné spojitosti mezi věkem a rizikem postižení lze v následujících letech očekávat vzestup absolutních čísel incidence i mortality. (2)



Graf č.1

## 1.1 Epidemiologie a etiologie

Karcinom prostaty je v současné době považován za jeden z hlavních medicínských problémů v mužské populaci. V Evropě každý rok diagnostikujeme 2,6 miliónu nových pacientů s CaP. Jedenáct procent všech nádorů v mužské populaci tvoří právě

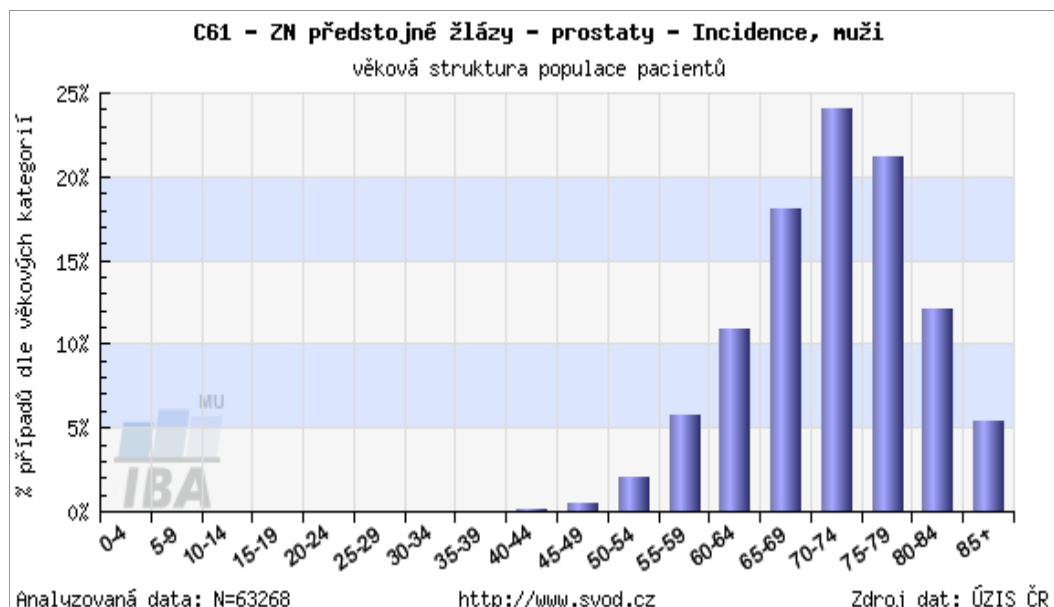
CaP, který je také zodpovědný za 9 % všech úmrtí na zhoubný nádor v zemích Evropské unie. (5,23)

V roce 2006 zemřelo v České republice 1365 pacientů na CaP. Karcinom prostaty byl v tomto roce zařazen na třetí místo z hlediska mortality na ZN (zhoubné novotvary). (26)

Diagnóza	Muži		
	absolutní počet	na 100 000 mužů	v % z celku
C34 ZN průdušky a plicí	4 065	81,1	26,5
C18 ZN tlustého střeva	1 397	27,9	9,1
C61 ZN prostaty	1 365	27,2	8,9

Tab. č. 1

Výskyt karcinomu narůstá ve vyšším věku. Více než 75 % nově zjištěných případů CaP postihuje muže starší 65 let.



Graf č. 2

Narůstá však i incidence CaP ve věkové skupině 50–59 let, kde v roce 2005 dosáhla incidence 124/100 000 mužů. (5, 27)

Statistiky z USA udávají předpokládanou diagnózu karcinomu prostaty u 186 320 nových případů v roce 2008, mortalitu pak u 28 660 případů. (1)

Podle statistik z USA z r. 2001 byl výskyt CaP asi o 50 % vyšší u černé populace, nežli u jiných rasových či etnických skupin (v ČR je udáváno 2 228 nových případů za rok). V USA představuje tento nádor druhou nejčastější příčinu úmrtí mužů na zhoubný nádor (asi 31 500 úmrtí – 11 %). Mortalita přitom v USA přestala stoupat od roku 1991 a v letech 1994–1997 jsme svědky jejího stálého poklesu (4,4 % ročně). Celkový počet úmrtí poklesl z 34 902 v roce 1992 na 32 203 v roce 1997. Pokud pohlédneme na vztah mortality a rasy u bělochů činí 23,3 / 100 000 obyvatel, u černochoů 54,1 / 100 000, u asiátů 10,4 / 100 000, u amerických indiánů 14,2 / 100 000 a hispánské populace 16,2 / 100 000. Pětileté přežívání u bělochů činí 94 %, u černochoů 87 %. Pravděpodobnost výskytu tohoto nádoru ve věkové kategorii 0–39 let je 1 : 10 000, ve věkové kategorii 40–59 let je 1 : 49, ve věkové kategorii 60–69 let je 1 : 7 a během celého života je 1 : 6. (3)

Nebyla prokázána spojitost mezi kouřením a incidencí a mortalitou karcinomu prostaty. Zvýšené riziko výskytu karcinomu prostaty u kuřáků bylo prokázáno u těch s genotypem GSTT (theta)1 – gen kódující theta třídu glutathion S-transferázy. Bylo prokázáno, že selen a alfatokoferol mají

protektivní účinek ve vztahu ke vzniku karcinomu prostaty. Tento účinek je vyšší při současně vyšších hladinách gama-tokoferolu. Eventuální kombinace alfa a gama tokoferolu spolu se selenem by bylo možno využít v klinických studiích zabývajících se touto problematikou. Jak již bylo předpokládáno a nyní potvrzeno na čínské populaci, výskyt abdominální obezity může být spojen se zvýšeným rizikem výskytu karcinomu prostaty. Studie na celkem 45 410 mužích prokázala, že černoši mají o 81 % vyšší riziko vzniku karcinomu prostaty než běloši, přičemž neprokázala zásadní rozdíl mezi bělochy a asiaty. Sekvence aminokyselin CAG se na AR genu opakuje méně často u černochoů než u bělochů a asiatoů. Zvýšené riziko karcinomu prostaty bylo prokázáno u mužů se zvýšenou plasmatickou hladinou růstového faktoru IGF-1. Tento faktor může inhibovat apoptózu a naopak stimulovat buněčnou proliferaci, navíc také snižuje syntézu SHBG („sex hormon binding globulin“) a tím může zvýšit účinek testosteronu. Muži s hladinou testosteronu nebo IGF-1 při horní hranici normy mají dvakrát vyšší riziko vzniku karcinomu prostaty. Pacienti s karcinomem prostaty mají vyšší hladiny IGF-1. Toto riziko narůstá se vzestupem IGF-1 a naopak klesá s nárůstem faktoru IGFBP-3. (3)

Chemoprevencí karcinomu prostaty se zabývala studie Prostate cancer prevention trial (PCPT). Studie přinesla některé kontroverzní výsledky. CaP s vysokým grade se vyskytl u 6,4 % mužů užívajících finasterid, zatímco pouze u 5,1 % mužů užívajících placebo, přičemž rozdíl byl patrný během 1. roku

studie. Medikace finasteridem sice vede k 25 % snížení prevalence CaP, ale 1,7 krát zvyšuje riziko tumoru s vyšším grade.

Na možném mechanismu vzniku CaP hraje svoji roli dieta, zejména vysoký obsah živočišného tuku a nízký obsah zeleniny, geny přenášející informace o hereditárním CaP (lokus HPC1, gen RNASEL) i defekty somatických genů. Velmi provokativní je informace o možné roli a spojení mezi chronickým/recidivujícím zánětem prostaty a vývojem CaP (Proliferativní zánětlivá atrofie, kterou nalézáme v okrcích zánětu, může být prekurzorem PIN a CaP). (4)

## **1.2 Screening a časná detekce**

Provedený průzkum veřejného mínění americké veřejnosti zaměřený na postoj veřejnosti ke screeningu CaP přinesl následující údaje: 87 % dotázaných považuje screening téměř vždy za dobrou myšlenku, 74 % věří, že screening může zachránit lidské životy, 33 % by screening nikdy nepřerušilo, 38 % mělo nesprávně pozitivní výsledky, ale 98 % bylo rádo, že jim byl test proveden, a 67 % by chtělo test PSA podstoupit, i kdyby se už nedalo nic dělat. Určitý přístup veřejnosti ukazují i následující čísla: 56 % by chtělo podstoupit screening i kvůli indolentnímu karcinomu a 73 % by raději podstoupilo celotělový CT-scan, než by zaplatilo hotově 1000 USD.

*Hugosson et al* ze Švédska prezentuje výsledky studie 9 952 mužů ve věku 50 – 65 let, kteří podstoupili screening pomocí PSA v letech 1995 – 96 a 1997 – 98. U těch, u nichž byla zjištěna hodnota PSA > 3 ng/ml, bylo provedeno TRUS (transrektální ultrasonografie) a biopsie. Během 2 leté periody nikdo z mužů, kteří měli hodnotu PSA < 1 ng/ml, nedosáhl hodnoty PSA > 3 ng/ml ani neměl detekován CaP. Na základě těchto zjištění se doporučuje u mužů se zjištěnou hladinou PSA < 2 ng/ml screening v intervalu 2 let a v případě zjištění hladiny PSA > 3 ng/ml pak každoročně.

Na otázku proměnlivosti hodnot PSA a toho, zda je jedna hodnota PSA dostatečně spolehlivá, se při několikaletém sledování snaží odpovědět *Eastham et al*. Vycházejí ze studie 972 zdravých mužů z Polyp Prevention Trial, kterým byl v průběhu 4 let odebrán celkem 5krát test PSA. V této studii považují za vhodné před indikací biopsie zvýšenou hodnotu PSA potvrdit. Opakování biopsie doporučují v intervalu 4 – 6 týdnů.

V evropské studii ERSSPC je hraniční hodnota pro biopsii nastavena na 3 ng/ml.

ProPSA je jedna z izoform FPSA (volný PSA). Ukazuje se, že ProPSA má možnou vyšší specifitu pro CaP a „high grade PIN“ a má vyšší rozlišovací schopnost předpovědět CaP. Podle *Sokolla et al* může stanovení proPSA napomoci při časně detekci CaP u pacientů s celkovou hodnotou PSA v rozmezí 2,5 – 4 ng/ml a při senzitivitě 75 % pro stanovení CaP může eliminovat 59 % zbytečných biopsií. (4)

### 1.3 Diagnostika

Digitální rektální vyšetření by mělo být součástí rutinního fyzikálního vyšetření pacienta a má významnou úlohu zejména při vyšetřování mužů starších 50 let. Vyšetření provádíme v poloze na zádech s pokrčenými koleny nebo při ohnutí horní poloviny těla a maximálním odlehčení dolních končetin, a to zavedením ukazováku s gumovou rukavicí, jejíž povrch je potřen gelem nebo vazelínou, přes anální otvor do konečníku. Prostata je dobře dosažitelná přes stěnu konečníku a lékař může posoudit její velikost, tvar a charakter.



Obr. č. 2

Prostata má být velikosti kaštanu, symetrická se žlábkem uprostřed, hladká, elastická, ohraničená proti okolí, nebolestivá. Jakákoliv odchylka od elasticity, hladkosti povrchu, ohraničení žlázy či mobility sliznice konečníku je podezřelá. Je však nutné si uvědomit, že palpačně lze vyšetřit jen asi 1/3 povrchu žlázy. Vyšetření není dostatečně spolehlivé pro diagnózu CaP, slouží však jako užitečná metoda v prevenci CaP a pro přibližné určení



velikosti prostaty. PSA je lidský kalikrein, glykoprotein o molekulové hmotnosti 33 kD s aktivitou neutrální serinové proteázy. Jeho molekulu tvoří 237 aminokyselin a jeden uhlovodíkový řetězec, navázaný na aminoskupinu asparaginu. PSA je produkován normálními i nádorovými buňkami prostaty. Jeho naprostá většina je secernována do semenné tekutiny, kde přispívá ke zkapalnění ejakulátu. V séru je přítomen ve formě volné (freePSA) nebo vázané. Součet volného a vázaného PSA se nazývá celkové PSA (totalPSA). Index % freePSA (poměr freePSA/totalPSA) umožňuje lépe odlišit nezhoubné a zhoubné onemocnění prostaty: index freePSA nad 25 % svědčí s vysokou pravděpodobností pro BHP, index freePSA pod 10 % svědčí s vysokou pravděpodobností pro CaP, v zoně indexu freePSA 10 - 25 % se klinické nálezy překrývají. Za normálních okolností je hladina PSA v séru pod 4 ng/ml a během 24 hodin se nemění. Jeho hodnota koreluje s rasou, věkem pacienta a objemem prostaty. Zvýšení PSA v séru mohou vyvolat všechna tři nejčastější onemocnění prostaty - CaP, BHP (benigní hyperplazie prostaty) a zánět, dále pak operační výkony na prostatě, akutní retence moče, masáž nebo biopsie prostaty, méně často i ejakulace. Avšak běžné digitální rektální vyšetření, nekomplikovaná cystoskopie, zavedení cévky do močového měchýře nebo transrektální sonografie hladinu PSA v naprosté většině případů nezvyšují. Největší význam PSA spočívá v časně detekci CaP. 20 % mužů s diagnostikovaným CaP má hodnotu celkového PSA v séru nižší než 4 ng/ml, v rozmezí od 4 do 10

ng/ml je pravděpodobnost výskytu CaP 25 %, avšak pokud PSA přesahuje 10 ng/ml stoupá tato pravděpodobnost nad 50 %. Senzitivitu i specificitu PSA pro CaP zvyšuje současná kombinace s vyšetřením konečníkem, standardizace k věku, stanovení PSA velocity (rychlost přírůstku PSA v časovém limitu), PSA denzity (PSA/objem prostaty) nebo výše zmíněné vyšetření frakce volného PSA (freePSA/totalPSA). PSA představuje nejlepší marker v současné onkologii. Zavedení rutinního měření PSA do klinické praxe na konci osmdesátých let znamenalo revoluci v diagnostice i v léčbě CaP. Vyšetření PSA predikuje pravděpodobnost ohraničení karcinomu na žlázu a má mimořádný význam při dlouhodobém sledování nemocných s CaP. Sonografii provádíme trasrektálním přístupem (TRUS), kdy sondu zavádíme v lokální anestezii análním otvorem do konečníku. Vyšetření umožňuje velmi přesné zobrazení prostaty, semenných váčků, baze měchýře a konečníku. TRUS lze využít k výpočtu objemu prostaty, nádorového ložiska a současně k posouzení, zda tumor prorůstá do okolních struktur. TRUS má jedinečnou roli při cíleném odběru bioptických vzorků. Biopsii prostaty provádíme, pokud máme podezření na CaP – při suspektním nálezu na prostatě u rektálního vyšetření nebo při vyšší hodnotě PSA. CaP je z histopatologického hlediska nejčastěji tvořen středně velkými aciny o nepravidelných konturách, které jsou různým způsobem uspořádány i distribuovány ve stromatu. Stupeň nádoru je spolehlivým prediktorem biologického chování CaP, především pak z hlediska

jeho schopnosti invaze a metastatického potenciálu. Nejčastější a nepoužívanější je Gleasonův systém. U Gleasonova gradingového systému hodnotíme architektonické uspořádání nádorových ložisek. Stupeň jejich diferenciaci se pak vyjadřuje pěti stupni od obrazu dobře diferencovaného acinárního karcinomu až po disociovaný karcinom. (5)

#### **1.4. Klinické příznaky**

CaP ve stádiu, kdy je vyléčitelný, nevyvolává zpravidla vůbec žádné příznaky. Pokud je vyvolává, jedná se často již o pokročilý nádor, jehož vyléčitelnost je sporná. V 80 % vzniká karcinom v periferní zóně prostaty, jen ve 20 % v přechodné zóně. Šíří se zpravidla nejprve do pouzdra, později dochází následkem útlaku močové trubice k příznakům obstrukčním nebo při dráždění spodiny močového měchýře k příznakům iritačním. 30-40 % nemocných přichází k vyšetření pozdě, v době generalizace nádoru. Nádor metastazuje do regionálních uzlin v malé pánvi. Hematogenní cestou vytváří především osteoplastické metastázy v kostech pánve, páteře a hrudního koše. Lokálně může prorůstat do spodiny měchýře. CaP nemusí vykazovat žádné typické příznaky řadu let. Pokud roste v prostatě, neprojevuje se většinou žádnými obtížemi, při jeho zvětšení se pak mohou objevit mikční obtíže jako u BHP.

Symptomy způsobené prorůstáním nádoru do okolí zahrnují obtížné močení, hematurii, hemospermii, retenci moče,

bolestivou ejakulaci (prorůstání nádoru do semenných váčků), městnání moče v horních močových cestách (prorůstání do baze měchýře a močvodů). Příznaky, které souvisejí s metastatickým postižením kostí a lymfatických uzlin se projevují jako bolesti v kostech, častá bolest nebo strnulost v dolní části zad, bocích nebo v horní části stehů, anémie, úbytek na váze nebo otoky dolních končetin. (5)

## 1.5 Léčba

Pro zahájení léčby je nezbytně nutné znát histologický nálezný a klinický stádium onemocnění. Standardem v současné době je léčba chirurgická, radioterapie a hormonální léčba. Chemoterapie se využívá méně pro nepřiliš uspokojivé výsledky. Zatímco u lokalizovaného CaP má operační či radiační léčba kurativní efekt, lokálně pokročilé či generalizované onemocnění zůstává léčebným problémem, bez možnosti úplného vyléčení.

**Observace** (*watch and wait strategie neboli smysluplné očekávání*)

Vychází z poznatků, že CaP, typický svou dlouhou reduplikační dobou, neohroží muže staršího věku (s kratší dobou než 10 let expektace zbytku života) ve stádiu lokalizovaném na prostatu. Monitorace PSA umožňuje nejen včas stanovit diagnózu, ale současně velmi podrobně sled být v tomto stádiu choroby větším benefitem, než snížení kvality života radikálními léčebnými postupy.

## **Chirurgická léčba**

Chirurgickou léčbu karcinomu prostaty dělíme na kurativní a paliativní.

Při radikální prostatektomii odstraňujeme celou prostatu s kapsulou a semennými vajíčky. Při diagnostických pochybnostech jí předchází pánevní lymfadenektomie, při které se odstraňují regionální lymfatické uzliny. Detailnější poznatky chirurgické anatomie prostaty a okolních struktur a současně pokrok v chirurgických a anesteziologických metodách umožnily v posledním desetiletí podstatné snížení peroperačních a pooperačních komplikací. Mezi nejzávažnější pozdní komplikace výkonu patří inkontinence moče a erektilní dysfunkce, jejichž výskyt se naštěstí díky stále dokonalejší operační technice dále snižuje. Radikální prostatektomie je v současné době nejrozšířenější a u správně indikovaného pacienta i nejspolehlivější metodou léčby poskytující nejvyšší šanci na trvalé vyléčení. Radikální prostatektomie může být provedena otevřenou cestou, z retropubického nebo transperineálního přístupu anebo miniinvazivně laparoskopicky či roboticky.

Transuretrální resekce prostaty je výkonem paliativním, sloužícím k uvolnění obstrukce prostatické uretry v případě výrazných obstrukčních nebo iritačních mikčních příznaků, případně retence moče nebo hematurie, jejichž příčinou je CaP.

### ***Radiační léčba***

Zevní kurativní radioterapii indikujeme nejčastěji u pacientů, kteří nemohou nebo nechtějí podstoupit radikální prostatektomii. Velmi důležitým indikačním kritériem je také spíše kratší životní expektace a nádor, který je lokálně pokročilý.

Intersticiální radioterapie (brachyterapie) je moderní metoda, která spočívá v implantaci radioaktivního zdroje do prostaty perkutánní transperineální cestou při transrektální ultrazvukové kontrole. Radioaktivní zrna jsou zaváděna do prostaty pod ultrazvukovou kontrolou. Kombinace zevní a intersticiální radioterapie je také možná a za určitých okolností zvyšuje její účinnost.

Paliativní radioterapii indikujeme u lokálně pokročilého onemocnění s progresí primárního nádoru a u kostních metastáz. Cílem je dosáhnout analgetického efektu, zvýšit prevenci patologické fraktury, event. usnadnit její hojení, zlepšit mobilitu pacienta, a tím zlepšit kvalitu jeho života. Adjuvantní radioterapii indikujeme při nádorové pozitivitě resekčních okrajů po radikální prostatektomii.

### ***Hormonální léčba***

Hormonální léčba je metodou volby v léčbě metastatického CaP. Skutečnost, že 80 % buněčné populace karcinomů prostaty je hormonálně dependentních, přímo předurčuje léčbu pomocí hormonálních manipulací. Současně je třeba zdůraznit, že nádor obsahuje vždy populaci buněk hormonálně independentních, a proto je tato léčba také současně pouze léčbou paliativní.

Hormonální manipulace používaná při terapii spočívá v potlačení účinku nebo v eliminaci cirkulujících androgenů. Chirurgické odstranění varlat - oboustranná orchiektomie - představuje stále zlatý a ekonomicky nejméně náročný standard léčby. Dochází k 95 % snížení hladiny T v krvi. Hladina T poklesne na kastroční hodnoty během několika hodin, bolesti od kostních metastáz mohou ustoupit velmi rychle, nádorová tkáň prostaty, která je citlivá na androgeny, se zmenšuje.

Podání LHRH analog (agonistů) působí takzvanou reverzibilní medikamentózní kastraci, která je stejně účinná jako orchiektomie. Mechanismus účinku spočívá v nadměrné stimulaci hypofýzy, která nejprve vyvolá zvýšenou sekreci LH a FSH a následně přechodný vzestup hodnot T. Po delší stimulaci však již hypofýza nereaguje, tvorba gonadotropinů se snižuje, což vede ke snížení hladiny T na stejné hodnoty, jako při odstranění varlat. Tvorba adrenálních steroidů zůstává nezměněna. Výhodou je, že pacientovi zůstávají varlata a současně podstupuje účinnou léčbu ke snížení hladiny T. Významnou výhodou je možnost přerušování léčby, tzv. intermitentní blokáda. Nežádoucí účinky poklesu hladiny androgenů zahrnují návaly horka, ztrátu libida a erekce, v řídkých případech gynekomastii (před hormonální léčbou je možno prsa ozářit, a tak těmto obtížím předejít), poruchy spánku, deprese, změny hmotnosti, nechutenství, bolesti hlavy a zcela ojediněle tromboflebitidu. Léčba antagonisty (antiandrogeny) blokuje cestou kompetitivní inhibice vazbu T na androgenní receptor přímo v cílové tkáni,

tzn. v prostatě. Dělíme je na steroidní a nesteroidní, některé látky mohou působit na více úrovních. Při totální androgenní blokádě používáme kombinace orchiektomie + antiandrogen nebo LH-RH analog + antiandrogen.

Intermitentní androgenní blokáda vychází z předpokladu, že odstranění zdroje androgenů hraje významnou roli v selekci androgen-nezávislých buněčných klonů a že střídavé přerušování léčby selekci těchto klonů oddálí, čímž zůstane zachována hormonální závislost nádoru a sníží se toxicita léčby, stejně jako její ekonomická náročnost. Pacient je léčen, dokud hodnota PSA neklesne k normě. Pak léčbu vysadíme a znovu obnovíme, až se objeví známky progresu nádoru (tj. vzestup hodnot PSA). Intermitentní léčba oddálí ztrátu sexuálních funkcí i další negativní vlivy léčby na kvalitu pacientova života.

### ***Chemoterapie***

Chemoterapii používáme u diseminovaného, hormonálně refrakterního onemocnění. Léčba má časově omezenou odpověď a vede spíše ke zlepšení subjektivních obtíží pacienta. Přes dlouhodobě a oprávněně velmi skeptický pohled na tuto léčebnou modalitu, přináší v posledních letech (díky moderním kombinacím cytostatik) poměrně optimističtější pohled. (5)



# 1. Fytoprevence a fytotherapie

Pod pojmem fytoprevence (z lat. *Praevenire*) rozumíme soustavu opatření, která mají předcházet určitému onemocnění na základě užívání extraktů z rostlin, částí rostlin samotných (ať už ve formě naturální nebo farmaceuticky zpracované). Patří sem i strava a potravinové doplňky na rostlinné bázi.

Fytotherapie jako obor si pak klade za cíl těmto nemocem předcházet či je léčit. Jedná se o starou metodu, známou již několik tisíciletí. Užívá se však i v moderní medicíně např. při léčbě a prevenci benigní hyperplazie prostaty.

## 2.1 Původ fytopreparátů

Fytopreparáty jsou extrakty z nejrůznějších částí řady druhů rostlin. Kromě extraktů z jediné rostliny se setkáváme i s kombinací extraktů z více rostlin, někdy i s přidáním dalších složek (vitamíny, stopové prvky apod.). Používané rostliny, respektive jejich extrakty jsou následující: americká trpasličí palma (*Serenoa repens*, *Sabal serrulata*, saw palmetto), Slivoň africká (*Pygeum africanum*), Kopřiva dvoudomá (*Urtica dioica*), semena dýně (*Cucurbita pepo*) africké rajče (*Hypoxis rooperi*), pyl Žita setého (*Secale cereale*), květ kaktusu (*Opuntia*), květ bílé borovice (*Pinus*), smrku (*Picea*), Vrbovka malokvětá (*Epilobium parvoflorum*), Třepatka úzkolistá (*Echinacea angustifolia*), Měsíček lékařský (*Caledulla officinalis*). První fytopreparáty se do ČR dostaly v první polovině 90. let.

Složení rostlinných extraktů je velmi komplexní. Hlavní účinné komponenty jsou fytoosteroly, rostlinné oleje, mastné kyseliny, fytoestrogeny a terpenoidy. Zatím není známo, které ze jmenovaných látek jsou těmi aktivně působícími na benigní hyperplázii prostaty. Zvažují se mastné kyseliny a sitosteroly (patří mezi fytoosteroly). Složení preparátů se samozřejmě liší tím, že jsou získány z jiných rostlin. Ale i preparáty získané ze stejných rostlin se liší technologií zpracování a pěstováním těchto rostlin. Všechny fytopreparáty lze proto považovat za originály.

## **2.2 Mechanizmy účinku fytoterapeutik a klinické studie**

Hlavní mechanismy účinku nejsou známy, respektive nejsou prokázány, zvažují se následující: protizánětlivý efekt, inhibice 5-alfa-reduktázy a alterace růstových faktorů. Další možné mechanismy účinku jsou: inhibice vazby testosteronu na receptory (antiandrogenní efekt), estrogenní efekt – snížení plazmatické hladiny globulinů vážících ženské pohlavní hormony (SHBG – sex-hormon binding globulin), inhibice aromatázy, vliv na alfa-androgenní receptory, ovlivnění metabolismu cholesterolu, „scavenger“ volných radikálů, ochrana funkce detruzoru měchýře. V neposlední řadě placebo efekt. Tyto možné mechanismy účinku byly většinou prokázány (byly-li vůbec ověřeny) na studiích prováděných na tkáňových kulturách či s laboratorními zvířaty se suprafyziologickými dávkami preparátu.

Výše zmíněné mechanismy účinku jsou dosti široké, a není jasné, který z nich má být zodpovědný za efekt na benigní hyperplázii prostaty. Nejvíce se zvažují první 3 mechanismy účinku: protizánětlivý efekt, inhibice 5-alfa-reduktázy a alterace růstových faktorů.

Protizánětlivý efekt je dán zásahem do syntézy prostaglandinů. Rostlinné extrakty (flavonoidy, fytoestrogeny, flavony) totiž inhibují i fosfolipázu A2, a tím snižují množství metabolitů kyseliny arachidonové a syntézu prostaglandinu E2. Byla prokázána též inhibice neutrofilů.

Inhibice 5-alfa-reduktázy je princip popsáný ve zvláštním článku. Tento efekt je přisuzován kromě specifických inhibitorů (finasterid, dutasterid) i extraktu ze *Serenoa repens*. Studie snažící se prokázat inhibici 5 alfa-reduktázy extraktem *Serenoa repens* skončily až na výjimky neúspěšně. Studie sledovaly různé parametry – intraprostatické hladiny testosteronu i DHT, PSA, sérové hladiny DHTa velikost prostaty. Recentní precizní práce *Sokolla et al* prezentovaná v květnu 2004 v San Francisku jasně prokázala, že *Serenoa repens* neovlivňuje hladinu PSA.

Třetím nejčastěji zmiňovaným efektem je alterace růstových faktorů – hlavně bFGF (basic fibroblastic growth factor) a EGF (epidermal growth faktor).

Když budeme zkoumat princip působení z pohledu jednotlivých druhů fytoterapie, zjistíme, že k nejzkoumanějším patří extrakt ze *Serenoa repens* a *Pygeum africanum*. U prvního se nejčastěji hovoří o inhibici 5-alfa-reduktázy. U druhého zase o

alteraci růstových faktorů s následnou inhibicí proliferace, látka by měla mít vliv i na detruzor močového měchýře. Mnohem méně prací je o rostlinách, jejichž hlavní účinnou látkou mají být beta-sitosterly (*Hypoxis rooperi*, *Pinus*, *Picea*). A o ostatních extraktech (*Urtica dioica*, *Cucurbita pepo*, *Secale cereale*, *Opuntia*) nebyly publikovány studie téměř žádné.

Kromě zmíněných studií *in vitro* proběhlo velké množství klinických studií, některé z nich probíhaly i na území ČR. Studie prováděné s fytopreparáty mají podle kritiků několik nedostatků: zpochybňuje se výběr pacientů, design vlastních studií z různých pohledů, metodika hodnocení efektu léčby, trvání studií (většinou jsou jen krátkodobé), monitorem jsou sami zadavatelé, tedy výrobci daného preparátu, jsou publikovány jen studie s pozitivním výsledkem. Dříve se opomíjela též komparace s placebem. Metaanalýzy do sebe poté zakomponovávají všechny tyto nedostatky. Bohužel ani recentně publikované studie o efektu *Serenoa repens* nesplňují požadavky kladené na design klinických studií, jak vyplynulo z diskuze na AUA v San Franciscu v květnu 2004. Podle *doc. MUDr. Milana Hory, Ph.D.* však, i kdyby byly provedeny dlouhodobé, randomizované placebem kontrolované studie s nezávislým auditorem, přesto by evidence-based medicine fytoterapii odmítla. A to hlavně z důvodu, který byl již výše zmíněn – extrakty jsou komplexní sloučeniny, v nichž neznáme účinnou látku a tudíž ji nejsme schopni separovat či dokonce syntetizovat *de novo*. Poznatky by navíc nebyly přenosné na extrakty ze stejných rostlin od jiných výrobců pro

odlišné metody extrakce, natož pak na extrakty z jiných rostlin.  
(6)

## **2.3 Jednotlivá fytoterapeutika**

### **2.3.1 Pygeum africanum**

Slivoň africká (*Pygeum africanum*) je 30 až 45 metrů vysoký, stále zelený strom rostoucí ve vyšších nadmořských výškách střední a jižní Afriky a Madagaskaru. Strom má dlouhé kožené listy, bílé květy a červené, třešním podobné plody. Terapeuticky se využívá lihový extrakt kůry stromu.

Účinné látky výtažku z kůry slivoně africké vyvolávají přímo v cílové tkáni (prostatě) inhibici proliferace prostatických fibroblastů indukovanou růstovými faktory. Patří mezi ně zejména b-FGF EGF, IGF-I, které hrají důležitou roli při vzniku prostatické fibrózy spojené se vznikem nodulů, které dnes považujeme za základ benigní hyperplazie prostaty.

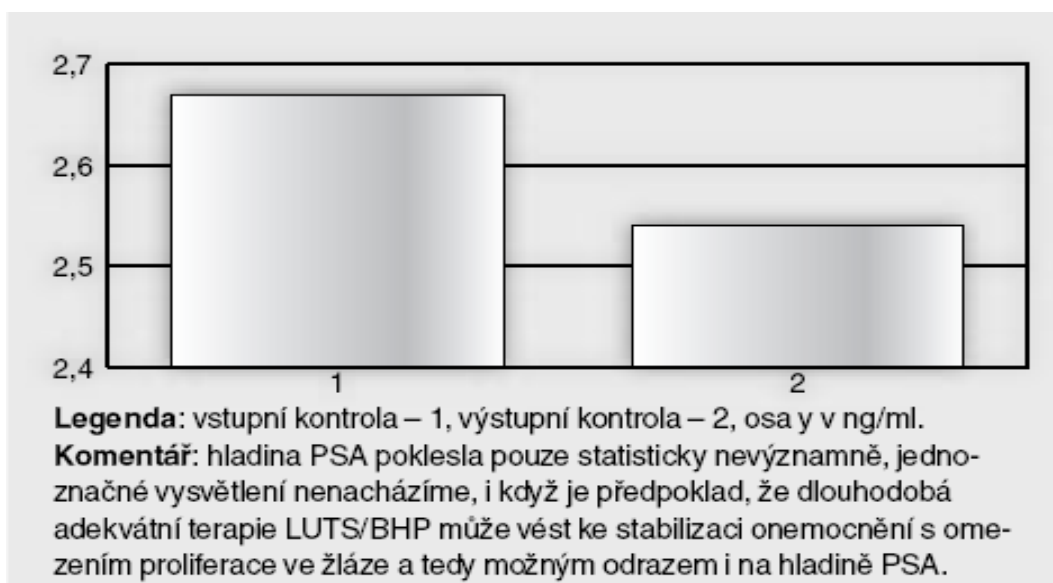
Za antiproliferační účinky Pygea pravděpodobně odpovídá cytotoxicita extraktu. Bylo zjištěno, že látky extraktu zasahují i do přímé aktivace proteinkinázy C a některých mitogenů. Aktivace proteinkinázy C se zdá být důležitým signálem, který je zprostředkovaný růstovými faktory, a který hraje pro stimulaci proliferace důležitou roli. Účinek do značné míry záleží na koncentraci látky.

Souhrně lze říci, že *Pygeum africanum* plní několik funkcí: ovlivňuje hyperkontraktilitu svaloviny močového měchýře, působí protizánětlivě, inhibuje chemotaktickou aktivitu leukotrienů a

proliferaci fibroblastů, zlepšuje histologický obraz prostaty a její sekreci. Extrakt má bezpečný toxikologický profil, některé složky mohou mít antikancerogenní nebo mutagenní vlastnosti. Účinné látky jsou prakticky nerozpustné ve vodě.

Řada studií zkoumá kombinovaný efekt fytopreparátu a jako pozitivní se jeví spojení látek, které jsou schopny úspěšně zasahovat do metabolismu testosteronu bloádou 5-alfa reduktázy (fytopreparáty, na rozdíl od finasteridu, blokují oba dva izoenzymy 5-alfa reduktázy).

Extrakt z *Pygeum africanum* neovlivňuje významně hladinu prostatického specifického antigenu. (7) Ve studii na Urologické klinice FN a LF UK v Hradci Králové v roce 2002 absolvovalo 50



Graf č.3

pacientů léčbu extraktem z *Pygea* po dobu 49 týdnů. PSA během studie pokleslo v průměru o 0,13 ng/ml. (28)

Účinné látky výtažku z kůry slivoně africké vyvolávají přímo v cílové tkáni (prostatě) inhibici proliferace prostatických fibroblastů indukovanou růstovými faktory (b-FGF, EGF), které hrají roli při vzniku prostatické fibrózy spojené s rozvojem adenomu. Upravují pružnost stěny močového měchýře, mají protizánětlivý a antiedematozní účinek. Upravují sekreční funkci u starší tkáně bez současného ovlivnění hormonální aktivity reprodukčních orgánů. (21)

### **2.3.2 *Serenoa repens***

Rostlina obvykle roste jako malý keř s pomalu rostoucím, horizontálně bohatě rozvětveným stonkem dosahujícím výšky 1 – 3 m. Patří mezi vzrůstem menší palmy s ozdobnými vějířovitými listy. Každý rok vyrůstají nové, přibližně 1 m široké listy (3-7 listů za rok), které na keři zůstávají po dobu asi 2 let. Kvete od prosince do března a plodí nachově červené plody. Tato palma je rozšířena na jihovýchodě USA. Pro výrobu extraktu se používají sušené plody, které jsou zmrazeny a jemně rozemlety tak, aby jejich aktivní složky (tj. mastné kyseliny) byly uchráněny před horkem a třením, které vznikají při konvenčním mletí těchto plodů. Extrakt obsahuje řadu aktivních substancí. Jeho terapeutický účinek je pravděpodobně výsledkem současného působení účinných látek (adice/synergismus) než vlivem každé z nich samostatně. Mezi aktivní látky patří: steroidní saponiny, mastné kyseliny (kapryliová, lauriová, palmitová, stearová, linolová, linolenová, arachidonová a olejová

a jejich etylové estery), fytosteroly ( $\beta$  – sitosterol, masterol, cykloartenol, terol, lupeol, lupenon), prchavé oleje, pryskyřice a taniny. Výtažek z plodů s vysokým obsahem liposterolů a mastných kyselin, které tvoří 85 – 95 % extraktu, má antiandrogenní extrakty, které specificky působí na úrovni cílového orgánu bez dalších účinků na hypotalamo-hypofyzární ose. Za nejúčinnější látku je považován  $\beta$  – sitosterol.

Antiandrogenní vlastnosti se projevují potlačením syntézy dihydrotestosteronu a jeho fixace ke svému cytosolickému receptoru. Některé studie prokázaly přímý vliv na metabolismus testosteronu.

V pokusech in vitro bylo dále zjištěno, že extrakt *Serenoa repens* je schopen, potlačením aktivity fosfolipázy A2 a nekompetitivní inhibicí cyklooxygenázy a lipooxygenázy, zabránit uvolnění arachidonové kyseliny, snížit syntézu prostaglandinů a leukotrienů a hromadění mastocytů. Proto působí protizánětlivě v cílovém orgánu – prostatě.

Farmakologické účinky poukazují mimo jiné i výrazný vliv látky na snižování kongesce (anemizace prostaty). Tento účinek je zvláště velmi důležitý v počátečních stádiích onemocnění, kdy překrvení pánve stojí v popředí symptomatologie benigní hyperplazie prostaty. Antiandrogenní a lokálně anemizující (antiedematózní) účinky by mohly vysvětlit příznivé výsledky v symptomatologii nezhoubné hypertrofie prostaty.

Fitzpatrick a další autoři prokázali v roce 1993 další účinky rostlinných extraktů, které se podílejí na zlepšení



symptomatologie onemocnění. K těmto účinkům patří inhibice růstových faktorů, (fibroblastového růstového faktoru, epidermálního růstového faktoru, transformujícího růstového faktoru alfa a beta), antiestrogenní účinek způsobený blokováním aromatázy, antiproliferační a mírný cytotoxický účinek (indukce apoptózy). (7)

Kombinace extraktů z plodů palmy *Serenoa repens* (s obsahem liposterolů) a z kořene kopřivy dvoudomé působí v cílové prostatické tkáni antiandrogenně především inhibicí (blokádu) enzymu 5-alfa reductázy, čímž snižuje přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron (aktivní formu mužského pohlavního hormonu) a inhibicí (blokádu) enzymu aromatázy, s následným snížením intracelulární proteosyntézy (nitrobuněčné tvorby bílkovin). V důsledku toho je mj. omezeno další zvětšování objemu prostatické tkáně. Kombinace extraktů vede ke zvětšení proudu moči a zlepšení potíží při močení, současně má i mírný protizánětlivý a protiedémový (otok snižující) účinek. (22)

### **2.3.3 *Epilobium parviflorum* (Vrbovka malokvětá)**

V Čechách je jistě nejznámější vrbovka malokvětá, která byla ještě před 15 – 20 lety často používaná. I dnes, pokud chceme neinvazivní léčbu s minimálním rizikem nežádoucích účinků, je vrbovka ideální fytoterapeutikum. (8) Vhodná je zejména k léčbě benigní hyperplazie prostaty a příznaků LUTS (lower urinary tract symptoms).

Vrbovka patří do čeledi pupalkovitých (Oenotheraceae). Jde o vytrvalou rostlinu, která dorůstá 50 cm, výjimečně i velikosti kolem 100 cm. Má malé, obvyklé bílé květy, vyskytují se však i různé odstíny červené. Roste podél cest, na březích potoků, na mýtinách a podobných stanovištích. V léčitelství se užívá sušená kvetoucí nať a sušené listy. Obsahuje flavonoidy, zvláště deriváty kaempferolu, quarcetinu a myricetinu. Obdobně, jako *Pygeum africanum*, obsahuje betasitosterol a glykosid sitosterol. V urologii se užívá se ve formě čajů, jejich podání by mělo být časově omezeno (1 šálek denně po 6 týdnů) a kúry opakovat s odstupem 8–12 týdnů. (9)

Hlavní použití: Je uváděno, že droga vykazuje účinky protizánětlivé a proti tvorbě zánětlivých výpotků. Droga vykazuje významný protimikrobní účinek, také byl popsán prospěšný účinek při terapii nezhoubného nádoru prostaty včetně ochranného působení.

Droga je užívána při chorobách prostaty, při potížích zažívacího traktu i poškození sliznice úst. Bývá používán také při krvácení konečníku, či menstruačních potížích. Vodný extrakt je doporučován pro hojení zevních poranění.

Kontraindikace nejsou uváděny.

Obvyklá dávka : sušená nať 2 g ve formě nálevu (150 ml vroucí vody zalít dávku drogy a po 10 minutách scedit) třikrát denně. (10)

### 2.3.4 *Urtica dioica* (Kopřiva dvoudomá)

Kopřiv je asi 35 druhů, roste zejména v mírných pásmech. Základ názvu tvoří *URO* (*lat.*) = pálit. Žahavost chlupů je způsobena přítomností amínů – acetylcholinu, histaminu a serotoninu.

Obvykle je dvoudomá, až 2 metry vysoká. Květy jsou jednopohlavní, vyrůstají v paždí listů. Rozšířená po celé České republice, a to i ve vysokých polohách.

Sbírá se list (*folia urticae*) nebo nať (*herba urticae*), někdy kořen (*radix urticae*) či květ (*flos urticae*). Usušená rostlina nemá významné kontraindikace a může se podávat po velmi dlouhou dobu. Čerstvé rostliny mohou být s ohledem na přítomnost aminů alergizující. Pokud není součástí hromadně vyráběných potravin, dává se 1 lžička drogy na šálek vody a podává se 3× denně. Využití v léčitelství je velice široké. Nejčastěji se užívá ve formě čajů, méně často je součástí hromadně vyráběných potravinových prostředků. (9)

*Urtica dioica* – *radix* - jde o extrakt z kořenu kopřivy dvoudomé, jehož mechanismus účinku není dosud přesně znám. Spočívá patrně v útlumu metabolismu a proliferace buněk prostaty, ve snížení počtu androgenních receptorů na buňkách prostaty, ve snížení plazmatické hladiny globulinů (SHBG) a patrně také v inhibici aromatáz. Nežádoucími účinky jsou vzácně nauzea a průjem, pocení. Mezi přípravky patří: *Urtica APS* (Mauermann) a kombinované přípravky např. *Prostakan forte*, *Prostatonin*. (11)

Efekt *Urtica dioica* je podobný k efektu *Serenoa repens* v tom, že hlavní aktivita se zdá v zásahu do vazby dihydrotestosteronu na cytosolové i nukleární receptory. To nasvědčuje roli v prevenci karcinomu prostaty. Studie 431 pacientů s benigní hyperplázií prostaty zjistila, že kombinační terapie složená z extraktů ze *Serenoa repens* a *Urtica dioica* byla efektivní jako finasterid v léčení měla signifikantní antiproliferační efekt na lidské prostatické epiteliální a stromální buňky. Novější výzkum našel mechanismus u kopřivy v předvedení protirakovinného efektu na prostatu. Výzkumníci identifikovali inhibici adenosin deaminázy jako klíčový efekt v prevenci růstu buněk karcinomu prostaty. (12)

### **2.3.5 Cucurbita pepo (Tykev obecná – dýně)**

Tykev obecná je jednoletá bylina známa především pro její velké plody (kulatá bobule). Obsahuje množství sploštělých semen v šesti dvojítech řadách. Pochází z Orientu.

Semínka dýně se používají rovněž k fytoterapii benigní hyperplazie prostaty. Mechanismem účinku je patrně kompetitivní vazba na aromatázy, snížení kapacity aromatáz k testosteronu a diuretické vlastnosti. (11)

### **2.3.6 Calendula officinalis (Měsíček lékařský)**

Měsíček lékařský je známá bylina přibližně 50 cm vysoká s oranžovými trubkovitými nebo jazykovitými květy. Patří do čeledi hvězdnicovité.

Jeho potencionální antimutagenní účinek byl zkoumán s ohledem na obsah látek zvaných saponiny. Jejich účinek byl zkoumán ve francouzské studii *Elias R et al. Antimutagenic activity of some saponins isolated from Calendula officinalis L., C. arvensis L., and Hedera helix L. Mutagenesis 1990; 5:327-331*. Bylo zkoumáno 13 saponinů z těchto 3 rostlin a jejich antimutagenní účinek. 4 saponiny *C. arvensis* a 3 saponiny *H. helix* ukázaly antimutagenní aktivitu proti BAP (benzo-[a]pyrene )(1 µg) a SU (koncentrát moče od kuřáka)( 5 µl). Možný mechanismus antimutagenní aktivity saponinů je diskutován.

### **2.3.7 Echinacea purpurea (Třapatka nachová) a Echinacea angustifolia (úzkolistá)**

Také známá jako třapatka nebo terčovka je hvězdnicovitá rostlina původem ze Severní Ameriky. Existuje litevská studie *Effect of Echinacea (Echinacea Purpurea L. Moench) preparations on experimental prostate gland Skaudickas et al* popisující zmenšení prostaty u krys, kterým byla Echinacea podávána. Došlo k poklesu velikosti prostat ve srovnání s kontrolní skupinou. Tedy lze uvažovat minimálně o jejím efektu na benigní hyperplázii prostaty.

### **2.3.8 *Arctostaphylos uva-ursi* (Medvědice lékařská)**

Medvědice je zelený plazivý keřík podobný brusince, roste v Evropě, Asii, Americe, u nás jde o chráněnou rostlinu, její sběr je zakázán. Obsahuje flavonoidy, třísloviny a glykosid arbutin. Užívá se jako dezinficiens močových cest. Má antimikrobiální a slabě diuretický účinek, používala se při potížích močového traktu.

### **2.3.9 *Hypoxis rooperi*, *Secale cereale*, *Opuntia*, Iněné semínko**

*Hypoxis rooperi* (Africká brambora – African Potato) je známa v Africe již po staletí. Byl prokázán efekt sterolů v ní obsažených na T lymfocyty a na celý imunitní systém. Obsahuje stejně jako jiná fytoterapeutika beta-sitosteroly s možným účinkem na benigní hyperplázii prostaty.

*Secale cereale* (žito seté) je známá obilovina, rostoucí v našich podmínkách. Patří do čeledi Lipnicovité, používá se na mouku, jako krmivo, obsahuje lepek. Součástí přípravků k terapii benigní hyperplazie. Ve 4 studiích se 444 zúčastněnými muži bylo potvrzeno mírné zlepšení celkových urologických symptomů.

(13)

*Opuntia* je z čeledi kaktusovité (*Cactaceae*), pochází s Ameriky, dnes již rozšířená např. ve Středozeří. Cíleně se pěstuje v Mexiku, Brazílii, Bolívii, USA, Africe, Itálii a Indii. Je zřejmě efektivní při léčbě benigní hyperplazie, ale její možný

antiproliferativní účinek stojí v kontrastu s obsahem zinku a kalcia.

Lněné semínko poskytuje všechny nutrienty v malém hnědém nebo zlatém tvrdém semínku. Je to skvělý zdroj dietní vlákniny, omega 3 tuků (jako je alpha-linolenová kyselina) a lignanů. Lignany ve lněném semínku jsou metabolizovány v trávicím traktu na enterodiol a enterolakton, které mají estrogení aktivitu. Ve skutečnosti je lněné semínko větším zdrojem fytoestrogenů než sojové produkty, příjem lněného semínka způsobil větší změny v exkreci 2- hydroxyestrogenů ve srovnání se sojovými produkty.

Na zvířecích modelech užívajících myši *Lin et al* zjistili, že dieta obohacená 5 % semínek inhibuje růst a vývoj rakoviny prostaty v tomto experimentálním modelu. V pilotní studii se 25 muži po chirurgické prostatektomii byli tito muži instruováni jíst nízkotučnou dietu (20 % snížení příjmu energie) a dodávat 30 g lněného semínka denně. Během dalšího sledování v průměru 34 dní se prokázaly signifikantní změny v sérovém cholesterolu, testosteronu a volném androgenním indexu. Proliferační index byl u experimentální skupiny signifikantně nižší a apoptotický index vyšší ve srovnání s kontrolou ((historical matched)). Lněné semínko může být velmi přínosnou potravinou pro muže bojující s karcinomem prostaty. Avšak metaanalýza 9 kohortových a case – control studií odhalila asociaci mezi příjmem oleje ze lněného semínka nebo vysokou hladinou alfa-linolenové kyseliny v krvi a rizikem karcinomu prostaty. Je dost pravděpodobné, že

lignany ve lněném semínku jsou hlavní komponentou protirakovinného efektu lněného semínka, takže lněný olej bez lignanů není velmi prospěšným. Některé značky olejů ponechávají nějaké částice semínek kvůli užitečným vlastnostem lignanů. (14)



## **3. STRAVA V PREVENCI KARCINOMU PROSTATY**

### **3.1 složky stravy pravděpodobně zvyšující riziko karcinomu prostaty**

K potravinám, které jsou se zvýšením rizika vzniku karcinomu prostaty spojovány nejdůsledněji, patří maso a mléčné výrobky. Konzumace velkého množství masa, zejména červeného nebo uzenin, mírně až závazně zvyšuje riziko karcinomu prostaty o  $\geq 30\%$ . Dokládá to většina studií, ale existují důkazy, které tuto skutečnost zpochybňují. Několik studií, které odděleně analyzovaly souvislost nejen s karcinomem prostaty, ale také s pokročilými a metastazujícími tumory, zaznamenalo dokonce vyšší odhady rizika u pokročilých stádií tohoto onemocnění. U pokročilého karcinomu bylo zjištěno 2 násobné zvýšení a u metastazujícího karcinomu 2,2 násobné zvýšení.

Mechanismus, jímž může konzumace masa ovlivňovat riziko karcinomu prostaty, zůstává neznámý. Existují dohady, že pozorovaná pozitivní spojitost může odrážet vysoký příjem tuku, zejména celkový příjem tuku (total fat). V asijských zemích s nízkou incidencí karcinomu prostaty je celkový příjem tuku mnohem nižší než v zemích s vysokou incidencí, avšak jednotlivá zjištění o celkovém množství tuků a obsahu specifických tuků v potravě se různí. (15)

Epidemiologické údaje potvrzují spojitost mezi konzumací živočišných tuků a incidencí karcinomu prostaty. V několika zemích byl též prokázán vztah mezi příjmem tuků a mortalitou. Některé klinické studie vyšší riziko výskytu karcinomu při vysoké spotřebě tuků prokázaly. Závěry kohortových studií jsou ale nepřesvědčivé: pouze jedna z nich shledala statistickou závažnost mezi příjmem tuků a rizikem vzniku CaP. 20 000 havajských mužů v ní bylo sledováno po dobu 9 – 14 let, riziko CaP, spojené s konzumací mléka, hovězího masa a diety s vysokým obsahem tuků činilo 1,4, 1,6 a 1,6.

Většina dat z prospektivních prací jako je Health Professionals Follow-up Studie, vypracovaná *Giovannuccim et al.* Ukazuje významnou souvislost mezi pravděpodobností výskytu adenokarcinomu prostaty a dietou s vysokým podílem červeného masa. Také u mužů se zvýšeným body mass indexem je riziko vzniku tohoto onemocnění vyšší. (2)

Grilované maso nebo maso smažené na pánvi při vysokých teplotách obsahuje heterocyklické aminy, což jsou silné karcinogeny. Bylo to zjištěno ve studiích se zvířaty, kdy se zkoumala prostata krysa. Čím vyšší je teplota a čím delší je úprava pokrmů, tím vyšší je obsah heterocyklických aminů v tepelně zpracovaném mase. Nedávná prospektivní studie, vedená skupinou badatelů z National Cancer Institute (Bethesda, MD, USA), dokonce prokázala, že zvýšení rizika incidence CaP u mužů, kteří konzumují v průměru více než 10 g dlouho upravovaného masa za den ve srovnání s těmi, kteří takové

maso nekonzumují, je statisticky významné (70 %). V této studii se neprokázalo, že by výskyt CaP byl ovlivněn kvalitou nebo barvou masa.

Červené maso je také hlavním zdrojem zinku a je známo, že zinek je nezbytný pro syntézu testosteronu. Užívání zinku ve formě potravinového doplňku zvyšuje riziko CaP. Bylo to pozorováno u mužů, kteří užívali více než 100 mg zinku denně; u mužů užívajících zinek po dobu více než 10 let došlo k >2násobnému zvýšení rizika ve srovnání s muži, kteří zinek neužívali. Bylo také zjištěno, že zvýšená konzumace masa a vysoký příjem zinku a proteinů souvisejí v přímé úměře s vyšší koncentrací cirkulujícího insulin-like growth factor I (IGF -I). Je zajímavé, že vysoké hodnoty korespondují s vysokou incidencí karcinomu prostaty.

Konzumenti velkého množství masa většinou konzumují méně ovoce a zeleniny, a proto mohou mít relativní nedostatek jistých antikarcinogenních látek. Studie, která nedávno proběhla v Ontáriu v Kanadě, prokázala, že způsob stravování (processed meat pattern) spočívající hlavně na konzumaci červeného masa, uzenin, vnitřností, obilovin a světlého pečiva zvyšuje riziko karcinomu prostaty 2,75krát.

Mléčné produkty zřejmě také ovlivňují míru rizika CaP. Několik studií, které odděleně analyzovaly pokročilý a metastazující CaP, prokázalo, že souvislost může být těsnější u pokročilých karcinomů než u karcinomů prostaty obecně. Mnohé studie ukazují, že kalcium, v západní populaci hlavní výživná

složka mléčných produktů, může hrát při vzniku CaP roli významnou. V Health Professionals' Follow-up Study bylo zjištěno, že riziko vzniku metastazujícího CaP bylo přibližně 5krát vyšší u mužů, jejichž denní příjem kalcia přesahoval 2 000 mg než u mužů, jejichž denní příjem nepřesáhl 500 mg. Sekundární výsledky randomizované kontrolované klinické studie zkoumající příjem vápníku nepodporují tuto souvislost; většina pacientů v této studii však neměla karcinom v pokročilém stádiu. Další možný mechanismus může opět zahrnovat IGF-I. Vysoká konzumace nízkotučného mléka je spojena s vyšší koncentrací cirkulující IGF-I. Další možností je, že rozvětvené mastné kyseliny, vyskytující se zejména v mléčném tuku a také v hovězím mase, mohou poskytovat gen alfa-methyl-acyl CoAracemasy (AMACR), jehož silná exprese byla dříve prokázána u karcinomů prostaty a nikoli u prostaty zdravé. (15)

Jak prokazuje Prospektivní studie přísunu vápníku a incidentálního a fatálního karcinomu prostaty (*Giovannucci E et al, A Prospective Study of Calcium Intake and Incident and Fatal Prostate Cancer, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 203-210*) hodnota vyšší než 1 500 mg/den znamená již přísun vysoký.

### **3.2 Složky stravy považované za protektivní**

Existuje sice obecné doporučení konzumovat  $\geq 5$  porcí zeleniny a ovoce denně, avšak nashromážděná fakta o celkové

konzumaci ovoce a zeleniny nedokazují, že by toto množství mělo vliv na snížení rizika CaP. Takový je závěr Expert Group v International Agency for Research on Cancer, nedávno potvrzený rozsáhlou prospektivní studií. Několik epidemiologických studií však zaznamenalo souvislost konzumace některých druhů zeleniny, zejména rajčat (obsahují lykopen, predominantní karotenový pigment v séru) s nižším rizikem CaP. Hodnocení 4 studií zkoumajících lykopen v séru v souvislosti s incidencí CaP uvádí snížení rizika o 25 – 80 %. Vysoký příjem rajčatové šťávy, hlavního zdroje biologicky dostupného lykopenu, odpovídal 35 % snížení incidence pokročilého CaP. V metaanalýze 21 studií vykazovala zvýšená konzumace rajčat souvislost s 10-20 % snížením rizika. Existují důkazy, že i jiné karotenoidy snižují riziko vzniku CaP.

Několik epidemiologických studií zaznamenalo inverzní vztah mezi hlávkovou a košťálovou zeleninou (zejména hlávkové zelí, brokolice, květák a růžičková kapusta) a rizikem vzniku CaP, avšak European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) to nepotvrdila. V Health Professionals' Follow-up Study byla inverzní souvislost pozorována pouze u karcinomu časného stádia u mladších mužů, což dokazuje, že konzumace hlávkové a košťálové zeleniny může být významná v časném stádiu procesu karcinogeneze. Antikarcinogenní fytochemické látky, které se vyskytují v hlávkové a košťálové zelenině (indole-3-carbinol a isothiokináty), mohou indukovat antioxidační enzymy a kompenzovat oxidační poškození. Na zvířecích modelech CaP bylo

také prokázáno, že tyto látky mají proapoptické, antiproliferativní a antimetastazující vlastnosti. V experimentálních studiích bylo dále prokázáno, že i další fytochemické látky, jmenovitě polyfenoly a izoflavony, vyskytující se v ovoci, zelenině, čaji a červeném víně, mají antioxidační, antiproliferativní a antiandrogenní nebo proapoptický účinek. Dnes ovšem neprobíhá mnoho studií, které by se vztahem mezi potravinami obsahujícími tyto substance a vznikem CaP zabývaly. Vzhledem ke slibným výsledkům studií in vitro a studií na zvířatech, které se fytochemickým látkám věnovaly, je žádoucí provést epidemiologické studie.

Bylo zjištěno, že vitamín E, antioxidant vyskytující se zejména v rostlinném oleji, oříšcích, olejích z ořechů a ve vaječném žloutku výrazně snižuje riziko CaP u kuřáků. Výsledky randomizované intervenční studie, do které byli zapojeni Finové, dlouholetí kuřáci, (ATBC = alfa-Tocopherol, beta-Carotene Cancer Prevention studie), prokázaly, že mezi muži, kteří užívají doplňkový vitamín E (alfa-tokoferol) v dávce 50 mg/den je o 30 – 40 % nižší incidence a mortalita na karcinom prostaty než u mužů užívajících placebo. Tyto výsledky potvrdila observační studie vedená americkými lékaři. U kuřáků užívajících vitamín E jako doplněk stravy bylo zaznamenáno 50 %, hraničně signifikantní, snížení rizika metastazujícího a fatálního CaP, ale nebyla pozorována žádná souvislost s rizikem výskytu CaP v celé skupině. Kromě toho byl zaznamenán inverzní vztah mezi obsahem vitamínu E v séru a pokročilým CaP u kuřáků i v

nedávném vyhodnocení studií; 2 skupiny zahrnující 5 kazuistik a 4 studie založené na séru tento vztah nezaznamenaly. Některé z mála epidemiologických prospektivních studií zaznamenaly inverzní souvislost mezi hodnotou gamatokoferolu v séru a rizikem CaP.

Selen je nezbytný stopový prvek a vyskytuje se zejména v obilovinách, rybách a vejcích. Obsah selenu v půdě určuje hodnotu selenu v rostlinách, které se v ní pěstují. Odchytky v obsahu selenu v potravinách můžeme tedy odvozovat od obsahu selenu v půdě v dané geografické oblasti. V několika rozsáhlých prospektivních studiích se ukázalo, že příjem selenu znamená nižší riziko CaP, avšak neplatí to vždycky. U mužů, kteří měli vysokou hodnotu selenu v nehtech či plazmě bylo o 50 - 60 % nižší riziko CaP než u těch, kteří měli hodnoty selenu nízké. V randomizované studii Nutrition Prevention of Cancer Trial měli muži ze skupiny užívající selen jako doplněk stravy o 50 % nižší riziko vzniku ve srovnání se skupinou užívající placebo.

V posledních letech byla věnována velká pozornost takzvaným fytoestrogenům. Jsou to fytochemické látky, které se vyskytují v rostlinách a mají podobný účinek jako estrogen. Ponejvíce se zkoumaly potraviny ze sóji, sojové mléko a potravinové doplňky, ovšem vládní studie, provedená v nedávné době dospěla k závěru, že „důkazů o blahodárných účincích sóji v prevenci některých onemocnění – včetně rakoviny – je málo a jsou nepřesvědčivé, přestože jí bylo věnováno mnoho studií“. V

současnosti probíhá rozsáhlá prospektivní studie Adventistů sedmého dne, a ta snad poskytne přesnější závěry.

Důležitý je signál, že konzumace sóji během adolescence a puberty (jako v asijských zemích) může snížit riziko karcinomu, kdežto později v životě je tento její účinek minimalizován. Zatím je to jedna z otázek, na které nemáme odpověď. Nutno poznamenat, že sója není u západních populací tradiční potravinou a její konzumace je na západě obecně velmi nízká. Avšak západní národy tradičně konzumují jiné potraviny obsahující takzvané lignany (například lněné semínko a žito), u nichž jsou také popisovány antikarcinogenní vlastnosti podobné estrogeneru.

Řada studií in vitro a studií na zvířatech potvrzuje vliv potravin bohatých na lignany a purifikovaných lignanů na vývoj CaP, avšak epidemiologických studií je nedostatek a jejich zjištění jsou rozporuplná. V rozsáhlé studii, která nedávno proběhla ve Švédsku, nebyla celková nebo individuální konzumace lignanů nebo izoflavonidů dáována do souvislosti s karcinomem prostaty. Avšak celkově vysoká konzumace potravin bohatých na lignany a izoflavony korespondovala s mírně nižším rizikem CaP. Inverzní souvislost mezi lignany a dalšími fytochemickými látkami byla doložena další nedávnou studií, která prokázala, že strava založená na potravinách bohatých na lignany může být při snižování rizika CaP významná.

Konzumace ryb snižuje incidenci a mortalitu na karcinom prostaty. Mechanismus, který to způsobuje, může souviset s



obsahem omega-3 mastných kyselin v mořských olejovitých rybách (losos, makrela, sardinky, sled). V experimentálních studiích bylo prokázáno, že tyto mastné kyseliny ovlivňují vývoj CaP. Navíc jsou ryby dalším zdrojem selenu, a dokonce vitamínu D a ty mají také antikarcinogenní vlastnosti. Je však třeba zdůraznit, že hlavním zdrojem vitamínu D (přibližně z 90 %) zůstává ultrafialové záření.

Existuje jen málo studií, které by zkoumaly stravu jako predikátor progresu karcinomu a doby přežití v období po diagnostikování karcinomu. Jedna prospektivní studie zaznamenala významné omezení progresu i recidivy při zvýšené konzumaci rajčatové šťávy a ryb po diagnostikování karcinomu. Konkrétně 2 porce rajčatové šťávy a ryb týdně navíc signalizovaly 20 % až 70 % snížení progresu. Vyšší mortalita byla zaznamenána při vyšším příjmu nasycených tuků po diagnostikování karcinomu. Bylo prokázáno, že zásadní změny v životním stylu a stravování zpomalují progresi CaP nízkého stupně v časném stadiu. Veganská strava se skládala hlavně z ovoce, zeleniny, obilovin (polysacharidy), luštěnin a sójových potravin, které obsahují malé množství sacharidů a jen 10 % kalorií u nich pochází z tuků. K této stravě byl denně podáván rybí tuk (3g), vitamín E (400 mezinárodních jednotek), selen (200 µg) a vitamín C (2g). Pro hlubší poznání vlivu stravy na progresi karcinomu v období po diagnostikování bude zapotřebí dalších studií. Údajů sice není mnoho, existuje však několik studií, které naznačují, že většina pacientů s CaP užívá

potravinové doplňky; ve Spojených státech se podíl těchto pacientů pohybuje mezi 73 a 90 %. Není známo, zda potravinové doplňky mohou mít vliv na průběh onemocnění. Jejich účinky by se měly zkoumat.

Nashromážděné důkazy napovídají, že strava je důležitým etiologickým faktorem při vývoji CaP a lze ji považovat za preventivní opatření. Pokud máme zjistit, které faktory souvisejí s vyšším výskytem CaP, je nutný další výzkum. Dále je třeba stanovit, ve kterých mechanizmech a časových úsecích máme hledat příčiny takového zvýšení. Rizikové faktory související se stravou a preventivní opatření, na něž jsme v tomto přehledu poukázali, mohou ovlivnit prediagnostická doporučení u skupin se zvýšeným rizikem CaP. (15)

### **3.2.1 Sojové proteiny a izoflavonoidy**

Dietní rozdíly mezi západem a východem jsou i v množství přijaté sóji. Coward et al prokázali průměrnou konzumaci 35 g sóji u tchajwanských mužů. Genistein a daidzen – izoflavonoidy, kterým se připisují příznivé účinky sóji, jsou přítomny v koncentraci 3 mg/g sójových bobů. Tato hodnota předpokládá průměrný příjem 100 mg izoflavonoidů u tchajwanských dospělých. Průměrný asiát sní alespoň 50 mg/den sójových izoflavonoidů, to je obrovský rozdíl oproti 1-2 mg/den u americké populace.

Plazmové koncentrace prokazují podobné rozdíly: 70 krát až 110 krát vyšší koncentraci u japonských mužů než u Finů na západní dietě.

Hiarayamova 17 letá kohortová studie provedená na souboru 265 000 japonských mužů objasnila vztahy mezi dietními návyky a incidencí karcinomu. Denní konzumace sójových bobů se ukázala jako nejlepší ochranný faktor CaP, byly shledány až 40 % rozdíly mezi skupinami s vysokým a nízkým příjmem sójových bobů.

Studie s izoflavonoidy provedené in vitro a in vivo prokázaly inhibici růstu nádorových kultur adenokarcinomu. Tato pozorování potvrzují hypotézu, že celosvětové rozdíly v incidenci karcinomu jsou způsobeny inhibicí přechodu mikrokarcinomu v klinicky manifestní karcinom. Vznik tumoru se zdá být neovlivněn, což je podepřeno závěry studií hodnotících autoptické preparáty.

Na základě výše uvedeného lze konstatovat, že se zdá jako žádoucí změna západní diety ve prospěch vyšší konzumace izoflavonoidů.

### **3.2.2 Selen**

Selen, esenciální stopový prvek, se nachází v chlebu, obilovinách, rybách a mase. Selen je nepostradatelný při funkci glutathion peroxidázy, enzymu, který ochraňuje buněčné membrány a deoxyribonukleovou kyselinu před oxidací.

Health Professional Follow-up studie shromáždila přes 30 000 kousků nehtů pro dlouhodobé hodnocení plazmové koncentrace selenu. Byla shledána souvislost mezi diagnostickou hladinou selenu a rizikem vzniku pokročilého

karcinomu prostaty. Poměr činil 0,35 pro populaci s vysokou a nízkou hodnotou.

Prospektivní dvojitě slepá studie Clarkova demonstrovala signifikantní redukci až o 50 % u mortality a 63 % pokles incidence CaP ve skupině mužů, kterým bylo podáváno 200 µg selenu denně po dobu 4,5 roku. Jediný nedostatek studie je, že byla primárně zkoumána incidence kožních malignit nikoliv karcinom prostaty.

Data z další studie o selenu a vitamínu C (SELECT) studie musí být zhodnocena před zahájením rutinního podávání selenu jako preventivního faktoru karcinomu prostaty.

### **3.2.3 Lykopeny**

Lykopeny jsou antioxidanty, které se nacházejí hlavně v rajčatech. Lykopeny mají vliv na proliferaci mnohých malignit jako plicního karcinomu, karcinomu endometria a karcinomu prsu. Jejich funkcí je antioxidační působení.

Kohortová studie u 14 000 adventistů sedmého dne zjistila, že příjem rajčat, fazolí, čočky a hrachu je spojen se snížením rizika CaP. Článek Giovanucciho prokázal prospěch podávání lykopenu u karcinomu plic, prostaty a žaludku. Data prokazují relativní riziko CaP 0,79, resp. 0,50 při srovnání vysokého a nízkého příjmu rajčatových výrobků. Studie Health Professionals follow-up shledala relativní riziko 0,84 při vysokém příjmu lykopenů. Příjem kečupu, hlavního zdroje lykopenů, je dokonce spojován s ještě výraznějším snížením rizika: riziko při podávání

více než 2krát týdně oproti podávání s nižší četností než 1krát měsíčně je 0,77.

Podávání lykopenu by mohlo tyto závěry vysvětlovat, ale zatím nebyla prokázána přímá spojitost. Jsou zapotřebí další důkazy pro potvrzení pozitivního působení lykopenů.

Jeden nápadný případ byl popsán v Journal of Urology v srpnu 2001. Pacient s hormonálně refrakterním CaP opustil tradiční léčbu a začal užívat velká množství lykopenů ve formě potravních doplňků. Po 2 měsících této nekonvenční léčby došlo k poklesu prostatického specifického antigenu (PSA) z 139,6 na 8,1 ng/ml. Scintigrafie skeletu prokázala zmenšení kostních metastáz. PSA se udržel na hodnotě 3 – 8 ng/ml po dobu 18 měsíčního sledování.

#### **3.2.4. Vitamíny A, C, D, E**

Vitamín A hraje důležitou roli v buněčné diferenciaci a proliferaci. Epidemiologická data zabývající se vztahem sérové hladiny vitamínu A a rizikem CaP jsou nepřesvědčivá. Nejkontroverznější data byla získána Finnishovou prací pojednávající o alfa-tokoferolu a beta-karotenu. U souboru mužů, kterým byl podáván alfa-tokoferol, byla dokonce zjištěna o 23 % vyšší incidence. V současnosti není důkaz pro roli vitamínu A v prevenci CaP.

Vitamín C má mohutné antioxidační působení. Může mít jistý preventivní efekt u kolorektálního karcinomu, karcinomu ústní dutiny, faryngu, jícnu, prsu a karcinomu dolních močových

cest. Nicméně zatím nebylo zjištěno možné preventivní působení vitamínu C u CaP.

Vitamín D může mít význam v chemoprevenci CaP. Tento předpoklad je založen na nepřímém vztahu mezi expozicí ultrafialovému záření a mortalitou na CaP. Klinické zprávy předpokládají nižší riziko CaP u vysokých sérových hodnot vitamínu D. Nejsou k dispozici žádné klinické studie hodnotící vliv suplementace vitamínem D na incidenci CaP.

Vitamín E je hlavní antioxidant působící na buněčné fosfolipidové membráně. U vitamínu E jsou předpokládány četné antitumorózní vlastnosti. Byla pozorována inhibice kultur karcinomu prostaty in vivo a in vitro podáváním vitamínu E. Health and Professionals Follow-up studie zjistila, že suplementace vitamínem E neovlivňuje incidenci CaP, ale ve 44 % zamezuje rozvoji metastatického karcinomu u kuřáků. Finnishova randomizovaná studie hodnotila efekt alfa-tokoferolu a beta-karotenu na incidenci karcinomu plic u souboru 30 000 dospělých kuřáků. Ačkoliv ani jedna z těchto látek nesnížila incidenci karcinomu plic, ve skupině, v níž se podávalo 50 mg vitamínu denně, autoři zaznamenali méně případů karcinomu plic. Po 6 letech sledování bylo zjištěno výrazné snížení incidence CaP (32 %) a mortality (41 %). SELECT studie poskytne další data pro objasnění role vitamínu E v prevenci karcinomu prostaty. (2)

### **3.2.5 Zelený čaj**

Zelený čaj může mít potenciálně protektivní účinek. Obsahuje polyfenoly (epigallocatechin-3-galát), které mají antioxidantní účinky, indukují apoptózu androgen-dependentních i nondependentních buněk a inhibují aktivitu ornitindekarboxylázy (enzym asociovaný s proliferací buněk CaP).(15)

Jiným předpokládaným důvodem pro nízkou incidenci karcinomu prostaty v Asii je vysoký příjem zeleného čaje ve dietě (Jian, Xie, Lee, & Binns, 2004). Aktivním principem odpovědným za protirakovinný efekt se zdají být katechiny, které mají mnohočetný účinek zahrnující regulaci buněčného cyklu a apoptózy, snížení aktivity ornitin dekarboxylázy, inhibici proteosomální aktivity a inhibici matrix metaloproteáz. (Adhami, Ahmad, & Mukhtar, 2003). Epigallocatechin 3 gallate byl identifikován pro signifikantní chemoprotektivní účinek v experimentálních modelech (Adhami et al., 2003). Přestože není známý nepříznivý efekt pro tento přírodní produkt v dávkách užívaných v epidemiologických studiích, postavení tohoto činitele v preventivním instrumentáři je pro tuto chvíli nejasné. (17)

### **3.2.6 Šťáva z granátového jablka**

Proběhla studie II. Fáze zkoumající účinek konzumace šťávy z granátového jablka u mužů, u nichž dojde po operaci nebo ozařování karcinomu prostaty ke zvýšení hladin PSA Pantuck et al. Clin Cancer Res, tu hodnotí prof. Patrik C. Walsh pro Urologické listy 2007; 5 (4):48-61 takto: V této otevřené studii II. Fáze autoři testovali účinek konzumace 2 dl džusu z

granátového jablka / den u mužů s poměrně indolentním onemocněním (hladina PSA nižší než 5 ng/ml a Gleasonovo skóre < 8), u nichž došlo po operaci nebo radioterapii ke zvýšení hladiny PSA. U 4 ze 46 pacientů (8,7 %) došlo k více než 50 % poklesu hladiny PSA. Autoři se domnívají, že benefit zaznamenali i někteří další pacienti (vzhledem k tomu, že došlo ke zlepšení křivky nárůstu jejich hodnoty PSA). Bohužel tato studie nebyla designována jako randomizovaná studie, přestože by bylo obtížné stanovit vhodné placebo. Při sledování pacientů, u nichž dojde po radikální prostatektomii ke zvýšení hladin PSA, jsem zaznamenal nevysvětlitelný výskyt delších období, kdy dochází ke stagnaci hladiny PSA nebo dokonce k jejímu poklesu. Závěry této studie na mě nepůsobí moc přesvědčivě. Ke zjištění účinnosti této léčby je nezbytné provedení studie III. Fáze. Ale kdo by něco namítal proti 1 sklenici džusu denně.

### **3.2.7 Potravinové doplňky**

Koenzym Q10 je komplex vitaminů B, C, stopových prvků, kyseliny mevalonové a aminokyselin. Byl prokázán jeho určitý efekt u pacientů s lokalizovaným karcinomem spojený se snížením hladiny PSA, ale efekt u nemocných s pokročilým karcinomem prostaty nebyl žádný.

IP-6 (inositolhexafosfát) je obsažen v kukuřici, fazolích a bílém chlebu. Snižuje riziko vzniku karcinomu prostaty a inhibuje buněčný růst.



PC-SPES je směs 8 rostlin (např. lékořice), z nichž některé mají estrogení aktivitu a snižují plazmatické koncentrace testosteronu. Byl prokázán signifikantní pokles PSA u pacientů s hormonálně dependentním CaP, kteří užívali 9 kapslí denně. Cena je však vysoká (cca 500 \$/měsíc) a vyskytly se významné nežádoucí účinky (gynekomastie, oběhové potíže, poruchy koagulace). Neexistuje však dlouhodobá studie prokazující její účinek, v roce 2001 byl preparát stažen z trhu pro vysoký obsah warfarinu a estrogenů. V současné době je zkoumána možnost jeho použití při terapii druhé linie hormonálně refrakterního karcinomu prostaty. Inhibice růstu karcinomu prostaty pomocí potravinových doplňků (lyzin, prolin, arginin, kyselina askorbová a zelený čaj) byla experimentálně zjištěna u myší. Byl prokázán pokles vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a matrixové metaloproteinázy (MMP-9). (16)

### **3.2.8 Koření**

Koření dodá jídlu chuť, ale také může mít protirakovinné vlastnosti. Indie má jeden z nejvyšších podílů na karcinomu prostaty ve světě a lidé tam jedí typickou stravu obsahující širokou paletu koření. Existuje omezený důkaz o tom, že capsaicin, komponenta čili paprik, která je dělá ostrými, má nějaké antikarcinogenní vlastnosti. Obojí kari a kmín (cumin) obsahuje turmeric, u kterého byl nalezen protirakovinný účinek na buněčné kultury. Výzkum zvířat v Asii naznačuje, že capsain

má antitumorózní efekt. Studie na Yale University zjistila, že capsain zasahuje do procesu nádorových formací u myší. (12)

Na univerzitě v Texasu prokázali, že curcumin (diferuloylmethane) inhibuje růst a indukuje apoptózu a také demonstrovali, že TRAIL (TNF - related apoptosis-inducing ligand) indukuje apoptózu navázáním na specifický receptor.

Schopnost curcuminu inhibovat kapilární tubulární formaci a buněčnou migraci a zvětšovat terapeutický potenciál TRAILu naznačuje, že curcumin sám nebo v kombinaci s TRAIlem může být užíván pro prevenci karcinomu prostaty nebo terapii. (18)

## 4.CHEMOPREVENENCE

### 4.1 Finasterid

Finasterid je syntetická 4-azasteroidní sloučenina strukturou podobná testosteronu. Finasterid je specifický inhibitor 5 $\alpha$ R II. typu, vytváří stabilní komplex medikament-enzym, nemá však afinitu na androgenní receptor ani nezpůsobuje inhibici produkce jiných steroidních hormonů. Dávka 5 mg finasteridu způsobuje rychlé snížení hladiny dihydrotestosteronu (DHT) v séru (maximální účinek nastupuje po 8 hod) a supresi tvorby DHT, která přetrvá po 24 hod. Účinek finasteridu na koncentraci androgenů v séru a v prostatě byl prokázán v mnoha studiích. Nepřerušovaná aplikace 5 mg finasteridu denně (doporučená dávka pro léčbu BHP) způsobuje 70 % snížení hladiny DHT v séru a 90 % snížení hladiny DHT v prostatě. Současně dochází k 10 % zvýšení hladiny testosteronu a luteinizačního hormonu, jejich hodnota však zůstává v normálním fyziologickém rozmezí.

Prevence karcinomu prostaty byla předmětem klinické studie III. fáze „Prostate Cancer Prevention Trial“ (PCPT). Design této studie zahrnoval významné otázky týkající se výběru vhodných cílů studie, výběru dostatečně velké populace mající statistickou průkaznost a kompletního zjištění stadia onemocnění. PCPT, zahájená v roce 1993 krátce po schválení finasteridu. FDA, byla první studií založenou na populaci, která

se zabývala chemoprevencí karcinomu prostaty. Tato prospektivní, randomizovaná, zaslepená a placebem kontrolovaná studie zkoumala hypotézu, zda finasterid, který selektivně inhibuje 5 $\alpha$ R II. typu a snižuje intraprostatickou hladinu (DHT), a tím zabraňuje vzniku karcinomu prostaty. 18 882 mužů ve věku 55 let nebo více s normálním digitálním rektálním vyšetřením a hladinou prostatického specifického antigenu (PSA) v séru 3,0 ng/ml nebo méně bylo randomizováno k aplikaci 5 mg/den finasteridu nebo placebo po dobu 7 let. Biopsie prostaty byly prováděny z příčinných důvodů (abnormální nález při digitálním vyšetření prostaty nebo PSA > 4,0 ng/ml) a na konci 7letého sledování. Komise pro bezpečné sledování ukončila studii o 15 měsíců dříve, po dosažení primárního cíle, jímž bylo 25 % snížení rizika vzniku karcinomu prostaty ve větvi pacientů užívajících finasterid, vzhledem k tomu, že analýza prokázala, že další provádění biopsií by nezměnilo výsledek studie. Výsledky PCPT jsou následující:

1. prevalence karcinomu se snížila z 24,4 % ve skupině užívající placebo na 18,4 % ve skupině užívající finasterid (snížení o 24,8 %)
2. ve skupině užívající finasterid byla zaznamenána 6,4 % prevalence a ve skupině užívající placebo byla zaznamenána 5,1 % prevalence karcinomu s Gleasonovým skóre 7–10
3. u mužů, u nichž byla prováděna odůvodněná biopsie prostaty (abnormální výsledek vyšetření prostaty nebo zvýšená hodnota

PSA) a u mužů podstupujících biopsii prostaty na konci studie bylo zaznamenáno stejné snížení rizika karcinomu prostaty

4. vedlejší účinky související se sexuálním životem byly častější u pacientů užívajících finasterid

5. výskyt symptomů močových cest (např. symptomy dolních cest močových a riziko močové retence) a léčba (např. transuretrální resekce prostaty) byly častější u pacientů užívajících placebo

6. objem prostaty ve skupině užívající finasterid byl o 25 % nižší než ve skupině užívající placebo.

Překvapivá byla vysoká prevalence karcinomu prostaty u mužů bez klinického podezření na přítomnost. Design této studie předpokládal 6% prevalenci vycházející z incidence databáze SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), již uvádí Centrum pro kontrolu chorob.

Překvapivým zjištěním byl i fakt, že muži, kteří byli vystaveni působení finasteridu po nejkratší dobu (1–7 let), měli vyšší riziko HG onemocnění, než muži léčení placebem. Při biopsiích prováděných z důvodu podezřelého nálezu bylo u pacientů léčených pomocí placebo detekováno celkem 148 tumorů Gleasonova skóre 7–10, u pacientů léčených finasteridem bylo detekováno 188 tumorů se skóre 7–10. Při analýze skupiny mužů, kteří byli léčení pomocí finasteridu po dobu celých 7 let nebyl překvapivě zjištěn žádný rozdíl v počtu HG tumorů: 89 tumorů u mužů léčených placebem, 92 tumorů u mužů léčených finasteridem. (20)

Dle Thomsona je odlišná detekce HG onemocnění u subjektů užívajících finasterid pravděpodobně způsobena odebráním vzorků z většího podílu prostaty z důvodu její menší velikosti. Snížení objemu žlázy – u finasteridu přibližně o 25% - zvýší poměr žlázy, z níž je odebrán vzorek pomocí sextanové biopsie, jako je tomu v PCPT.

## **4.2 Dutasterid**

V současné době probíhá mezinárodní studie zahrnující 8 000 mužů, která zkoumá účinnost dutasteridu (neselektivního inhibitoru 5 $\alpha$ R typu I i II). Dutasterid je silný inhibitor 5-alfa-reduktázy. Tento preparát snižuje PSA v průběhu 1 roku o 50 % a v průběhu 4 let přibližně o 65 %. Význam aplikace dutasteridu při prevenci karcinomu prostaty spočívá ve vysoké expresi obou izoform 5-alfa-reduktázy u karcinomu prostaty. Zajímavým faktem je, že izoforma 2. typu je mnohem více uplatňována u BHP než izoforma typu 1. Jinými slovy, nadměrná exprese izoformy typu 1 u karcinomu versus benignímu epitelu je mnohem vyšší než exprese typu 2. Na zvířecím modelu krysy u xenograftu karcinomu prostaty R3327-H způsobuje finasterid mírné zpomalení růstu tumoru, zatímco u zvířat léčených pomocí dutasteridu došlo k mnohem větší inhibici růstu tumoru. Do klinické studie REDUCE bylo zahrnuto 8 000 mužů z celého světa, očekává se, že studii dokončí přibližně 6 000 mužů. Všichni muži jsou ve věku 50–75 let, v průběhu 6měsíční

randomizace podstoupili 1 biopsii prostaty s negativním výsledkem a hodnota PSA se pohybuje v rozmezí 2,5–10 ng/ml. Po období 1 měsíce užívání placebo muži v průběhu dalších 4 let podstoupí 2 plánované biopsie – po 2 a 4 letech. Výsledky této studie budou brzy k dispozici. Druhá studie zkoumající účinek dutasteridu testuje, zda lze tento preparát užít přímo k léčbě karcinomu prostaty. Tato studie, nazývaná „REduction by Dutasterid of clinical progression Events in Expectant Management of prostate cancer“ (REDEEM) je multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, která zahrnuje 300 mužů s karcinomem prostaty randomizovaných k aplikaci dutasteridu nebo placebo, u nichž je následně provedena biopsie po 1,5 a 3 letech. Primární cíle studie zahrnují stanovení doby do progresse onemocnění (primárního), doby do zahájení primární terapie, doby do patologické progresse, změn souvisejících s úzkostí pacienta spojenou s onemocněním, diagnostiku karcinomu prostaty při opakovaném provádění biopsie, změnu Gleasonova skóre a změnu klinického stadia. (20)

### **4.3 Další preparáty**

Také dlouhodobé užívání nesteroidních protizánětlivých léků souvisí až se 39 % snížením rizika vzniku karcinomu prostaty. Pro své nežádoucí účinky (krvácení, kardiologické a neurologické komplikace atd.) se v této indikaci nepoužívají, přesto zůstávají slibným chemoterapeutikem. NSAID a COX-2

inhibitory totiž způsobují apoptózu buněk karcinomu prostaty. Jejich protizánětlivý efekt také snižuje možnost vzniku chronického zánětu, který může riziko karcinomu zvýšit. Ve studii Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. N Engl J Med 2003; 349: 366 autoři zjistili, že u infikovaných pacientů byl CaP diagnostikován v nižším věku a s vyššími titry protilátek, což dokazuje, že velký počet těchto mužů měl chronickou asymptomatickou infekci, jež mohla neléčená vyvolat chronický zánět a ten se mohl podílet na patogenezi karcinomu prostaty.

Uvažuje se i o možném vlivu statinů a selektivních modulátorů estrogenních receptorů na prevenci karcinomu prostaty, ale v současné době neexistuje dostatek studií. (17)

V oblasti prevence úmrtí na CaP se zatím jako nejslibnější jeví intenzivní časná detekce karcinomu prostaty u poučeného pacienta, protože doposud zkoušená farmaka, která by snižovala riziko vzniku CaP, zatím nenaplnila očekávání, která do nich byla vkládaná (24, 25).



## Závěr

Používání klasických fytoterapeutik, známých v užívání při benigní hyperplázii prostaty, není v současné době dle Evidence Based Medicine doporučováno k prevenci CaP. Jejich možný protizánětlivý, 5-alfa-reduktázu inhibiční a alteraci růstových faktorů způsobující účinek by měl být nejprve prokázán na exaktně definovaném léčivu. Studie PCPT s ohledem na výskyt HG onemocnění po podávání finasteridu přinesla poměrně kontroverzní výsledky. Proto byly zahájeny další studie zkoumají další léčiva s inhibičním vlivem na 5-alfa-reduktázu (dutasterid – studie REDUCE, REDEEM). Na jejich definitivní výsledky si budeme muset teprve počkat.

Látky typu lykopenů představují možnou budoucnost v oblasti fytoprevence na bázi ovlivnění skladby a výběru potravin. Tento možný preventivní účinek však vyžaduje mnohem větší spolupráci rizikových pacientů. Je třeba usilovat o ovlivnění jejich životního stylu, fyzické aktivity a způsobu stravování. Preventivní působení některých potravin můžeme všem pacientům doporučit. Nízkotučná strava (bez konzumace velkého množství tepelně upraveného masa a naopak s velkým množstvím rajčat, kečupu, rajčatové šťávy, hlávkové a košťálové zeleniny, ryb a doplňků jako omega 3-mastné kyseliny, vitamínu E, D a selenu) má preventivní účinky jistě nejen v oblasti karcinomu prostaty. Poněkud problematické zůstává možné zvýšení rizika CaP po příjmu vápníku, zinku, mléka a mléčných

výrobků. Riziko osteoporózy, které vyšší věk s sebou nese, naopak vyšší příjem vápníku u této skupiny obyvatelstva vítá. Východiskem bude zřejmě rozumný kompromis při snaze zabezpečit adekvátní přísun vápníku. Opomenut by neměl zůstat ani fakt, že konzumace sóji (lignany, izoflavony) během puberty a adolescence může riziko CaP snížit. Tento fakt by měl být znám nejen urologům, ale i praktickým lékařům pro mladistvé a dospělé.

## **Souhrn**

Karcinom prostaty je v současné době považován za jeden z hlavních medicínských problémů v mužské populaci. V posledních letech narůstá nejenom jeho incidence, ale také mortalita. Proto je nezbytné věnovat prevenci tohoto zhoubného nádoru nezbytnou pozornost a pokusit se zapojit všechny dostupné prostředky k edukaci lékařů a laické veřejnosti.

V Evropě každý rok diagnostikujeme 2,6 miliónu nových pacientů. Výskyt karcinomu narůstá ve vyšším věku. Více než 75 % nově zjištěných případů karcinomu prostaty postihuje muže starší 65 let.

Fytoprevence karcinomu prostaty zahrnuje soubor opatření, pomocí kterých můžeme onemocnění předcházet na základě užívání extraktů z rostlin, částí rostlin samotných nebo pomocí změny ve způsobu stravování ve prospěch potravin na rostlinné bázi snižujících riziko vzniku karcinomu prostaty.

## **Summary**

Prostate cancer belongs to the most common type of cancer among men. In the last years its incidence as well as the mortality has increased. Therefore it is essential to pay attention to the prevention of this disease and use all the available resources to educate doctors and patients about this.

Each year we diagnose 2.6 million of new patients in Europe. The incidence of cancer is increasing in higher age. More than 75% of newly identified cases of prostate cancer affects men over 65.

Phytoprophylaxis in prostate cancer involves a series of measures through which we can prevent disease on the basis of the use of extracts from plants, plant parts themselves or through changes in diet in favor of plant-based foods reducing the risk of prostate cancer.

## Seznam použité literatury

1. JEMAL, A. et al., Cancer Statistics, 2008, CA Cancer J Clin 2008;58;71-96
2. BLYWEERT,W. and VAN POPPEL. The Dietary Basis of Prevention Prostate Carcinoma, Current Medical Literature Urology. The Royal Society of Medicine. 2002, 8 (4)
3. PACÍK, D. Karcinom prostaty – aktuální pohled. Urologie pro praxi 2002, 1: 9-17
4. PACÍK, D. Současné informace o karcinomu prostaty, Urologické listy 2004, 4
5. HERÁČEK, J. Hormonální profil u mužů s lokalizovaným a lokálně pokročilým karcinomem prostaty, Dizertační práce, Praha 2008, 10-27
6. HORA, M. Fytopreparáty v léčbě BHP, Urologické listy. 2004, 4
7. VESELSKÝ, Z. Význam fytotherapie u nemocných s benigní hyperplázií prostaty, Urologie pro praxi, 2006; 5: 220 – 225
8. BROŽÁK, M., HOLUB, L. Farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty – prevence, účinné preparáty, nežádoucí účinky, Urologie pro praxi, 2006; 5: 210 – 213
9. VESELSKÝ, Z., VANŽURA, M. Komplexní problematika parafarmak v léčbě benigní hyperplazie prostaty, psychologie nemocného muže, Med. Pro Praxi 2006; 6: 302–304

10. JAHODÁŘ, L. Herbář Avicenna [on-line], Praha, Avicenna[cit.18.9.2008].Dostupnostz www:<<http://www.avicenna.cz/item/epilobium-parviflorum-vrbovka-malokveta>>
11. ZÁMEČNÍK,L., SCHÁNILEC, J., Fytofarmaka v léčbě benigní hyperplazie prostaty [on-line], Remedia 2004, [cit. 18.9.2008]. Dostupnost z www:<<http://www.remedia.cz/pdf/20060417120107pnd2-5-04.pdf>>
12. PROSTATE CANCER FUND, Treatment of Prostate Cancer with Natural Therapeutics [on-line], Fifth Edition, Washington, D.C.: Prostate Cancer Fund (a special program of Project Cure Foundation), January 2007 [cit. 18.9.2008].Dostupnost z www:<<http://www.naturalhealthvillage.com/ML252FP-REP.pdf>>
13. WILT, T., ISHANI, A., RUTKS, I., MACDONALD, R., Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia, Public Health Nutr., 2000, Dec; 3 (4A): 459-72
14. DONALDSON, M., Nutrition and Cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet, Nutrition Journal, 2004; 3:19
15. WOLK, A., Strava a karcinom prostaty, Urologické listy, 2006; 4 (4)

16. SCHMIDT, M. et al., Role výživy při vzniku a průběhu onemocnění karcinomem prostaty, Urolog. pro Praxi, 2007;8(4): 167–169
17. Jayachandran, J., Freedland S.,J., Prevention of Prostate Cancer: What We Know and Where We Are Going, [on-line], American Journal of Men's Health 2008; 2; 178 originally published online Feb 29, 2008;[cit 25.9.2008].  
Dostupnost  
z [www:<http://jmh.sagepub.com/cgi/content/abstract/2/2/178](http://jmh.sagepub.com/cgi/content/abstract/2/2/178)
18. SHANKAR, S. et al., Curcumin enhances the apoptosis-inducing potential of TRAIL in prostate cancer cells: molecular mechanisms of apoptosis, migration and angiogenesis, Journal of Molecular Signaling, 2007; 2:10
19. THOMPSON IM, GOODMAN, TANGEN CM. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003; 359: 215
20. THOMPSON, IM, Prevence karcinomu prostaty, Urologické listy 2007; 5(4):14-21
21. Tadenan, příbalová informace
22. Prostakan forte, příbalová informace
23. HEIDREICH, A. et al., Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology, 2008
24. MOINPOUR, CM, LOVATO, LC, THOMPSON, IM et al. Profile of men randomized to the Prostate Prevention Trial: Baseline health-related quality of life, urinary and

- sexual functioning, and health behaviors. J Clin Oncol 2000; 18: 1942-1953
25. SCHRAML, J., Role a místo inhibitorů 5-alfa reduktázy v léčbě benigní hyperplazie prostaty, Urologické listy 4/2004
26. Zhoubné nádory v roce 2006, ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 6/2009
27. Dušek, L., Mužík J., Kubásek M., et al. Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online]. Masarykova univerzita, [2005] , 12.8.2008 [cit. 2008-8-12]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>
28. VESELSKÝ, Z., Extrakt z Pygeum Africanum v terapii benigní hyperplazie prostaty, Urologie pro praxi 2002 / 6



## Seznam obrázků, tabulek a grafů

**obr. č. 1:** Deset vedoucích typů rakoviny – nové případy a mortalita, USA 2008, vyjma bazaliomu, spinocelulárního karcinomu kůže a karcinomu močového měchýře in situ, zdroj: JEMAL, A. et al., CA Cancer J Clin 2008;58;71-96,

**obr. č. 2:** Digitální rektální vyšetření,  
zdroj: [www.zdravcentra.sk](http://www.zdravcentra.sk)

**tab. č. 1:** Úmrtnost na zhoubné novotvary u mužů v roce 2006 podle vybraných diagnóz (MKN-10), zdroj: Zhoubné nádory v roce 2006, ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 6/2009

**graf č. 1:** CaP vývoj v čase, incidence a mortalita, zdroj: ÚZIS ČR, [www.svod.cz](http://www.svod.cz)

**graf č. 2:** Incidence CaP dle věkové struktury populace pacientů, zdroj: ÚZIS ČR, [www.svod.cz](http://www.svod.cz)

**graf č. 3:** Změna hladiny PSA během studie u skupiny pacientů léčených extraktem z Pygea, zdroj: VESELSKÝ, Z., Extrakt z Pygeum Africanum v terapii benigní hyperplazie prostaty, Urologie pro praxi 2002 / 6