

EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY

GUIDELINES EAU
PRO KARCINOM
PROSTATY

G. AUS, C.C. ABBOU, M. BOLLA, A. HEIDENREICH, H. VAN POPPEL,
H-P. SCHMID, J.M. WOLFF, F. ZATTONI

OBSAH

1. ÚVOD	91
1.1 Literatura	91
2. KLASIFIKACE	91
2.1 Gleasonovo skóre	91
2.2 Literatura	92
3. RIZIKOVÉ FAKTORY	92
3.1 Literatura	94
4. SCREENING A ČASNÁ DETEKCE	94
4.1 Literatura	94
5. DIAGNOSTIKA	95
5.1 Digitální rektální vyšetření (DRE)	95
5.2 Prostatický specifický antigen (PSA)	95
5.3 Transrektální ultrasonografie (TRUS)	96
5.4 Vztah mezi DRE, PSA, TRUS a karcinomem prostaty	96
5.5 Biopsie prostaty	96
5.6 Literatura	96
6. URČENÍ STADIA	99
6.1 Určení stadia T	99
6.2 Určení stadia N	99
6.3 Určení stadia M	100
6.4 Guidelines pro diagnózu a určení stadia karcinomu prostaty	100
6.5 Literatura	101
7. TERAPIE: ODLOŽENÁ LÉČBA (POZORNÉ VYČKÁVÁNÍ, AKTIVNÍ SLEDOVÁNÍ)	102
7.1 Úvod	102
7.1.1 Definice	102
7.2 Odložená léčba lokalizovaného karcinomu prostaty (stadium T1-T2, Nx-NO, MO)	102
7.3 Odložená léčba u lokálně pokročilého karcinomu prostaty (stadium T3-T4, Nx-NO, MO)	104
7.4 Odložená léčba u metastazujícího karcinomu prostaty (stadium M1)	104
7.5 Souhrn odložené léčby	104
7.5.1 Indikace	104
7.5.2 Možnosti	104
7.6 Literatura	104
8. LÉČBA: RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE	105
8.1 Úvod	105
8.2 Stadium karcinomu prostaty T1a-T1b	106
8.3 Stadium karcinomu prostaty T1c	106
8.4 Stadium karcinomu prostaty T2	106
8.5 Stadium karcinomu prostaty T3	107
8.6 Postižení lymfatických uzlin	107
8.7 Výsledky radikální prostatektomie	107
8.8 Neoadjuvantní hormonální terapie a radikální prostatektomie	107
8.9 Komplikace a funkční výsledky	108
8.10 Souhrn radikální prostatektomie	108
8.10.1 Indikace	108
8.10.2 Možnosti	108
8.10.3 Komentář	108
8.11 Literatura	109
9. TERAPIE: DEFINITIVNÍ RADIOTERAPIE	111
9.1 Úvod	111
9.2 Technické aspekty	112
9.3 Lokalizovaný karcinom prostaty T1-2c, NO, MO	112
9.3.1 T1a-T2a, NO, MO a Gleasonovo skóre ≤ 6 a PSA < 10 ng/ml (skupina s nízkým rizikem)	112
9.3.2 T2b nebo PSA 10-20 ng/ml, nebo Gleasonovo skóre 7 (skupina se středním rizikem)	112
9.3.3 T2c, nebo Gleasonovo skóre > 7 nebo PSA > 20 ng/ml (skupina s vysokým rizikem)	112
9.3.4 Profylaktická iradiace pánevních lymfatických uzlin u lokalizovaného karcinomu prostaty se středním nebo vysokým rizikem	112
9.4 Inovační techniky	113
9.4.1 Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)	113
9.4.2 Transperineální brachyterapie	113
9.5 Pozdní toxicita	113
9.6 Okamžitě pooperační zevní ozařování u tumoru patologického stadia T3 NO MO	113
9.7 Lokálně pokročilý karcinom prostaty, T3-4 NO, MO, T1-4 N1 MO	114
9.7.1 Neoadjuvantní hormonální terapie	114
9.7.2 Konkomitantní a adjuvantní hormonální terapie	114
9.7.3 Adjuvantní hormonální terapie	114
9.7.4 Neoadjuvantní, konkomitantní a adjuvantní hormonální terapie	115
9.8 Souhrn definitivní radioterapie	115
9.9 Literatura	115
10. EXPERIMENTÁLNÍ LOKÁLNÍ LÉČBA KARCINOMU PROSTATY	117
10.1 Úvod	117
10.2 Kryochirurgie prostaty (CSAP)	117
10.2.1 Indikace pro CSAP	117
10.2.2 Výsledky moderní kryochirurgie u karcinomu prostaty	117
10.2.3 Komplikace CSAP při primární léčbě karcinomu prostaty	117
10.2.4 Souhrn CSAP	117
10.3 Léčba prostaty fokusovaným ultrazvukem o vysoké intenzitě (HIFU)	118
10.3.1 Výsledky HIFU u karcinomu prostaty	118
10.3.2 Komplikace HIFU	118
10.4 Radiofrekvenční intersticiální ablace tumoru (RITA)	118
10.5 Souhrn experimentálních terapeutických možností při léčbě klinicky lokalizovaného karcinomu prostaty	118
10.6 Literatura	118
11. HORMONÁLNÍ TERAPIE	119
11.1 Úvod	119
11.2 Základy hormonální terapie u karcinomu prostaty	119
11.3 Různé druhy hormonální terapie	119
11.3.1 Terapie snižující hladinu testosteronu (kastrace)	119
11.3.1.1 Bilaterální orchidektomie	119
11.3.1.2 Estrogeny	119
11.3.1.3 Agonisté LHRH	120
11.3.1.4 Antagonisté LHRH	120
11.3.2 Antiandrogeny	120
11.3.2.1 Steroidní antiandrogeny	121
Cyproteron acetát	121
Megestrol acetát a medroxyprogesteron acetát	121
11.3.2.2 Nesteroidní antiandrogeny	121
Nilutamid	121
Flutamid	121
Bikalutamid	122
11.3.3 Kombinované terapie	122
11.3.3.1 Úplná androgenní blokáda CAB	122
11.3.3.2 Minimální androgenní blokáda (nebo periferní androgenní blokáda)	122
11.3.3.3 Intermitentní versus kontinuální androgenní deprivace (ADT)	123
11.3.3.4 Okamžitá versus odložená ADT	123
11.4 Indikace pro hormonální terapii	124
11.5 Kontraindikace pro různé terapie	124
11.6 Výsledný stav	124
11.7 Vedlejší účinky, kvalita života (QoL) a cena hormonální terapie	124
11.7.1 Vedlejší účinky	124
11.7.2 Kvalita života (QoL)	124
11.7.3 Cenová výhodnost různých možností hormonální terapie	125
11.8 Souhrn hormonální terapie	125
11.9 Literatura	125
12. SOUHRN GUIDELINES PRIMÁRNÍ LÉČBY KARCINOMU PROSTATY	129
13. DALŠÍ SLEDOVÁNÍ PO PRIMÁRNÍ LÉČBĚ S KURATIVNÍM ZÁMĚREM	130
13.1 Definice	130
13.2 Proč dále sledovat?	130
13.3 Jak dále sledovat?	130

13.3.1 Monitorování PSA	130	15.4 Hodnocení progresu PSA	136
13.3.2 Definice progresu PSA	131	15.5 Diagnostické procedury u pacientů s relapsem PSA	137
13.3.3 Monitorování PSA po radikální prostatektomii	131	15.6 Léčba při recidivě pouze PSA	137
13.3.4 Monitorování PSA po radioterapii	131	15.6.1 Radioterapie u recidivy pouze PSA po radikální prostatektomii	137
13.3.5 Digitální rektální vyšetření (DRE)	131	15.6.2 Hormonální terapie	137
13.3.6 Transrektální ultrasonografie (TRUS) a biopsie	131	15.6.3 Pozorování	138
13.3.7 Kostní scintigrafie	131	15.6.4 Řešení relapsu PSA po radikální prostatektomii	138
13.3.8 Počítačová tomografie (CT) a zobrazovací vyšetření magnetickou rezonancí (MRI)	131	15.7 Řešení selhání PSA po radioterapii	138
13.4 Kdy dále sledovat?	131	15.7.1 Záchraná kryochirurgická ablace prostaty (CSAP) při selhání radioterapie	139
13.5 Guidelines pro sledování po léčbě s kurativním záměrem	132	15.7.2 Záchraná brachyterapie při selhání radioterapie	139
13.6 Literatura	132	15.7.3 Pozorování	139
14. Sledování po hormonální léčbě	133	15.7.4 Řešení relapsu PSA po radioterapii	139
14.1 Úvod	133	15.8 Guidelines pro terapii druhé volby po kurativní léčbě	139
14.2 Proč dále sledovat?	133	15.9 Literatura	139
14.3 Jak sledovat?	133	16. KARCINOM PROSTATY REFRAKTERNÍ NA HORMONY (HRPC)	142
14.3.1 Monitorování PSA	133	16.1 Úvod	142
14.3.2 Monitorování hladiny kreatininu, hemoglobinu a jaterních funkcí	133	16.2 Definice HRPC	142
14.3.3 Monitorování prostatické kyselé fosfatázy (PAP), kostní scan, ultrazvukové vyšetření a RTG-snímek hrudníku	133	16.3 Hodnocení výsledku léčby u karcinomu prostaty nezávislého na androgenech	143
14.4 Kdy dále sledovat?	134	16.4 Doporučení pro hodnocení terapeutické odezvy	143
14.4.1 Pacienti se stadiem M0	134	16.5 Androgenní deprivace u karcinomu prostaty nezávislého na androgenech	143
14.4.2 Pacienti se stadiem M1	134	16.6 Sekundární hormonální terapie	144
14.4.3 Pacienti s onemocněním refrakterním na hormonální léčbu	134	16.7 Syndrom vysazení androgenů	144
14.5 Guidelines pro sledování po hormonální léčbě	134	16.8 Možnosti léčby po počáteční hormonální terapii	144
14.6 Literatura	134	16.9 Nehormonální terapie (cytotoxické preparáty)	144
15. LÉČBA BIOCHEMICKÉHO SELHÁNÍ PO LÉČBĚ S LÉČEBNÝM ZÁMĚREM	135	16.10 Paliativní terapeutické možnosti	146
15.1 Úvod	135	16.11 Souhrn možností léčby po hormonální terapii	146
15.2 Definice	135	16.12 Guidelines a doporučení pro cytotoxickou terapii u HRPC	146
15.2.1 Definice selhání léčby	135	16.13 Guidelines pro paliativní řešení HRPC	146
15.2.2 Definice recidivy	135	16.14 Doporučení pro paliativní řešení HRPC	146
15.3 Lokální nebo systémová recidiva	135	16.15 Literatura	147
15.3.1 Definice lokálního a systémového selhání	136	17. ZKRATKY UŽITÉ V TEXTU	150

1. ÚVOD

Karcinom prostaty je v současné době považován za jeden z hlavních medicínských problémů v mužské populaci. Odhaduje se, že v Evropě je každoročně diagnostikováno 2,6 milionů nových případů karcinomu prostaty. Karcinom prostaty tvoří v Evropě asi 11 % všech karcinomů u mužů [1] a v Evropské unii (EU) činí úmrtí na karcinom prostaty 9 % všech úmrtí na karcinom [2]. Je třeba zmínit, že zde existují poměrně veliké regionální odlišnosti. Například ve Švédsku, kde je dlouhá průměrná doba života a poměrně nízká mortalita na onemocnění související s kouřením, je karcinom prostaty nejčastějším maligním onemocněním u mužů, v roce 1999 se podílel na 31,5 % všech nově diagnostikovaných případech karcinomu [3].

Při absenci organizovaného screeninového programu je v době diagnostikování karcinomu klinicky lokalizováno pouze 55 % tumorů [4]. Ve studiích prováděných v současné době má 30–45 % pacientů

s klinicky lokalizovaným onemocněním při určování patologického stadia extrakapsulárního rozšíření karcinomu [5,6].

1.1 Literatura

- Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11750846
- Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075-1107. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9376190
- Cancer incidence in Sweden 2000. The National Board of Health and Welfare: Stockholm, 2002. http://www.sos.se/plus/english2.asp?valPubl_id=2002-42-5
- Sandblom G, Dufmats M, Nordenskjold K, Varenhorst E. Prostate carcinoma trends in three counties in Sweden 1987-1996: results from a population based national cancer register. *South-East Region Prostate Cancer Group. Cancer* 2000;88:1445-1453. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10717629

- Noldus J, Graefen M, Haese A, Henke RP, Hammer P, Huland H. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:74-78. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10859445
- Amling CL, Blute ML, Bergstrahl EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164:101-105. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10840432

2. KLASIFIKACE

V tab. 1 [1] je popsána klasifikace Tumor Uzlina Metastáza (Tumour Node Metastasis - TNM) z roku 2002.

2.1 Gleasonovo skóre

Nejčastěji užívaným systémem pro určování grade (stupně histologické diferenciace) adenokarcinomu prostaty je Gleasonovo skóre [2]. Tento systém popisuje skóre v rozmezí 2 až 10, kdy 2 je nejméně agresivní a 10 nejvíce agresivní onemoc-

Tab. 1. TNM klasifikace karcinomu prostaty.

T Primární tumor	
TX	Primární tumor nelze hodnotit
T0	Žádný důkaz primárního tumoru
T1	Klinicky němý, nehmatný nebo pomocí vyšetření nezobrazitelný tumor
T1a	Histologický nálezný tumoru v méně než 5 % resekované tkáni
T1b	Histologický nálezný tumoru ve více než 5 % resekované tkáni
T1c	Tumor identifikovaný biopsií jehlou (např. při zvýšení hodnoty PSA)
T2	Tumor ohraničený na prostatu ¹
T2a	Tumor postihující polovinu jednoho laloku nebo méně
T2b	Tumor postihující více než polovinu jednoho laloku, ovšem nikoliv oba laloky
T2c	Tumor postihující oba laloky
T3	Tumor přesahující prostatickou kapsulu ²
T3a	Extrakapsulární rozšíření (unilaterální nebo bilaterální)
T3b	Invaze tumoru do jednoho, popř. obou semenných váčků
T4	Tumor invaduje nebo je zjištěn v okolních strukturách kromě semenných váčků: hrdlo močového měchýře, zevní sfinkter, rektum, levátor nebo pánevní stěna
N Regionální lymfatické uzliny³	
NX	Regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit
N0	Metastázy nejsou přítomny v regionálních lymfatických uzlinách
N1	Metastázy jsou přítomny v regionálních lymfatických uzlinách
M Vzdálená metastáza⁴	
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Vzdálené metastázy nejsou přítomny
M1	Vzdálené metastázy jsou přítomny
M1a	Mimoregionální lymfatická uzlina nebo uzliny
M1b	Kost (i)
M1c	Ostatní místo/a

¹ Tumor zjištěný v jednom nebo obou lalocích při biopsii jehlou, který není hmatný nebo zobrazitelný při vyšetření, je klasifikován jako T1c.

² Invaze do apexu prostaty nebo do kapsuly (ale ne přes kapsulu) prostaty není klasifikována jako T3, ale jako T2.

³ Metastázy, které nejsou větší než 0,2 cm, lze označit jako pN1mi.

⁴ Pokud je postiženo více než jedno místo, měla by se brát v úvahu nejvyšší kategorie.

nění. Toto skóre je součtem 2 nejčastějších Gleasonových typů (grade 1–5) růstu tumoru. Započítává se typ toho grade, který zasahuje více než 5 % vzorku odebraného při biopsii. Ke stanovení Gleasonova skóre je zapotřebí biopsický materiál (biopsie punkční jehlou, preparát získaný při operaci), není možné použít cytologické vzorky.

Pokud to bylo možné, uvedli jsme v těchto aktualizovaných guidelines informaci o úrovni důkazu a stupni doporu-

čení, a to podle pravidel medicíny založené na důkazech (EBM) [3].

2.2 Literatura

- Sobin LH and Wittekind Ch (eds). TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edn. Wiley-Liss: New York 2002.
<http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0471222887.html>
- Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974; 111: 58-64.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=4813554

3. US Department of Health and Human services. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research 1992, pp 115-127.
<http://www.ahcpr.gov/>

3. RIZIKOVÉ FAKTORY

Faktory určující riziko rozvoje klinického karcinomu prostaty nejsou dobře známy, několik jich však bylo identifikováno. Významným rizikovým faktorem je zřejmě dědičnost. Jestliže je nemocí postižený přímý příbuzný v 1. linii (bratr nebo otec), riziko se minimálně zdvojnásobí. Při onemocnění 2 nebo více přímých příbuzných vzrůstá riziko 5–11krát [1,2]. Malá část mužů s karcinomem prostaty (přibližně 9 %) má skutečně hereditární karcinom prostaty, definovaný jako postižení 3 nebo více příbuzných nebo alespoň 2 příbuzných, u nichž byl prokázán časný počátek onemocnění, tj. onemocnění u nich prokuklo před 55. rokem života [3]. Výskyt karcinomu zjištěného při pitvě je v různých částech světa přibližně stejný [4]. Toto zjištění je v ostrém kontrastu s incidencí klinického karcinomu prostaty, která je v různých geografických oblastech odlišná. Incidence je vysoká zejména v USA a severní Evropě a nízká v jihovýchodní Asii [5,6]. Pokud se však Japonci přestěhují z Japonska na Havaj, riziko karcinomu prostaty se zvýší, a pokud se přestěhují do Kalifornie, riziko se zvýší ještě víc a přiblíží se riziku postižení u Američanů [7].

Tyto nálezy potvrzují domněnku, že riziko progresu z tzv. latentního ke klinickému karcinomu prostaty je ovlivněno exogenními faktory. Povaha těchto faktorů není doposud jasná, na zvýšeném riziku karcinomu prostaty se však může významně podílet vysoký obsah živočišného tuku ve stravě [8]. Dalším možným faktorem je nízký příjem vitamínu E, selenu, liganů a izoflavonoidů [9]. Existuje též hypotéza, že riziko rozvoje karcinomu prostaty může být sníženo díky slunečnímu záření, které zvyšuje hladinu vitamínu D. A tento vitamín má protektivní účinky [10]. Souhrnem lze říci, že na zvýšení rizika vzniku klinického karcinomu prostaty má nesporný vliv dědičnost a že se předpokládá i vliv faktorů exogenních. Klíčovou otázkou zůstává, zda je či není k dispozici dostatek důkazů, které by opravňovaly doporučení ke změně životního stylu (snížení příjmu živočišného tuku a zvýšení konzumace ovoce, cereálií a zeleniny), jež by vedla ke snížení tohoto rizika [11]. Tyto hypotézy jsou podloženy jistými důkazy a v tomto smyslu by také měli být infor-

mování příbuzní pacienta, pokud se zeptají, zda strava může onemocnění ovlivnit (úroveň důkazu 3-4).

3.1 Literatura

- Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17: 337-347.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=251225
- Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996; 77: 138-143.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8630920
- Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3367-3371.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1565627
- Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977; 20: 680-688.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=924691
- Zaridze DG, Boyle P. Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. *Br J Urol* 1987; 59: 493-502.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3319005
- Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990; 143: 742-746.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2313798
- Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984; 33: 223-230.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6693200
- Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Fradet Y, Moore L. Dietary fat and prostate cancer survival. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 245-251.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10482482
- Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999; 35: 377-387.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10325492
- Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992; 70: 2861-2869.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1451068
- Schulman CC, Zlotta AR, Dennis L, Schroder FH, Sakr WA. Prevention of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 205(Suppl): 50-61.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1144904

4. SCREENING A ČASNÁ DETEKCE

Masový screening je definován jako vyšetření asymptomatických mužů (s rizikem). Obvykle se screening provádí v rámci studie a je doporučen lékařem, jenž studii provádí. Časná detekce nebo oportunistický screening naopak znamená vyhledávání jednotlivých případů. Je iniciován pacientem, u něhož je screening prováděn, a/nebo jeho lékařem. Primární cíl obou možností je dvojitý: 1. snížení mortality specifické pro karcinom; cílem není ani detekce stále většího počtu karcinomů ani prodloužení doby přežití, vzhledem k tomu, že doba přežití je silně ovlivněna věkem. 2. vytvoření kritéria kvality života, která je vyjádřena zlepšením kvality života po dobu, o kterou byl pacientův život prodloužen (QUALYs).

Míra mortality na karcinom prostaty se v celém vyspělém světě liší stát od státu [1]. Pokles mortality na karcinom prostaty dnes pozorujeme v USA a Rakousku, ale také ve Velké Británii a Francii [1]. Podobně se zvýšilo procento relativní doby přežití 5 let ve Švédsku, a to v období od roku 1960 do roku 1988, což bylo připisováno zvýšení diagnostických aktivit a častější detekci tumorů, které nejsou smrtelné [2]. Tento trend však nepotvrzuje podobná studie z Nizozemí [3].

Pokles mortality pozorovaný v poslední době v USA je často připisován velmi rozšířenému agresivnímu screeningu. Doposud však nemáme absolutní důkaz, že koncept screeningu prostatickým specifickým antigenem (PSA) je skutečnou příčinou snížení mortality na karcinom prostaty [4,5].

Nerandomizovaný projekt zabývající se screeningem, probíhající v Tyrolsku (Rakousko), může podpořit hypotézu, že screening může být efektivní metodou při snižování mortality na karcinom prostaty. Vysvětlením pro 33% pokles mortality na karcinom prostaty pozorovaný v Tyrolsku ve srovnání se zbytkem Rakouska je program časná detekce v kombinaci s dostupností bezplatné léčby [6] (úroveň důkazu 2b). Labrie et al z Quebecu (Kanada) udávají u mužů randomizovaných k aktivnímu screeningu karcinomu prostaty nižší míru mortality [7], jakkoli jsou takové výsledky sporné [8]. Jiné studie pozitivní zjištění spojená se screeningem popírají; ve studii, která srovnávala oblast Seattlu (populace, u níž se screening provádí často) a oblast Connecticutu (populace, u níž se provádí screening vzá-

ně) Lu-Yao et al [9] prokázali, že navzdory velkým rozdílům v testování PSA a nasazení kurativní léčby zde nebyl zjištěn žádný rozdíl ve snížení procenta mortality na karcinom prostaty (úroveň důkazů 2b).

Abychom mohli skutečně posoudit účinnost screeningu na výskyt karcinomu prostaty, bude zapotřebí provést prospektivní, pokud možno populační, randomizovanou studii. V současné době očekáváme výsledky 2 velkých studií: PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovary) v USA a ERSPC (European Randomized Screening for Prostate Cancer) v Evropě [10]. První analýza hlavních cílových kritérií těchto studií, tj. rozdílů v mortalitě na karcinom prostaty, je naplánována na rok 2008 (úroveň důkazů 1b).

V současné době tedy máme nedostatek důkazů, které by podpořily nebo vyvrátily opodstatněnost častých screeningových populačních programů, které se provádějí za účelem časná detekce karcinomu prostaty a jsou zacíleny na všechny muže v dané populaci (úroveň důkazu 3).

Ve většině guidelines se jako pomoc při časná diagnostice doporučuje méně sporný postup, tj. kombinace vyšetření PSA a digitálního rektálního vyšetření (DRE) [11] (viz kapitola 5; úroveň důkazu 3).

4.1 Literatura

- Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'. *Int J Cancer* 2001; 92: 893-898.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11351313
- Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, Bergstrom R, Adami HO. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1216-1221.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8780631
- Post PN, Kil PJ, Coebergh JW. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971-1989. *Int J Cancer* 1999; 81: 551-554.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10225443
- Mettlin C. Impact of screening on prostate cancer rates and trends. *Microsc Res Tech* 2000; 51: 415-418.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11074610
- Potosky AL, Feuer EJ, Levin DL. Impact of screening on incidence and mortality of prostate cancer in the United States. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 181-186.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11588846
- Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostatespecific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001; 58: 417-424.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11549491

7. Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999; 38: 83-91.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9973093

8. Boer R, Schroeder FH. Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence of mortality reduction. *Prostate* 1999; 40: 130-134.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10386474

9. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stamford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002; 325: 740.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12364300

10. De Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schroeder FH, Alexander FE. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrolment in the European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer* 2002; 98: 268-273.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11857418

11. Schmid H-P, Riesen W, Prikler L. Update on screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 71-78.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15094160

5. DIAGNOSTIKA

Mezi základní diagnostické metody užívané při pátrání po přítomnosti karcinomu prostaty patří DRE, určení hladiny PSA v séru a transrektální ultrasonografie (TRUS) [1]. Diagnóza se opírá o prokázání karcinomu ve vzorcích získaných při operaci, ve vzorcích biopsie prostaty nebo vzorcích aspirační cytologie prováděné jehlou. Histopatologické vyšetření také umožňuje určení grade tumoru. Mnohočetné systematické biopsie pod ultrazvukovou kontrolou umožňují detekci většího počtu karcinomů, než umožňují digitálně nebo ultrazvukem řízené biopsie podezřelých oblastí [2,3].

5.1 Digitální rektální vyšetření (digital rectal examination - DRE)

Většina karcinomů prostaty je lokalizována v periferní zóně prostaty, a pokud je objem karcinomu 0,2 ml nebo větší, může být detekován pomocí DRE. Pozitivní nález DRE však nemusí znamenat karcinom; o tom rozhodne teprve hodnota PSA (tab. 2) [4,6].

5.2 Prostatický specifický antigen (PSA)

Určení hladiny PSA mělo v diagnostice karcinomu prostaty převratný význam [7]. PSA je sérová proteáza podobná kalikreinu, produkovaná téměř výhradně epiteliálními buňkami prostaty. Z praktických důvodů je možné říci, že specifický prostatický antigen je specifický orgánově, není však specifický pro karcinom, a hodnoty v séru tedy mohou být zvýšené při benigní prostatické hyperplazii, prostatitidě nebo u dalších nemaligních onemocnění. Hladina PSA jako nezávislá proměnná je lepším predikátorem karcinomu než suspektní nálezy při DRE nebo TRUS [6].

V současné době je k dispozici celá řada komerčních testovacích setů určených k měření PSA, obecné mezinárodní standardy však neexistují [8]. Hodnoty dalších tumorových markerů neposkytují v diagnostice karcinomu prostaty další informace, pokud jsou měřeny spolu s PSA [9]. Proto je třeba definovat prahovou hodnotu PSA, která by indikovala maximální riziko karcinomu prostaty [10]. Kumulativní 7leté riziko diagnostikování karcinomu prostaty bylo ve screeningovém programu založeném na měření PSA u mužů s hodnotou PSA mezi 3 a 6 ng/ml pouze 34 %, 44 % u mužů s hodnotou PSA mezi 6 a 10 ng/ml a 71 % u mužů s hodnotou PSA > 10 ng/ml [11].

Detekce nehmátného karcinomu prostaty tedy závisí na hodnotě PSA v séru. Neexistuje žádná obecně platná nejnižší hraniční hodnota, i když mnoho studií užívá hodnotu > 4 ng/ml. U mladších mužů ve věku 50–66 let je míra detekce karcinomu prostaty při intervalu PSA 3–4 ng/ml 13,2 %, většina těchto karcinomů byla posuzována jako klinicky signifikantní [12]. Někteří autoři navrhují dokonce ještě nižší hraniční hodnotu, stále s poměrně vysokou mírou detekce [13]. V nedávno provedené preventivní studii byla zdůrazněna zjištění, že u mnoha mužů je navzdory nízkým hodnotám PSA v séru přítomen karcinom prostaty [14]. V tab. 3 je uvedeno procento karcinomu prostaty v souvislosti s hladinou PSA v séru u 2 950 mužů s normálními hodnotami PSA ve věku užívající placebo. Věkové rozmezí, v němž byla prováděna biopsie, je 62–91 let.

Tato zjištění souvisejí s důležitým tématem spojeným se snižováním prahové hodnoty PSA: vyvarování se detekce nesignifikantních karcinomů, u nichž je nepravděpodobné, že budou život ohrožující [15]. Doposud nejsou k dispozici dlouhodobé

Tab. 2. Hodnota PSA a riziko karcinomu prostaty.

PSA ng/ml	PPV karcinomu
0–1	2,8–5 %
1–2,5	10,5–14 %
2,5–4	22–30 %
4–10	41 %
> 10	69 %

PPV = pozitivní prediktivní hodnota
PSA = prostatický specifický antigen

Tab. 3. Riziko karcinomu prostaty v souvislosti s nízkými hodnotami PSA.

Hodnota PSA (ng/ml)	Riziko karcinomu prostaty
0–0,5	6,6 %
0,6–1	10,1 %
1,1–2	17,0 %
2,1–3	23,9 %
3,1–4	26,9 %

PSA = prostatický specifický antigen

údaje, na základě kterých by vzniklo doporučení pro optimální prahovou hodnotu PSA, potřebnou k detekci nehmátného, ale klinicky signifikantního karcinomu prostaty (úroveň důkazu 3).

Doposud byly popsány následující modifikace sérových hodnot PSA, které mohou zlepšit specifitu PSA při časně detekci karcinomu prostaty:

- denzita PSA [16]
- denzita PSA přechodné zóny [17]
- věkově specifické referenční rozmezí [18]
- molekulární formy PSA [19-21]
- velocita PSA [22]
- PSA doubling time - čas, za který dojde ke zdvojnásobení hodnoty PSA [23]

Všechny výše uvedené modifikace mohou být pomůckou pro odlišení karcinomu prostaty od benigního onemocnění prostaty, zvláště v přechodném rozmezí hodnot PSA (4–10 ng/ml). Ve využití těchto modifikací v běžné praxi však nebylo dosaženo všeobecné shody.

Stadium onemocnění T1c popisuje tumor zjištěný při biopsii provedené pouze z důvodu zvýšené hodnoty PSA, s normálními výsledky DRE i TRUS. Souhrn klinické závažnosti a patologické korelace tohoto stadia u evropských pacientů ukazuje, že

v 11 až 26 % případů je karcinom nesignifikantní, ale v 18–49 % představuje lokálně pokročilé onemocnění [24].

5.3 Transrektální ultrasonografie (TRUS)

Různé karcinomy prostaty se mohou při TRUS jevit různě. Ne vždy vidíme klasický obraz hypoechogenní oblasti v periferní zóně prostaty [25]. Je třeba zdůraznit, že mnoho karcinomů je izoechogenních a lze je detekovat pouze pomocí systémové biopsie. Ellis et al potvrdili, že v izoechogenních oblastech prostaty detekovali 37,6 % karcinomů [3]. Podobná zjištění byla zaznamenána v několika studiích zaměřených na časnou detekci karcinomu prostaty.

Při diagnostikování karcinomu prostaty může hrát TRUS dvojí roli:

1. identifikovat léze podezřelé z malignity
2. zvýšit přesnost biopsie prostaty

Zdá se, že pokud pacienti chodí na vyšetření individuálně, detekuje TRUS karcinom prostaty o 50 % častěji než fyzikální vyšetření [26,27]. Nicméně ultrazukové nálezy karcinomu prostaty jsou různé a zdá se, že v případě, kdy jsou DRE a hladina PSA v normě, je karcinom detekován jen v malém počtu případů [3,27,28]. Hlavní rolí TRUS, která se zobrazuje černobíle, je nasměrovat (vyšetření) k biopsii, která zajistí systematické odebrání vzorků žlázy.

5.4 Vztah mezi DRE, PSA, TRUS a karcinomem prostaty

Positivní prediktivní hodnota různých kombinací vyšetřovacích postupů užívaných při screeningu populace se pohybuje v rozmezí 20 až 80 %. [3,27,28] Jestliže je při užití 1 ze 3 postupů výsledek abnormální, je míra pozitivní biopsie 6–25 %, při 2 abnormálních 18–60 % a jestliže jsou mimo normu výsledky všech 3 vyšetření, je biopsie pozitivní v 56–72 %.

5.5 Biopsie prostaty

Digitálně řízená aspirační biopsie prostaty tenkou jehlou umožňuje určit diagnózu a cytologický grade tumoru s minimálním rizikem komplikací [29]. Aby však mohly být výsledky reprodukovatelné, vyžaduje tato metoda speciálně vyškoleného cytologa. Mimo Skandinávii není tento způsob vyšetření příliš rozšířen.

Standardní metodou k získání materiálu pro histopatologické vyšetření se stala transrektální biopsie prováděná jehlou 18 G a řízená ultrazukem. Při pro-

fylaktickém podání antibiotik lze s nízkým rizikem komplikací odebrat mnohočetné vzorky [30,31].

V případě hmatného nálezu uzlů a současného zvýšení PSA lze provádět biopsii zacílenou na lézi. Bylo prokázáno, že cílené biopsie řízené Dopplerovým ultrazukem s aplikací kontrastní látky dosahují podobné míry detekce jako systematická biopsie [32]. Tato metoda ovšem ještě není příliš rozšířena (úroveň důkazu 2b).

Biopsie z dřívějších ukazují, že detekce se snížila, pokud se snížil počet odebraných biopsických vzorků. Pouze u pacientů s PSA > 10 ng/ml s hmatným uzlíkem mají při několika řízených biopsiích stejné procento detekce [33]. U ostatních pacientů bylo doporučeno rozsáhlejší odebrání vzorků (více vzorků).

V těchto případech byla prováděna sextantová biopsie, jež byla popsána Hodgem et al [2]. V zájmu zlepšení míry detekce karcinomu prostaty byl v poslední době standardní způsob sextantové biopsie nahrazen sextantovou biopsií orientovanou laterálně [34,35]. Tento způsob biopsie poskytuje i vzorky z posterolaterální oblasti periferní zóny, jež je považována za nejčastější lokalizaci časného karcinomu prostaty. Počet biopsií nezbytných pro optimální detekci karcinomu prostaty je sporný. Několik studií zkoumalo, zda míra detekce souvisí s počtem vzorků odebraných při 1. biopsii. Téměř všechny prokázaly větší procento detekce, než prokazuje standardní sextantová technika popsána Hodgem. Eskew et al například prokázali, že biopsický protokol s 13 až 18 vzorky z 5 oblastí zvýšil míru detekce ve srovnání se standardní sextantovou biopsií ze střední části laloku o 35 % [36]. Studie jasně ukazují, že přechodná zóna by při 1. biopsii neměla být cílovou oblastí, vzhledem ke stále nízkému procentu detekce karcinomu prostaty, které může být 2 % nebo méně [37,38]. Naprostá většina extra karcinomů byla detekována v oblasti laterálně od střední části laloku, v oblasti, kde lze vzorek snadno odebrat laterálně orientovanou sextantovou biopsií. Zdá se, že směr biopsie může být stejně důležitý jako počet odebraných vzorků.

Jestliže je 1. biopsie negativní, doporučuje se opakování. V případech, kdy byla 1. biopsie negativní, byla při 2. biopsii zaznamenána 10–35% míra detekce [39–41]. V případě prostatické intraepiteliální neoplazie (PIN) vyššího grade nebo atypické

malé acinární proliferace (ASAP) je indikována opakovaná biopsie, vzhledem k tomu, že v 50–100 % takto postižených prostat se současně nachází karcinom [41]. Dokonce i pacienti, kteří podstoupili extenzivnější biopsii, mohou mít signifikantní procento detekce při opakované biopsii [39,44]. V současnosti neexistuje zavedené schéma biopsie, které by umožňovalo vyhnout se opakování biopsie v případě přetrvávající indikace (úroveň důkazu 3).

Se zvyšujícím se počtem mužů podstupujících ve 2 nebo dokonce více případech extenzivní biopsii se potřeba užití analgetik v klinické praxi stává stále průkaznější. Z různých zkoumaných metod se jako nejlepší zdá být periprostatická injekce s aplikací lokálního anestetika, která má výhodu vysoké účinnosti i snadné aplikace. Ze 23 studií prokázalo 20, že účinnost lokálního anestetika je vyšší ve srovnání jak s placebem, tak s aplikací intrarektálního gelu [45–67]. (úroveň důkazu 1A).

5.6 Literatura

1. Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 329-335. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1704923
2. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-74, discussion 75. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2659827
3. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994; 152: 1520-1525. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7523710
4. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999; 161: 835-839. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10022696
5. Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/ml. *Urology* 1999; 54: 708-713. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10510933
6. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multi-

- centre clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283-1290.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7512659
7. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where are we going. *J Urol* 1999; 162: 293-306.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10411025
8. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996; 7: 3-16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8950358
9. Wirth MP, Frohmuller HG. Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and the prediction of regional lymph node metastases. *Eur Urol* 1992; 22: 27-32.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1385142
10. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156-1161.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1707140
11. Aus G, Becker C, Franzén S, Lilja H, Lodding P, Hugosson J. Cumulative prostate cancer risk assessment with the aid of the free-to-total prostate specific antigen ratio. *Eur Urol* 2004; 45: 160-165.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14734000
12. Lodding P, Aus G, Bergdahl S, Frosing R, Lilja H, Pihl CG, Hugosson J. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/mL. Prostate specific antigen. *J Urol* 1998; 159: 899-903.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9474178
13. Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, Volgger H, Studen M, Klocker H, Bartsch G. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1322-1355.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10882875
14. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239-2246.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15163773
15. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid H-P. Localized prostate cancer. Relationship of tumour volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71(3 Suppl): 933-938.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7679045
16. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 815-816.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1371554
17. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen of the transition zone: a new parameter for prostate cancer prediction. *J Urol* 1997; 157: 1315-1321.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9120930
18. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860-864.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7688054
19. Catalona WC, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 274: 1214-1220.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7563511
20. Okihara K, Cheli CD, Partin AW, Fritche HA, Chan DW, Sokoll LJ, Brawer MK, Schwartz MK, Vessella RL, Loughlin KR, Johnston DA, Babaian RJ. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol* 2002; 167: 2017-2023, discussion 2023-2024.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11956430
21. Huber PR, Schmid H-P, Mattarelli G, Strittmatter B, van Steenbrugge GJ, Maurer A. Serum free prostate specific antigen: isoenzymes in benign hyperplasia and cancer of the prostate. *Prostate* 1995; 27: 212-219.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7479388
22. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 2215-2220.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1372942
23. Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993; 71: 2031-2040.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7680277
24. Elgamil AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable, invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens - a different view. *J Urol* 1997; 157: 244-250.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8976263
25. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989; 170: 609-615.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2644656
26. Gustavsson O, Norming U, Almgard LE, Fredriksson A, Gustavsson G, Harvig B, Nyman CR. Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2,400 men. *J Urol* 1992; 148: 1827-1831.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1279225
27. Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA, Littrup PJ, Mostofi FK, Ray PS, Shanberg AM, Toi A. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1996; 77: 150-159.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8630923
28. Jones WT, Resnick MI. Prostate ultrasound in screening, diagnosis and staging of prostate cancer. *Probl Urol* 1990; 4: 343-357.
29. Esposti PL, Elman A, Norlen H. Complications of transrectal aspiration biopsy of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 1975; 9: 208-213.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1108177
30. Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate - risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol* 1996; 77: 851-855.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8705220
31. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided biopsies - true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol* 1993; 71: 460-463.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8499991
32. Frauscher F, Klausner A, Volgger H, Halpern EJ, Pallwein L, Steiner H, Schuster A, Horninger W, Rogatsch H, Bartsch G. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol* 2002; 167: 1648-1652.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11912381
33. Aus G, Ahlgren G, Hugosson J, Pedersen KV, Rensfeldt K, Soderberg R. Diagnosis of prostate cancer: optimal number of prostate biopsies related to serum prostate-specific antigen and findings on digital rectal examination. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 541-544.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9458512
34. Stamey TA. Making the most out of six systemic sextant biopsies. *Urology* 1995; 45: 2-12.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7817477
35. Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Lodding P, Pihl CG, Pileblad E. Outcome of laterally directed sextant biopsies of the prostate in screened males aged 50-66 years. Implications for sampling order. *Eur Urol* 2001; 139: 655-660, discussion 661.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11464054

36. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systemic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 157: 199-202, discussion 202-203. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8976250
37. Morote J, Lopez M, Encabo G, de Torres I. Value of routine transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time. *Eur Urol* 1999; 35: 294-297. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10087391
38. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol* 1997; 157: 204-206. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8976251
39. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol* 2002; 168: 500-503. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12131297
40. Roehrborn CG, Pickers GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnosis and prostate specific antigen levels. *Urology* 1996; 47: 347-352. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8633400
41. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1,2,3 and 4; when should we stop? *J Urol* 2001; 166: 1679-1683. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11586201
42. Zlotta AR, Raviv G, Schulman CC. Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma patients with initial isolated prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996; 30: 249-255. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8875207
43. Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol* 1997; 158: 12-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9186314
44. Hong YM, Lai FC, Chon CH, McNeal JE, Presti JC Jr. Impact of prior biopsy scheme on pathologic features of cancers detected on repeat biopsies. *Urol Oncol* 2004; 22: 7-10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14969796
45. Alavi AS, Soloway MS, Vaidya A, Lynne CM, Gheiler EL. Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial comparing 2 methods. *J Urol* 2001; 166: 1343-1345. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11547070
46. Stirling BN, Shockley KF, Carothers GG, Maatman TJ. Pain perception during transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: an objective analysis of local anesthesia use. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5: 209-211. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12496983
47. Lynn NN, Collins GN, Brown SC, O'Reilly PH. Periprostatic nerve block gives better analgesia for prostatic biopsy. *BJU Int* 2002; 90: 424-426. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12175402
48. Rodriguez A, Kyriakou G, Leray E, Lobel B, Guille F. Prospective study comparing two methods of anesthesia for prostate biopsies: apex periprostatic nerve block versus intrarectal lidocaine gel: review of the literature. *Eur Urol* 2003; 44: 195-200. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12875938
49. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocaine cream. *World J Urol* 2004; 281-284. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14689224
50. Matlaga BR, Lovato JF, Hall MC. Randomized prospective trial of a novel local anesthetic technique for extensive prostate biopsy. *Urology* 2003; 61: 972-976. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12736018
51. Pareek G, Armenakas NA, Fracchia JA. Periprostatic nerve blockade for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a randomized, double blind, placebo controlled study. *J Urol* 2001; 166: 894-897. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11490241
52. Seymour H, Perry MJ, Lee-Elliott C, Dundas D, Patel U. Pain after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: the advantages of periprostatic local anesthesia. *BJU Int* 2001; 88: 540-544. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11678747
53. Leibovici D, Zisman A, Siegel YI, Sella A, Kleinmann J, Lindner A. Local anesthesia for prostate biopsy by periprostatic lidocaine injection: a double-blind placebo controlled study. *J Urol* 2002; 167: 563-565. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11792919
54. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anesthesia nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy. A prospective randomized trial. *Eur Urol* 2002; 41: 508-514. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12074792
55. Jones JS, Ulchaker JC, Nelson D, Kursch ED, Kitay R, Angie S, Horvat M, Klein EA, Zippe CD. Periprostatic local anesthesia eliminates pain of office-based transrectal prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003; 6: 53-55. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12664066
56. Addla SK, Adeyolu AA, Wemyss-holden GD, Neilson D. Local anesthesia for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Eur Urol* 2003; 43: 441-443. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12705984
57. Berger AP, Frausher F, Halpern EJ, Spranger R, Steiner H, Bartsch G, Horninger W. Periprostatic administration of local anesthesia during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 2003; 61: 585-588. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12639652
58. Walker AE, Schelvan C, Rockall AG, Rickards D, Kellett MJ. Does pericapsular lignocaine reduce pain during transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate? *BJU Int* 2002; 90: 883-886. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12460350
59. Vaidya A, Soloway MS. Periprostatic local anesthesia before ultrasound-guided prostate biopsy: an update of the Miami experience. *Eur Urol* 2001; 40: 135-138. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11528189
60. Bulbul MA, Haddad MC, Khauli RB, Hemady K, Shaar A, Khouzami R, Wazzan W. Periprostatic infiltration with local anesthesia during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy is safe, simple and effective: a pilot study. *Clin Imaging* 2002; 26: 129-132. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11852222
61. Taverna G, Maffezzini M, Benetti A, Seveso M, Giusti G, Graziotti P. A single injection of local anesthesia for ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J Urol* 2002; 167: 222-223. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11743310
62. Ozveri H, Cevik I, Dillioglugil O, Akdas A. Transrectal periprostatic lidocaine injection anesthesia for transrectal prostate biopsy: a prospective study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003; 6: 311-314. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14663473
63. Kaver I, Mabeesh NJ, Matzkin H. Randomized prospective study of periprostatic local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy. *Urology* 2002; 59: 405-408. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11880081
64. Inal G, Yazici S, Adsan O, Ozturk B, Kosan M, Cetinkaya M. Effect of periprostatic nerve blockade before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy on patient comfort: a randomized placebo controlled study. *Int J Urol* 2004; 11: 148-151. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15009362
65. Walsh K, O'Brien T, Salemi A, Popert R. A randomized trial of periprostatic local anaesthetic for transrectal prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003; 6: 242-244. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12970729

66. Bozlu M, Atici S, Ulusoy E, Campolat B, Akbay E, Schelhammer PF, Oral U. Periprostatic lidocaine injection and/or synthetic opioid (meperidine or tramadol) administration have no analgesic benefit during prostate biopsy. A prospective randomized double-blind placebo-controlled study comparing different methods. *Urol Int* 2004; 72: 308-311.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15153728

67. Wu CL, Carter HB, Naqibuddin M, Fleischer L. Effect of local anesthetics on patient recovery after transrectal biopsy. *Urology* 2001; 57: 925-929.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11337296

6. URČENÍ STADIA

Rozsah onemocnění karcinomem prostaty se primárně posuzuje metodou DRE, měřením PSA a kostního scanu, za určitých okolností je vyšetření doplněno o CT (počítačovou tomografii)/MRI (zobrazovacím vyšetřením magnetickou rezonancí) a RTG snímek hrudníku.

6.1. Určení stadia T

Nejdříve se zaměřujeme na zhodnocení lokálního stadia tumoru. Nejdůležitějším ukazatelem, který rozhoduje o další léčbě, je zjištění, zda jde o onemocnění intrakapsulární (T1-T2) nebo extrakapsulární (T3-T4). DRE vyšetření rozsah tumoru často podhodnocuje a přímá úměra mezi DRE a patologickým stadiem tumoru byla ve studiích zaznamenána u méně než 50 % tumorů [1]. Rozsáhlejší vyšetření za účelem správného určení stadia T se však doporučuje pouze ve vybraných případech, kdy přesné stanovení stadia přímo ovlivní rozhodnutí o léčbě, tj. v případech, že uvažujeme o kurativní terapii.

S pokročilostí stadia vzrůstá hladina PSA v séru. Pokud je však hladina PSA měřena u jednotlivých pacientů, ukazuje se, že schopnost přesně předpovědět konečné patologické stadium je omezená. Vzhledem k tomu, že PSA je produkován jak benigní, tak maligní prostatickou tkání, neexistuje přímý vztah mezi koncentrací PSA v séru a klinickým nebo patologickým stadiem tumoru [2-4].

Ukazuje se však, že při predikci konečného patologického stadia je kombinace měření hodnoty PSA v séru, stanovení Gleasonova skóre z biopsie prostaty a klinického T-stadia prospěšnější než individuální parametry per se [5]. Schopnost molekulárních forem PSA předpovídat T-stadium je stále sporná. Bylo sice zjištěno, že poměr volného PSA k celkovému PSA může být při určování stadia lokalizo-

vaného karcinomu prostaty nápomocný [6], jiné studie však vykazují opačné výsledky. Pokud máme využívat některou z forem PSA jako jediný způsob určování stadia, musíme nejdříve provést velké multicentrické studie.

Nejčastěji užívanou metodou pro zobrazení prostaty je TRUS. Pomocí TRUS je však viditelných pouze 60 % tumorů, zbylé tumory nemohou být rozeznány vzhledem k jejich echogenitě. TRUS může odhalit nesuspektní extrakapsulární invazi, ale neurčuje rozsah s takovou přesností, aby mohl být doporučen pro rutinní využití v rámci určování stadia onemocnění. Při užití TRUS není předoperačně detekováno cca 60 % tumoru pT3 [7]. Kritéria TRUS pro extrakapsulární rozšíření karcinomu prostaty jsou nepravidelnost, vybouleniny a přerušování hraničního echa. Kritéria TRUS pro invazi semenných váčků zahrnují plnost a absenci normálního zúžení u báze prostaty. Rozpoznání těchto nálezů však závisí hlavně na vyšetřujícím lékaři. Diferenciace mezi tumory T2 a T3 by tedy neměla být založena pouze na TRUS vyšetření [8,9]. Ve velké studii, prováděné v několika institucích, nebyla navíc TRUS při predikci onemocnění ohraničeného na orgán přesnější než DRE [10]. Tato zjištění byla podpořena další velkou studií, která prokázala, že neexistuje žádná prokazatelná výhoda TRUS proti DRE [11].

Invaze semenných váčků je prediktorem lokální recidivy a vzdáleného selhání. Ke zvýšení přesnosti předoperačního stanovení stadia lze využít biopsii semenných váčků [12]. Ta se však nedoporučuje jako vyšetření první volby; k biopsii by se mělo přistoupit spíše u pacientů s vysokým rizikem invaze semenných váčků, u kterých by pozitivní nález mohl vést ke změně způsobu léčby. Je důležité zmínit, že ani negativní biopsie semenných váčků nevylučuje přítomnost mikroskopické invaze. Všeobecně jsou kandidáty pro biopsii ze semenných váčků pacienti s klinickým stadiem vyšším než T2 a hladinou PSA v séru nad 10 ng/ml [13,14]. Pozitivní biopsie ze semenných váčků je pravděpodobnější u pacientů s pozitivní biopsií karcinomu prostaty z oblasti báze prostaty [15]. Je třeba docílit zlepšení při určování stadia karcinomu prostaty před léčbou. Pro další hodnocení může být očekávaným přínosem detailnější analýza vícečetné biopsie prostaty (počet, grade a rozsah ohnisek karcinomu prostaty, kapsulární perforace) [16-19]. Navíc může být

užitečné zvážit spojitost mezi Gleasonovým skóre z biopsie a závěrečným patologickým stadiem; asi 70 % pacientů s Gleasonovým skóre ≤ 6 má lokalizované onemocnění [20].

Metody CT a MRI mají dnes vysoký technický standard, ale ani jejich nálezy nejsou dostatečně spolehlivé k jednoznačnému posouzení invaze lokálního tumoru [21-23]. Nejpresnější neinvazivní metodou identifikování lokálně pokročilého karcinomu prostaty je zřejmě MRI [24]. Její rutinní využití při předléčebném stagingu je však sporné a MRI není vždy dostupná. Pro plánování dávky před radioterapií zevním ozařováním je nejúčtečnější CT.

6.2 Určení stadia N

Stadium N by se mělo určovat jen v případech, v nichž mohou výsledky přímo ovlivňovat rozhodování o léčebném postupu. Obvykle je to u pacientů, u kterých zvažujeme naplánování kurativní léčby. Vysoké hodnoty PSA, onemocnění stadia T2b-T3, špatná diferenciace tumoru a perineurální invaze tumoru jsou spojeny s vyšším rizikem metastáz v lymfatických uzlinách [5,25,26]. Samotné měření hladiny PSA je pro předpověď postižení lymfatických uzlin metastázami u jednotlivých pacientů málo přínosné.

Pro definování skupiny pacientů s nízkým rizikem metastáz v lymfatických uzlinách (< 10 %) lze užít nomogramy (Partinovy tabulky). V těchto případech lze pacienty s hladinou PSA v séru nižší než 20 ng/ml, stadiem T2a nebo nižším a Gleasonovým skóre 6 nebo méně ušetřit stagingových procedur před zahájením kurativní léčby [5]. Pro definování rizika onemocnění N1 se také užívá rozsah Gleasonova typu 4 při sextantové biopsii. V případě, že měl jakýkoliv vzorek predominantní Gleasonův typ 4 nebo pokud měly více než 3 vzorky jakýkoliv rozsah Gleasonova typu 4, bylo riziko metastáz do lymfatických uzlin 20-45 %. U zbývajících pacientů bylo riziko 2,5 %, což podporuje teorii, že určování stadia postižení lymfatických uzlin je u vybraných pacientů zbytečné [27].

Zlatým standardem určování N stadia je lymfadenektomie, prováděná buď otevřeným přístupem, nebo laparoskopicky. Je třeba zdůraznit, že nedávné studie týkající se rozsáhlejší lymfadenektomie prokázaly, že primárním místem metastazujících depotitů v lymfatických uzlinách není vždy fossa obturatoria [28,29]. Využití jak CT,

tak MRI se považuje za omezené; jejich senzitivita je nízká, kolísá mezi 0–70 % [22,30,31]. Aspirační biopsie tenkou jehlou prováděná u všech viditelných a asymetrických uzlin však přesnost CT zvyšuje [32]. U asymptomatických pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty a hodnotou PSA v séru méně než 20 ng/ml je pravděpodobnost pozitivního nálezu na CT přibližně 1 % [33]. CT vyšetření je oprávněno u pacientů s velmi vysokým rizikem skrytých metastáz v lymfatických uzlinách, vzhledem k vysoké specifitě pozitivního CT scanu (v rozmezí 93–96 %). Pacienti s metastázami v lymfatických uzlinách patrnými na CT nebo pacienti s pozitivní aspirační biopsií tak mohou být ušetřeni operativní lymfadenektomií [34]. V nedávné době provedená retrospektivní analýza však zjistila, že velikost lymfatické uzliny můžeme považovat za faktor určující přítomnost metastáz do lymfatických uzlin jen do jisté míry [35].

S cílem zlepšení diagnostikování metastazujícího onemocnění do lymfatických uzlin byla studována radioimunoscintigrafie a pozitronová emisní tomografie. Obě metody jsou zatím stále ve fázi výzkumu a před tím, než bude možné je doporučit pro rutinní užití v klinické praxi, je nezbytné další hodnocení [36–38], zejména negativní výsledky pozitronové emisní tomografie (PET) by měly být interpretovány velmi opatrně [39].

6.3 Určení stadia M

U 85 % pacientů umírajících na karcinom prostaty je postižen axiální skelet [40]. Přítomnost a rozsah kostních metastáz u konkrétního pacienta přesně odráží prognózu. Zvýšená hladina kostní alkalické fosfatázy může ukazovat na metastázy ve skeletu u 70 % postižených pacientů [41]. Měření hladiny kostní alkalické fosfatázy a PSA navíc zvyšuje klinickou účinnost na přibližně 98 % [42]. Analýza násobné regrese v prospektivní studii prokázala, že rozsah postižení skeletu je jedinou proměnnou ovlivňující hladinu kostní alkalické fosfatázy a PSA v séru.

Na rozdíl od hladiny PSA v séru však hladina kostní alkalické fosfatázy vykazuje statistickou souvislost s rozsahem kostního postižení [43]. Časná detekce metastáz do skeletu upozorňuje lékaře na možnost komplikací vyplývajících z destrukce skeletu. Nejcitlivější metodou pro zjištění kostních metastáz zůstává scintigrafické vyšetření skeletu, které poskytuje spolehlivější výsledky než klinické vyšetření, RTG

vyšetření skeletu, měření hladiny alkalické fosfatázy v séru nebo určení PAP [44,45]. Difosfáty technecia mají extrémně příznivý poměr kumulace do kostní tkáně ve srovnání s kumulací do měkkých tkání, a proto je dnes považujeme za optimální radiofarmaka [46].

Bylo zjištěno, že semikvantitativní systémem hodnocení, založený na rozsahu onemocnění zaznamenaného na scanu kostí, souvisí s dobou přežití [47]. Karcinom prostaty může metastazovat nejen do skeletu, nýbrž do kteréhokoliv orgánu; nejčastěji postihuje vzdálené lymfatické uzliny, plíce, játra, mozek a kůži. Jestliže symptomy ukazují na možnost metastáz do měkkých tkání, je vhodné provést klinické vyšetření, RTG plic a hrudníku, ultrazvukové a CT a MRI vyšetření.

Dlouho se hledal spolehlivý sérový marker ke zlepšení stadiu před léčbou u pacientů s karcinomem prostaty. V současné době je markerem první volby PSA. Bylo zjištěno, že hladina PSA v séru nad 100 ng/ml před léčbou je jeden z nejdůležitějších indikátorů metastazujícího onemocnění, jenž má 100% pozitivní prediktivní hodnotu [48]. Hladina PSA navíc pomohla snížit počet pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty, kteří vyžadují kostní scan. U pacientů s nízkou hladinou koncentrace PSA v séru byly metastázy detekovatelné ve skeletu velmi vzácné. U pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty se dále zkoumala korelace sérového PSA a scintigrafie skeletu [49–53]. Výsledky ukazují, že u pacientů s koncentrací PSA v séru nižší než 10 ng/ml a s dobře nebo středně diferencovanými tumory je scintigrafie skeletu v rámci určování stadia zbytečná. Na druhou stranu by se měl kostní scan určující stadium onemocnění u pacientů se špatně diferencovaným tumorem a lokálně pokročilým onemocněním provést bez ohledu na hodnotu PSA v séru [54,55].

6.4 Guidelines pro diagnózu a určení stadia karcinomu prostaty

1. Abnormální výsledek DRE nebo zvýšení PSA v séru může být známkou karcinomu prostaty. Přesné hraniční hodnoty, které by byly považovány za normální hladinu PSA, ještě nebyly stanoveny, ale často se užívají hodnoty kolem < 2–3 ng/ml u mladších mužů (stupeň doporučení C).
2. Diagnóza karcinomu prostaty závisí na histopatologickém (nebo cytologickém)

vyšetření (stupeň doporučení B). Biopsie a další vyšetřování v rámci stadiu jsou indikovány pouze tehdy, ovlivňují-li léčbu pacienta (stupeň doporučení C).

3. Ve většině případů s podezřením na karcinom prostaty se doporučuje metoda systémové biopsie, řízená transrektálním ultrazvukovým vyšetřením. Doporučuje se odebrat minimálně 6–10 systematických, laterálně směřovaných vzorků, případně více vzorků větších žláz (stupeň doporučení B):
 - vzhledem k nízkému procentu detekce se při 1. bioptickém vyšetření nedoporučuje biopsie přechodné zóny (stupeň doporučení C)
 - v případě trvající indikace biopsie prostaty (abnormální výsledky DRE, zvýšená hladina PSA nebo histopatologické nálezy ukazující při 1. biopsii na maligní onemocnění) je třeba biopsii opakovat (stupeň doporučení B)
 - nelze doporučit další (3. nebo další) set biopsií; je třeba se rozhodnout podle konkrétního případu. (stupeň doporučení C)
4. Pacientům podstupujícím biopsii prostaty lze jako efektivní analgetikum nabídnout transrektální periprostatickou injekci s lokálním anestetikem (stupeň doporučení A).
5. Lokální určení stadia (stadia T) karcinomu prostaty závisí na nálezech DRE nebo MRI. Další informace jsou dány počtem a lokalizací pozitivních biopsií prostaty, grade tumoru a hodnotou PSA v séru (stupeň doporučení C).
6. Posouzení lymfatických uzlin (stadium N) je důležité jedině v případě, kdy je plánována kurativní terapie. Pacienti s onemocněním stadia T2 nebo nižším, PSA < 20 ng/ml a Gleasonovým skóre ≤ 6 mají méně než 10% pravděpodobnost metastáz do lymfatických uzlin a my je můžeme ušetřit vyšetření lymfatických uzlin. Stadium postižení lymfatických uzlin můžeme přesně stanovit pouze prostřednictvím operační lymfadenektomie (stupeň doporučení B).
7. Metastázy do skeletu (stadium M) lze nejlépe hodnotit pomocí kostního scanu. Toto vyšetření nemusí být indikováno u asymptomatických pacientů, pokud je hladina PSA v séru méně než 20 ng/ml a při přítomnosti dobře nebo středně dobře diferencovaného tumoru (stupeň doporučení B).

6.5 Literatura

1. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986; 136: 1228-1230.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3773095
2. Hudson MA, Bahnon RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989; 142: 1011-1017.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2477559
3. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989; 141: 873-879.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2467013
4. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143: 747-753.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1690309
5. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843-848.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11744442
6. Anfossi E, Rossi D, Grisoni V, Sauvan R, Bladou F, Serment G. What is the role of the correspondence of free PSA/total PSA in the staging of local prostate cancer? *Prog Urol* 1999; 9: 479-482.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10434321
7. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol* 1990; 31: 597-600.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2278785
8. Oyen RH. Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. In: Brady LW, Heilmann HP, Petrovich Z, Baert L, Brady LW, Skinner DG (eds). *Carcinoma of the Prostate Innovations & Management*. Berlin: Springer Verlag 1996: 65-96.
9. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994; 73: 65-69.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8298901
10. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997; 157: 902-906.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9072596
11. Liebhoss RH, Pollack A, Lankford SP, Zagars GK, von Eschenbach AC, Geara FB. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer* 1999; 85: 1577-1585.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10193949
12. Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ, Owen R, White LJ, Ali-Ridha N, So B, Ting PT. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J* 2000; 51: 114-120.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10786920
13. Stone NN, Stock RG, Unger P. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1995; 154: 1392-1396.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7658545
14. Allepuz Losa CA, Sans Velez JI, Gil Sanz MJ, Mas LP, Rioja Sanz LA. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol* 1995; 154: 1407-1411.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7544842
15. Guillonneau B, Debras B, Veillon B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. *Eur Urol* 1997; 32: 160-165.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9286646
16. Ackerman DA, Barry JM, Wicklund RA, Olson N, Lowe BA. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic lymph node metastasis at radical prostatectomy. *J Urol* 1993; 150: 1845-1850.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7693981
17. Hammerer P, Huland H, Sparenberg A. Digital rectal examination, imaging, and systematic sextant biopsy in identifying operable lymph node-negative prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1992; 22: 281-287.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1283372
18. Ravery V, Schmid HP, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extra capsular disease in T1-T2 prostate cancer? *Cancer* 1996; 78: 1079-1084.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8780546
19. Sebo TJ, Bock BJ, Chevillie JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H. The percentage of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumour stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 2000; 163: 174-178.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10604340
20. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC Jr, Leidich R, Lo R, Palmer K, Shinohara K, Spaulding JT. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995; 46: 205-212.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7542823
21. Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff P, Bagiella E, Malyszko B, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999; 54: 490-494.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10475360
22. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartnung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001; 87: 66-69.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1121995
23. Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, de la Rosette JJ, Ruijs SH, Barentsz JO. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? - A decision analytic approach. *Radiology* 2000; 215: 445-451.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10796923
24. Heenan SD. Magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 282-288.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15592440
25. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998; 160: 1722-1726.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9783940
26. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 33-39.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12118563
27. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1016-1021.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12209685
28. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002; 167: 1681-1686.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11912387
29. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002; 168: 514-518, discussion 518.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12131300
30. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Schulman Y. CAT scanning in staging of prostatic cancer. *Urology* 1981; 18: 305-308.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7281403
31. Hricak H, Dooms GC, Jeffrey RB, Avallone A, Jacobs D, Benton WK, Narayan P, Tanagho EA. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT and MR imaging. *Radiology* 1987; 162: 331-336.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd>

=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3797645

32. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostate carcinoma. *J Urol* 1994; 151: 1310-1314.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8158777

33. Huncharek M, Muscat J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of staging abdominal/pelvic computed tomography in newly diagnosed prostate cancer. *Abdom Imaging* 1996; 21: 364-367.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8661585

34. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, Presti JC Jr, Hricak H, Carroll PR. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 1995; 153: 993-999.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7853590

35. Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, Oskanian P, Banerjee M, Grignon DJ, Sakr W, Pontes JE, Wood DP Jr. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology* 1999; 53: 367-371.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9933056

36. Babaian RJ, Sayer J, Podoloff D, Steelhammer L, Bhadkamkar VA, Gulfo JV. Radioimmunoscintigraphy of pelvic lymph nodes with 111indium-labeled monoclonal antibody CYT-356. *J Urol* 1994; 152: 1952-1955.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7966649

37. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol* 1996; 155: 994-998.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8583625

38. Sanz G, Robles SG, Gimenez M, Arocena J, Sanchez D, Rodriguez-Rubio F, Rosell D, Richter JA, Berian JM. Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999; 84: 1028-1031.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10571628

39. Salminen E, Hogg A, Binns D, Frydenberg M, Hicks R. Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. *Acta Oncol* 2002; 41: 425-429.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12442917

40. Whitmore WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984; 11: 205-220.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6375067

41. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, Boekels O, Jakse G. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999; 19: 2653-2655.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10470213

42. Lorente JA, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol* 1996; 155: 1348-1351.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8632571

43. Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, Gelabert A. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 625-632.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10369948

44. McGregor B, Tulloch AGS, Quinlan MF, Lovegrove F. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1978; 50: 178-181.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=753456

45. O'Donoghue EP, Constable AR, Sherwood T, Stevenson JJ, Chisholm GD. Bone scanning and plasma phosphatases in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1978; 50: 172-178.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=753455

46. Buell U, Kleinhans E, Zorn-Bopp E, Reuschel W, Muenzing W, Moser EA, Seiderer M.

A comparison of bone imaging with Tc-99m DPD and Tc-99m MDP: concise communication. *J Nucl Med* 1982; 23: 214-217.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6460854

47. Soloway MS, Hardemann SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on the extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988; 61: 195-202.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=334948

48. Rana A, Karamanis K, Lucas MG, Chisholm GD. Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1992; 69: 277-281.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1373666

49. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other parameters. *J Urol* 1991; 145: 313-318.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1703240

50. Kemp PM, Maguire GA, Bird NJ. Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan? *Br J Urol* 1997; 79: 611-614.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9126094

51. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, Bagiella E, Singh A, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1443-1446.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1121646

52. O'Donoghue JM, Rogers E, Grimes H, McCarthy P, Corcoran M, Bredin H, Given HF. A reappraisal of serial isotope bone scans in prostate cancer. *Br J Radiol* 1993; 66: 672-676.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7536607

53. Wolff JM, Bares R, Jung PK, Buell U, Jakse G. Prostate-specific antigen as a marker of bone metastasis in patients with prostate cancer. *Urol Int* 1996; 56: 169-173.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8860738

54. Wolff JM, Zimny M, Borchers H, Wildberger J, Buell U, Jakse G. Is prostate-specific antigen a reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate? *Eur Urol* 1998; 33: 376-381.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9612680

55. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999; 35: 223-227.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10072624

7. TERAPIE: ODLOŽENÁ LÉČBA

(watchful waiting/pozorné vyčkávání; aktivní monitoring)

7.1 Úvod

7.1.1 Definice

Termín odložená léčba neboli pozorné vyčkávání (WW) bývá používán pro léčebnou strategii, která znamená aktivní nazírání na odloženou léčbu až do doby, kdy je léčba potřebná. Znamená to, že se neprovádí ani paliativní ani hormonální léčba, dokud nedojde k symptomatické progresi (lokální nebo systémové). Ve vybraných případech můžeme tento přístup uplatňovat i u mladších pacientů s lokalizovaným onemocněním, u nichž je léčba s kurativním záměrem odložena do doby, než se objeví známky aktivity tumoru (tj. zvýšení hladiny PSA, zhoršení histopatologických faktorů při opakované biopsii). Pacienty, jimž je nabízeno WW, je nutno pečlivě sledovat. Je třeba zmínit, že pacientovy obavy jsou také symptomem a mohou indikovat aktivní léčbu.

7.2 Odložená léčba lokalizovaného karcinomu prostaty (stadium T1-T2, Nx-NO, M0)

Proběhlo několik pokusů o shrnutí klíčových studií zabývajících se odloženou

léčbou u pacientů s předpokládaným lokalizovaným karcinomem prostaty [1-6]. Většina těchto shrnutí dospěla ke stejným závěrům, jelikož byly analyzovány přibližně stejné série, jen poněkud odlišnou metodikou.

Publikace Chodaka et al je analýzou originálních údajů shromážděných od 828 pacientů vedených v režimu WW [1]. Analýza spočívá na souboru pacientů ze 6 nerandomizovaných studií [6-13]. Výsledky popisují přežívání specifické pro karcinom a přežití bez metastáz po 5 a 10 letech sledování (úroveň důkazu 2b) [1].

Význam grade tumoru je zřejmý už proto, že přežití u tumorů grade 3 dosahuje velmi nízkého procenta. Přežití specifické pro karcinom po 10 letech je sice stejně dobré (87 %) u tumorů 1. i 2. grade, ale u tumoru grade 2 bude vyšší procento progresu, a u 42 % pacientů dojde ke vzniku metastáz (tab. 4)

Význam grade tumoru pro přežívání při konzervativním řešení karcinomu prostaty byl také zdůrazněn v rozsáhlém registru studií, využívajících databáze SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)

National Cancer Institute v USA (úroveň důkazu 3) [14]. Pacienti s tumory grade 1, 2 a 3 měli ve shodě s údaji analýzy 92%, 76% a 43% 10letou míru přežití specifického pro karcinom.

Publikace Chodaka et al také popisuje výsledky u pacientů s onemocněním stadia T1a [1], kteří mají u tumorů grade 1 a 2 po 10 letech 96% a 94% míru přežití specifického pro karcinom.

Míra přežívání bez metastáz byla 92 % u pacientů s tumorem grade 1, ale 78 % u pacientů s tumorem grade 2, což ukazuje v případě středně diferencovaných tumorů vyšší riziko progresu. Rozdíl v míře přežívání a progresu je v souladu s dalšími studii zabývajícími se onemocněním stadia T1a [15,16]. Aby bylo u pacientů přesně určeno stadium tumoru a nebyla přehlédnuta přítomnost rozsáhlejších a/nebo špatně diferencovaných tumorů, doporučují se, zejména u mladších mužů, u kterých se očekává delší doba přežívání, opakovaná vyšetření PSA, TRUS a biopsie punkční jehlou [17].

V publikaci Albertsena et al je navíc popisován vliv diferenciace na riziko pro-

grese tumoru a nakonec úmrtí na karcinom prostaty [18]. Autoři znovu zhodnotili všechny vzorky z biopsie pomocí všeobecně uznávaného Gleasonova bodovacího systému a prokázali, že riziko úmrtí na karcinom prostaty je u tumorů s Gleasonovým skóre 7–10 velmi vysoké, u tumorů s Gleasonovým skóre 6 střední, a u tumorů s Gleasonovým skóre 2–5 nízké (tab. 5) (úroveň důkazu 3) [18,19].

Tato publikace rovněž ukazuje, že tumory s Gleasonovým skóre 6–10 představují při konzervativním způsobu léčby při více než 15letém sledování kontinuálně narůstající riziko úmrtí pacienta. V nedávno publikovaném článku, který se týkal různých metod hodnocení výsledku léčby lokalizovaného karcinomu prostaty, byly uveřejněny křivky specifického přežívání [19].

Hodnoty rizika úmrtí na karcinom prostaty se v různých věkových skupinách liší a představují skutečné riziko (v úvahu je brána mortalita z jiných příčin, než je karcinom prostaty) ve studované populaci. Mortalita specifická pro karcinom kompenzuje rozdíly mezi mortalitou na karcinom prostaty a mortalitou z jiné příčiny a indikuje výsledný stav v případě, že by pacient skutečně žil 15 let.

Údaje, které zahrnují PSA a změny PSA v průběhu času, se v literatuře vyskytují poměrně vzácně. V nedávno publikovaném článku bylo zdůrazněno, že u pacientů s PSA < 3 ng/ml není během prvních 10 let riziko úmrtí na karcinom prostaty a že změny PSA v čase byly při určování rizika progresu tumoru poměrně nespolehlivým ukazatelem [20].

Výše uvedené údaje ukazují u některých pacientů se zjevně lokalizovaným karcinomem prostaty po konzervativní léčbě na vysoké riziko progresu. Tento fakt podporují výsledky dalších studií, ve kterých bylo prokázáno, že u pacientů s očekávanou dobou života více než 10 let je vyšší procento mortality na karcinom prostaty, pokud jsou ponecháni bez kurativní léčby [21-23]. Dlouhodobé sledování prováděné Johansonem došlo ke stejným výsledkům: Riziko úmrtí na karcinom prostaty je vyšší u pacientů, kteří měli v době stanovení diagnózy dobře a středně diferencovaný karcinom a poté žili déle než 15 let (úroveň důkazu 3) [24].

Nedávná prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie, srovnávající radikální prostatektomii s konzervativním řešením, prokázala při léčbě skupiny podstupující

Tab. 4. Výsledek odložené léčby lokalizovaného karcinomu prostaty v závislosti na grade tumoru [1].

	procento pacientů (95% konfidenční interval)	
	5 let	10 let
přežití specifické pro onemocnění		
grade 1	98 (96–99)	87 (81–91)
grade 2	97 (93–98)	87 (80–92)
grade 3	67 (51–79)	34 (19–50)
přežití bez metastáz		
grade 1	93 (90–95)	81 (75–86)
grade 2	84 (79–89)	58 (49–66)
grade 3	51 (36–64)	26 (13–41)

Tab. 5. Riziko úmrtí na karcinom prostaty do 15 let ve vztahu ke Gleasonovu skóre v době stanovení diagnózy u pacientů ve věku 55–74 let, kteří měli lokalizované onemocnění [17,18].

Gleasonovo skóre	Riziko úmrtí na karcinom	Mortalita specifická pro karcinom
2–4	4–7 %	8 %
5	6–11 %	14 %
6	18–30 %	44 %
7	42–70 %	76 %
8–10	60–87 %	93 %

operaci významné snížení mortality specifické pro toto onemocnění (úroveň důkazu 1b) [25].

U pacientů, kteří zvolili odloženou léčbu, se zdá být riziko odkládání hormonální terapie až do progresu onemocnění mírné, přestože byla u předpokládaného lokalizovaného karcinomu prostaty po odložené terapii po 15 letech sledování zaznamenána kratší doba přežití specifická pro karcinom než u pacientů, u kterých byla okamžitě zahájena hormonální terapie (neužívající PSA pro určení stadia) [26]. Na rozdíl od zjištění Lundgrena et al prokázala nedávno provedená studie EPC programu, že ve skupině mužů s lokalizovaným karcinomem prostaty léčeným 150 mg bikalutamidem byla zaznamenána vyšší mortalita než u mužů užívajících placebo [27].

Zdá se, že hormonální terapie by měla být ponechána až na dobu, kdy máme definitivní důkaz o aktivitě onemocnění (progresi), ale je možné se tázat, zda má hormonální léčba aplikovaná dříve, než u pacienta dojde k metastazujícímu onemocnění, nějaký benefit (viz níže).

7.3 Odložená léčba lokálně pokročilého karcinomu prostaty (stadium T3-T4, Nx-NO, MO)

Literatura zabývající se odloženou léčbou lokálně pokročilého karcinomu prostaty je vskutku ojedinělá. Neexistují žádné randomizované studie, které by srovnávaly agresivnější druhy léčby, jako například radioterapii nebo operaci, případně kombinovanou s aplikací hormonů. Většina pacientů, jejichž onemocnění po odložení léčby lokálně pokročilého karcinomu prostaty progreduje, jsou kandidáty na hormonální terapii. Máme údaje z nerandomizovaných studií, které ukazují, že mezi pacienty okamžitě léčenými orchiektomií a pacienty, u nichž byla léčba odložena, nebyly zaznamenány žádné rozdíly v době přežití, a že je tedy možné a také bezpečné hormonální terapii odložit do doby, než se objeví metastazující onemocnění [28,29]. Avšak když byla časná a odložená léčba srovnána ve velké randomizované studii prováděné Medical Research Council (MRC), byl u okamžité hormonální terapie prokázán benefit v době přežití [30] srovnatelný s výsledky Lundgrena et al zmiňovanými výše (úroveň důkazu 1b) [26].

Srovnání placebo se 150 mg bikalutamidem prokázalo, že u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty byla

doba přežití bez progresu lepší u časné léčby [27] (úroveň důkazu 1b).

50 vybraných asymptomatických pacientů (průměrný věk 71 let) s vysoce nebo středně dobře diferencovaným tumorem stadia T3 MO bylo sledováno po dobu 169 měsíců [31]. Míra přežití specifická pro karcinom po dobu 5 a 10 let byla 90% a 74% a pravděpodobnost, že budou pacienti po 5 a 10 letech dále bez léčby, byla 40% a 30%. Autoři došli k závěru, že u vybraných pacientů s dobře diferencovaným karcinomem T3 a očekávanou délkou života méně než 10 let může být WW možnou formou léčby (úroveň důkazu 3).

7.4 Odložená léčba u metastazujícího karcinomu prostaty (stadium M1)

K tomuto tématu máme k dispozici pouze omezené množství údajů. Jedinými kandidáty pro tuto léčbu by měli být asymptomatictí pacienti, kteří chtějí předejít vedlejším účinkům spojeným s léčbou (úroveň důkazu 4). Vzhledem k tomu, že střední doba přežití je asi 2 roky, je ve většině případů doba bez léčby (před objevením symptomů) velmi krátká.

Studie MRC zdůraznila riziko vzniku symptomů (patologické fraktury, komprese míchy) a dokonce úmrtí na karcinom prostaty, pokud není využit možný benefit hormonální léčby (úroveň důkazu 1b) [30,32]. Pokud je odložená léčba zvolena u pacienta s pokročilým karcinomem prostaty, musí zde existovat možnost důkladného sledování.

7.5 Souhrn odložené léčby

7.5.1 Indikace

U předpokládaného lokalizovaného karcinomu prostaty (Nx-NO, MO):

- stadium T1a - dobře a středně dobře diferencované tumory u mladších pacientů s očekávanou délkou života > 10 let se doporučuje opakované stanovení hodnoty PSA, TRUS a biopsie prostaty (úroveň důkazu: 2a);
- stadium T1b-T2b - dobře a středně dobře diferencované tumory u asymptomatických pacientů s očekávanou délkou života < 10 let (úroveň důkazu: 2a).

7.5.2 Možnosti

U předpokládaného lokalizovaného karcinomu prostaty (Nx-NO, MO):

- pacienti s onemocněním stadia T1b-T2b, kteří jsou dobře informováni a mají dobře diferencovaný karcinom prostaty nebo

Gleasonovo skóre 2–4 a očekávanou délkou života 10–15 let;

- všichni pacienti, kteří nechtějí snášet vedlejší účinky aktivní léčby;
- dobře informovaní asymptomatictí pacienti s vyšší hladinou PSA, u nichž není vyřešení pravděpodobné (úroveň důkazu: 3).

U lokálně pokročilého onemocnění (stadium T3-T4):

- asymptomatictí pacienti s dobře nebo středně dobře diferencovaným karcinomem prostaty a krátkou očekávanou délkou života (úroveň důkazu 3).

U metastazujícího onemocnění (M1):

- velmi vzácně se vyskytující pacient bez jakýchkoliv symptomů; nutnost pečlivého sledování (úroveň důkazu 4).

7.6 Literatura

1. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 242-248.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8272085&dopt=Abstract
2. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooner WH, Correa RJ, Gibbons RP, Miller HC, Oesterling JE, Resnick MI, Smalley SR, Wasson JH. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. *The American Urological Association. J Urol* 1995; 154: 2144-2148.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7500479&dopt=Abstract
3. Thompson IM. Observation alone in the management of localized prostate cancer: the natural history of untreated disease. *Urology* 1994; 43: 41-46.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8116132&dopt=Abstract
4. Schellhammer PF. Contemporary expectant therapy series: a viewpoint. *Urology Symposium* 1994; 44(6A): 47-52.
5. Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998; 159: 1431-1436.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9554328&dopt=Abstract
6. Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF Jr. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer* 1993; 72: 310-322.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8319164&dopt=Abstract
7. Moskovitz B, Nitecki A, Richter Levin D. Cancer of the prostate: is there a need for aggressive treatment? *Urol Int* 1987; 42: 49-52.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3590404&dopt=Abstract
8. Goodman CM, Busuttill A, Chisholm GD. Age, and size and grade of tumour predict prognosis in incidentally diagnosed carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1988; 62: 576-580.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3219513&dopt=Abstract
9. Jones GW. Prospective, conservative management of localized prostate cancer. *Cancer* 1992; 70(1 Suppl): 307-310.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1600492&dopt=Abstract
10. Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM Jr. Expectant management of localized prostate cancer. *Cancer* 1991; 67: 1091-1096.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1991257&dopt=Abstract
11. Adolfsson J, Carstensen J, Lowhagen T. Deferred treatment in clinically localised prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1992; 69: 183-187.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1537031&dopt=Abstract
12. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989; 1: 799-803.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2564901&dopt=Abstract
13. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992; 267: 2191-2196.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1556796&dopt=Abstract
14. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997; 349: 906-910.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9093251&dopt=Abstract
15. Lowe BA. Management of stage T1a prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1996; 14: 178-182.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8865481&dopt=Abstract
16. Loughlin KR, Renshaw AA, Kumar S. Expectant management of stage A-1 (T1a) prostate cancer utilizing serum PSA levels: a preliminary report. *J Surg Oncol* 1999; 70: 49-53.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9989421&dopt=Abstract
17. Griebing TL, Williams RD. Staging of incidentally detected prostate cancer: role of repeat resection, prostate-specific antigen, needle biopsy, and imaging. *Semin Urol Oncol* 1996; 14: 156-164.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8865478&dopt=Abstract
18. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 975-980.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9749479&dopt=Abstract
19. Albertsen P, Hanley JA, Murphy-Setzko M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol* 1999; 162: 439-444.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10411053&dopt=Abstract
20. Schmid H-P, Adolfsson J, Aus G. Active monitoring (deferred treatment or watchful waiting) in the treatment of prostate cancer. A review. *Eur Urol* 2001; 40: 488-494.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11752854&dopt=Abstract
21. Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995; 154: 460-465.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7541864&dopt=Abstract
22. Hugosson J, Aus G, Bergdahl C, Bergdahl S. Prostate cancer mortality in patients surviving more than 10 years after diagnosis. *J Urol* 1995; 154: 2115-2117.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7500471&dopt=Abstract
23. Brasso K, Friis S, Juel K, Jorgensen T, Iversen P. Mortality of patients with clinically localized prostate cancer treated with observation for 10 years or longer: a population based study. *J Urol* 1999; 161: 524-528.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9915440&dopt=Abstract
24. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 291: 2713-2719.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15187052
25. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlen BJ; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347: 781-789.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12226148
26. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in non-metastatic prostate cancer: a randomized multicentre study with 15 years of follow-up. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995; 153: 1580-1586.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7714978&dopt=Abstract
27. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: Result from the second analysis of the early prostate cancer programme at median follow-up of 5.4 years. *J Urol* 2004; 172: 1865-1870.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15540740
28. Rana A, Chisholm GD, Khan M, Rashwan HM, Elton RA. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994; 74: 637-641.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7827816&dopt=Abstract
29. Parker MC, Cook A, Riddle PR, Fryatt I, O'Sullivan J, Shearer RJ. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985; 57: 724-728.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4084734&dopt=Abstract
30. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997; 79: 235-246.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9052476&dopt=Abstract
31. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced non-metastatic prostate cancer: a long-term follow-up. *J Urol* 1999; 161: 505-508.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9915436&dopt=Abstract
32. Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol* 1997; 158: 1623-1624.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9302187&dopt=Abstract

8. LÉČBA: RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE

8.1 Úvod

Operační léčba karcinomu prostaty spočívá v radikální prostatektomii, což znamená odstranění celé předstojné žlázy mezi uretrou a močovým měchýřem a resekci obou semenných vajíčků. Tento zákrok se běžně provádí retropubicky nebo transperineálně. Několik zdravotnických zařízení má zkušenost s laparoskopickou radikální prostatektomií [1,2,3].

Young [4] provedl na začátku 20. století jako první radikální prostatovezikulektomii, a to perineálním přístupem, zatímco Memmelaar a Millin poprvé provedli retropubickou radikální prostatektomii [5]. V roce 1982 popsali Walsh a Donker anatomii dorzálního venózního komplexu a neurovaskulárního svazku. To vedlo k významnému snížení ztráty krve a zlepšení kontinence a potence [6].

V současné době je radikální prostatektomie jedinou léčbou lokalizovaného karcinomu prostaty, která prokazuje v prospektivním randomizované studii ve srovnání s konzervativním řešením benefit v přežití specifickém pro karcinom [7]. Profesionalita operativních zákroků snížila procento komplikací a rozšířila možnost vyléčení karcinomu [8]. V rukou zkušeného urologa je tento zákrok spojen s minimální peroperační a pooperační morbiditou [9-11].

Zákrok se většinou provádí retropubicky, protože tak umožňuje simultánní

hodnocení pánevních lymfatických uzlin, což je ve srovnání s perineálním vedením zákroku výhoda. Existují domněnky, že po perineální radikální prostatektomii se pozitivní operační okraje vyskytnou častěji než po retropubickém zákroku [12]. Tyto domněnky však nebyly potvrzeny [13]. Je pravděpodobné, že laparoskopická lymfadenektomie a perineální prostatektomie mají nižší morbiditu než retropubická operace; randomizované studie však ještě nejsou k dispozici. Několik evropských center získalo v posledních letech zkušenost s laparoskopickou prostatektomií, a přestože stále nemáme k dispozici dlouhodobé onkologické výsledky a údaje o komplikacích, je tento přístup uplatňován stále častěji [14].

U mužů s lokalizovaným karcinomem a očekávanou dobou života více než 10 let je cílem radikální prostatektomie, prováděné jakýmkoliv způsobem, eradikace onemocnění [15]. Pro radikální prostatektomii není stanovena věková hranice, a proto by tento radikální zákrok neměl být pacientům upírán z důvodu věku [16]. Je však třeba podotknout, že komorbidita rostoucí se zvyšujícím se věkem významně snižuje skutečné riziko úmrtí na lokalizovaný karcinom prostaty, pokud se jedná o muže starší než 70 let [17].

8.2 Karcinom prostaty stadia T1a-T1b

Stadium T1a je incidentální histologický nález karcinomu u 5 % či méně resektované prostatické tkáně (TURP či otevřená adenomektomie), pokud je však karcinomem zasaženo více než 5 % tkáně, nebo pokud je tumor špatně diferencován, jedná se o stadium T1b. Přestože je riziko progresu onemocnění neléčeného karcinomu prostaty stadia T1a po 5 letech pouhých 5 %, mohou tyto karcinomy po 10 až 13 letech u asi 50 % případů progredovat [18]. U mladších pacientů s očekávanou délkou života více než 15 let je šance progresu onemocnění reálná, zejména u karcinomu vyššího grade.

U většiny pacientů s tumory T1b je naopak progresu onemocnění po 5 letech očekávána, a proto je zde často opodstatněná agresivní léčba [18]. Je proto velmi důležité rozlišit mezi tumorem stadia T1a a T1b. Zde může pomoci systematická punkční biopsie zbytku prostaty 3 měsíce po operaci. Pacientům s lézemi T1b, pokud je očekávaná doba jejich přežití 10 nebo více let, je nabídnuta radikální prostatektomie. Provedení radikální prostatektomie může být po důkladné TURP,

kdy nezůstane téměř žádná reziduální prostata, velmi obtížné [19]. V těchto případech může být cennou alternativní možností léčby radioterapie zevním ozářením.

8.3 Karcinom prostaty stadia T1c

Nejčastějším klinickým stadiem je v současné populaci radikální prostatektomie klinicky neznatelný tumor, identifikovaný pomocí biopsie jehlou, která byla provedena po zjištění abnormální hodnoty PSA. U jednotlivých pacientů je obtížné rozlišit mezi klinicky nesignifikantním a život ohrožujícím karcinomem prostaty. Většina studií však udává, že tumory detekované na základě PSA jsou ve většině případů signifikantní a neměly by být ponechány bez léčby, jelikož až 30 % tumorů T1c je lokálně pokročilých [20]. Počet nesignifikantních tumorů detekovaných na základě zvýšených hodnot PSA se pohybuje mezi 11 % a 16 % [21,22]. Zvyšující se počet biopsií (sextantových, oktantových) s sebou může nést riziko detekce většího množství nesignifikantních karcinomů, ale jak bylo prokázáno v nedávné studii, počet biopsií zvýšený na 12 nezvýšil počet detekce nesignifikantních tumorů [23].

Výskyt prostatické intraduktální neoplazie (PIN) se nepovažuje za indikaci pro léčbu, přestože u 30 % pacientů s PIN o vysokém grade se do 5 let, a u 80 % do 10 let, vyskytne invazivní adenokarcinom [24]. V nedávné době však bylo prokázáno, že PIN o nízkém grade není tak neškodná a že procento detekce karcinomu při následných biopsiích bylo celkově srovnatelné s procentem detekce u pacientů s PIN vysokého grade [25]. Nicméně radikální prostatektomie není bez důkazu invazivního karcinomu indikována vzhledem k tomu, že PIN může být zvrtným onemocněním [26].

Hlavním problémem je, jak při punkční biopsii rozeznat tumory, jež nevyžadují radikální prostatektomii, když při definitivním patologickém vyšetření resektovaného vzorku budou signifikantní. Při predikci nesignifikantního onemocnění pomáhají nálezy biopsie jehlou a poměr volného PSA [27]. Při určování konečného stadia mohou lepší selekci pacientů, kteří vyžadují operační léčbu, pomoci Partinovy tabulky (aktualizované v roce 2001) [28]. Jiní autoři navrhují začlenění informací získaných při biopsii, tj. počet vzorků nebo procento zasažených vzorků [29]. Pokud je zasažen pouze 1 nebo jen malý počet

vzorků, a pokud je procento invaze 1 vzorku nízké, je pravděpodobnost nálezu nesignifikantního karcinomu prostaty vyšší, zvláště pokud má léze nízký Gleasonův grade [30]. Sledování některých pacientů, jejichž tumory se zdají být nesignifikantní, může být opodstatněné. Obecně se však radikální prostatektomie doporučuje u pacientů s tumory T1c, kdy je třeba mít na mysli, že u většiny bude přítomen signifikantní tumor.

8.4 Karcinom prostaty stadia T2

U pacientů s karcinomem prostaty stadia T2 a s očekávanou dobou života více než 10 let je radikální prostatektomie jedním z doporučovaných standardních druhů léčby [31]. Prognóza je výborná, pokud vyšetření ukáže, že karcinom je ohraničen na prostatu [32,33]. Nejhůře diferencované tumory se sice rozšiřují mimo prostatu, ale pacienti s tumorem s vysokým grade, jenž je při histopatologickém vyšetření ohraničen na prostatu, mají po radikální prostatektomii dobrou prognózu [34]. U tumorů T2 je doporučován režim WW [35]. Pokud je u T2 karcinomu s nízkým grade doporučeno WW, je třeba mít na paměti, že předoperační hodnocení grade tumoru biopsií jehlou bývá často nespolehlivé [36].

Pokud je tumor hmatný nebo viditelný a klinicky stále ohraničený na prostatu, u většiny pacientů, kteří přežijí po delší dobu, lze očekávat progresi onemocnění. Střední doba do progresu neléčeného onemocnění T2 je 6–10 let. Pacientům s tumorem T2a a s očekávanou dobou přežití 10 let by měla být doporučena radikální prostatektomie, jelikož u 35–55 % neléčených pacientů dojde po 5 letech k progresi onemocnění. Karcinom T2b ohraničený na prostatu, ale zasahující více než polovinu laloku nebo oba laloky, bude u více než 70 % pacientů do 5 let progredovat [37]. Tyto údaje byly potvrzeny ve velké randomizované studii srovnávající radikální prostatektomii a WW; tato studie se týkala zejména pacientů s karcinomem prostaty T2, což prokazuje signifikantní pokles mortality specifické pro onemocnění [7].

U mladších mužů s lokalizovaným karcinomem prostaty, kteří jsou jinak úplně zdraví, je nejlepším řešením úplné operativní odstranění, a pokud je provedeno zkušeným operátorem, může být kvalita pacientova života více uspokojivá. Pokud je však pacient starší nebo má jiné klinicky signifikantní potíže, je nejlepší volbou radioterapie [38].

Nižší procento výskytu pozitivních chirurgických okrajů u operatérů provádějících větší počet těchto zákroků ukazuje, že zkušenost a pečlivá pozornost věnovaná operačním detailům a přizpůsobení charakteristice léčeného karcinomu může snížit procento výskytu pozitivních chirurgických okrajů a zlepšit kontrolu karcinomu pomocí radikální prostatektomie [39].

8.5 Karcinom prostaty stadia T3

Karcinom T3a je definován kapsulární perforací a karcinom T3b invazí semenných váčků. 40 % klinicky diagnostikovaných tumorů bylo dříve lokálně pokročilých. Toto číslo musí být v současné době nižší, ale jeho řešení je stále sporné. U extrakapsulárních tumorů vede často radikální prostatektomie k neúplné excizi tumoru. U těchto tumorů může docházet k vyšší mortalitě a vyššímu riziku lokální recidivy než u tumorů ohraničených na prostatu. U většiny pacientů dojde nakonec k systémové progresi onemocnění. Zůstává proto otázka, zda považovat karcinom prostaty T3 za indikaci pro operační léčbu nebo nikoliv. Existuje pouze malý počet studií týkajících se výsledků léčby u pacientů s klinickým onemocněním T3 [40-47].

Operační léčba klinického stadia T3 se obvykle nedoporučuje [48], zejména proto, že pacienti mají zvýšené riziko pozitivních chirurgických okrajů a metastáz lymfatických uzlin nebo vzdálené recidivy [49,50]. Popularitu si získává kombinace radiační léčby a hormonální terapie, přestože nebylo prokázáno, že by tento přístup měl proti operační léčbě benefit. Randomizovaná studie zabývající se srovnáním radioterapie kombinované s podáváním hormonů a samotné radioterapie prokázala jasnou výhodu kombinované léčby, ovšem neprokázala její výhodu ve srovnání s radikální prostatektomií [51]. Dalším problémem je „kontaminace“ další adjuvantní radioterapií nebo okamžitou či odloženou hormonální léčbou ve většině studií, které se zabývaly léčbou klinického karcinomu T3.

Vzhledem k absenci údajů randomizovaných klinických studií srovnávajících u pacientů se stadiem T3 možnosti konečné terapie se můžeme při stanovení role radikální prostatektomie opírat pouze o single- nebo multicentrické studie. Většina studií prokázala, že přibližně u 15 % všech tumorů klinického stadia bylo určeno vyšší stadium (cT3, pT2), zatímco pouze u 8 % bylo určeno stadium

nižší (cT3, pT4) [41]. Pacientům, u nichž bylo stanoveno vyšší stadium, se vedlo dobře, zatímco u většiny pacientů s karcinomem pT3b došlo k časně progresi onemocnění.

U karcinomu stadia T3 byla celková míra přežití bez recidivy PSA po 5 letech asi 20 %. Gleasonovo skóre tumoru má jasný vliv na progresi [34], ovšem ne vždy zde existuje spolehlivá korelace mezi Gleasonovým skóre definitivního preparátu a biopsií. Na druhou stranu jsou invaze do semenných váčků, invaze do lymfatických uzlin, pozitivní chirurgické okraje a vysoká hodnota PSA nezávislými prognostickými faktory přežití bez recidivy PSA. Někteří autoři užívali jako diskriminátor výsledku hodnotu PSA v séru 25 ng/ml [27,45]. Další prokázali, že radikální prostatektomie může u karcinomu stadia T3a s PSA nižším než 10ng/ml dosáhnout více než 60% míry přežití 5 let bez recidivy PSA [46].

Proto je třeba u některých pacientů s karcinomem prostaty T3a považovat operaci za terapeutickou možnost. Z této možnosti mohou mít benefit nejenom pacienti s klinicky nadhodnoceným tumorem (pT2), ale i pacienti, jejichž tumor je ve skutečnosti pT3a. Problémem zůstává předoperační selekce pacientů, kteří nemají postižené lymfatické uzliny nebo napadené semenné váčky. Při predikci patologického stadia onemocnění mohou být užitečné nomogramy (zahrnující hodnotu PSA, stadium a Gleasonovo skóre) [28]. Při určování pacientů, kteří budou mít z operačního přístupu benefit, může dále pomoci CT vyšetření lymfatických uzlin a MRI-vyšetření semenných váčků nebo specifická punkční biopsie lymfatických uzlin nebo semenných váčků [52].

Pokud máme udržet přijatelné procento morbidit, vyžaduje radikální prostatektomie u karcinomu T3 odpovídající zručnost operatéra. Celkové zlepšení zkušeností s operačním přístupem musí u karcinomu T3 přispět ke snížení operační morbidit a k lepším funkčním výsledkům po radikální prostatektomii.

8.6 Onemocnění lymfatických uzlin

Indikace radikální prostatektomie předpokládá ve všech výše popsaných stádiích patologicky prokázanou absenci postižení lymfatických uzlin. Onemocnění s pozitivními lymfatickými uzlinami (N⁺) bude pravděpodobně následováno systémovou progresí onemocnění a u pacientů se signifikantním N⁺-onemocněním léčba nakonec selže.

Bylo však prokázáno, že kombinací radikální prostatektomie a simultánní hormonální léčby lze dosáhnout 80% míry přežití specifické pro karcinom po dobu 10 let [53]. Zůstává však otázkou, zda bychom těchto výsledků mohli dosáhnout jen pomocí hormonální léčby.

Většina urologů se u klinického onemocnění N⁺ zdráhá provádět radikální prostatektomii, nebo v případě, že zmrazený řez prokáže napadení lymfatických uzlin, operaci zruší. Je třeba zdůraznit, že konečné patologické vyšetření po radikální prostatektomii může prokázat mikroskopické zasažení lymfatických uzlin. Incidence progresie tumoru je nižší u pacientů s méně pozitivními lymfatickými uzlinami a u pacientů s pouze mikroskopickou invazí. U pacientů s onemocněním N⁺ jsou obvykle signifikantně postiženy lymfatické uzliny a pacienti jsou léčeni pouze hormonálně. Pacientům, u nichž se po radikální prostatektomii prokáže stadium N⁺, lze doporučit adjuvantní hormonální terapii, benefit je ovšem třeba zvážit vzhledem k vedlejším účinkům dlouhodobé hormonální terapie. U vybraných případů je proto přijatelnou možností sledování PSA a hormonální terapie v případě, že se hodnoty PSA zvýší.

V současné době se doporučuje rozšířená lymfadenektomie, zahrnující nejenom fossa obturatoria, ale také zevní i vnitřní ilickou oblast s presakrálními uzlinami [54,55]; tento přístup však nebyl analyzován v prospektivní randomizované studii.

Omezený význam lymfadenektomie, která by sloužila jen jako prostředek k určení stadia a neměla by terapeutický přínos, je dnes stále víc zpochybňován.

8.7 Výsledky radikální prostatektomie

V tab. 6 jsou uvedeny výsledky dosažené v několika studiích zabývajících se radikální prostatektomií.

8.8 Neoadjuvantní hormonální terapie a radikální prostatektomie

Neoadjuvantní nebo přímá terapie je obecně definována jako terapie aplikovaná před konečnou lokální kurativní léčbou (např. operací nebo radioterapií). Vzhledem k tomu, že karcinom prostaty je tumor závislý na androgenu, vypadá neoadjuvantní hormonální terapie (NHT) jako zajímavá možnost. O prvních pokusech zmenšit velikost prostaty před radikální prostatektomií referoval Vallettem již v roce 1944 [61].

Tab. 6. Výsledky radikální prostatektomie.

Studie	Počet pacientů	Střední doba sledování (měsíce)	Doba přežití 5 let bez recidivy PSA (%)	Doba přežití 10 let bez recidivy PSA (%)
Han et al (2001) [56]	2404*	75	84	74
Catalona, Smith 1994 [57]	925	28	78	65
Hull et al 2002 [58]	1000	53	-	75
Trapasso et al 1994 [59]	601	34	69	47
Zincke et al 1994 [60]	3170	60	70	52

*15 let, 66 %

Tab. 7. Komplikace radikální prostatektomie.

Komplikace	Incidence (%)
peroperační úmrtí	0,0–2,1
větší krvácení	1,0–11,5
poranění rektu	0,0–5,4
hluboká žilní trombóza	0,0–8,3
plicní embolie	0,8–7,7
lymfokéla	1,0–3,0
únik moči, píštěl	0,3–15,4
mírná stresová inkontinence	4,0–50,0
závažná stresová inkontinence	0,0–15,4
impotence	29,0–100,0
obstrukce močového měchýře	0,5–14,6
ureterální obstrukce	0,0–0,7
uretrální striktura	2,0–9,0

V některých studiích NHT bylo u karcinomu klinického stadia T2 a T3 po hormonální terapii zaznamenáno zmenšení objemu prostaty a snížení hodnoty PSA v.sér [62,63]. Tyto studie však nebyly randomizovány, neexistoval standardizovaný protokol léčby a délka NHT se značně lišila.

Při krátkodobé (6 týdnů–4 měsíce) aplikaci NHT prokázalo 5 prospektivních randomizovaných studií pokles procenta výskytu pozitivních chirurgických okrajů [64–69]. Sledování těchto randomizovaných studií ukázalo, že tato léčba nevedla po 3–5 letech sledování k žádnému rozdílu v recidivě PSA [70–73]. Vzhledem k tomu, že žádná studie nebyla za-

měřena na studium celkového přežití, zůstává vliv NHT na celkovou dobu přežití nejasný.

Při posuzování operačního postupu bylo zjištěno, že operace je obtížnější u pacientů již léčených hormonálně [66,74]. Doba radikální prostatektomie, ztráta krve a počet transfuzí však byly u pacientů léčených NHT i u kontrolní skupiny obdobné [65,66,74]. Očekávalo se, že delší doba NHT by mohla prodloužit dobu přežití bez recidivy PSA, ovšem dobře designovaná randomizovaná studie neprokázala žádný benefit 8měsíční předoperační hormonální léčby ve srovnání s léčbou 3měsíční [75].

Pokud vezmeme v úvahu tyto výsledky, nelze pro rutinní klinické užívání doporučit NHT před radikální prostatektomií. Optimistické výsledky studie Southwest Oncology Group (SWOG) shrnující 4měsíční aplikaci NHT u rozsáhlého onemocnění stadia T3 (a dokonce T4) před radikální prostatektomií lze jen ocenit, ale je třeba je znovu zhodnotit v randomizované kontrolované studii [47]. Abychom mohli určit roli hormonální terapie při léčbě lokalizovaného nebo lokálně pokročilého karcinomu prostaty, musíme počkat na výsledky dalších studií zabývajících se délkou hormonální terapie a druhem androgenní ablace, nebo dokonce jiné medikamentózní léčby [76].

8.9 Komplikace a funkční výsledky

Pooperační komplikace po radikální prostatektomii jsou uvedeny v tab. 7. Procento mortality se pohybuje v rozmezí 0–1,5 % [77], u 1,2–4 % pacientů se vyskytují močové píštěle [78] a u 7,7 % močová inkontinence, která přetrvává rok po operaci [79]. Procento pooperačních a močových komplikací je u mužů podstupujících prostatektomii významně nižší,

pokud zákrok provádí operátor, který má zkušenost s velkým počtem těchto operací ve specializovaných centrech [80–82].

Dříve docházelo téměř u všech pacientů k erektilní dysfunkci, nyní lze však v časném stadiu postupovat tak, že nervy zůstanou zachovány [83]. Pacienty, kteří budou mít z radikální prostatektomie, která nepoškozuje nervy, benefit, je třeba pečlivě vybírat, protože mohou mít vyšší riziko lokální recidivy onemocnění. Pro snížení výskytu pozitivních okrajů po radikální prostatektomii, která nepoškozuje nervy, bylo navrženo několik algoritmů. [84] Vhodní kandidáti na takovou operaci nejsou pacienti se špatně diferencovanými tumory, apikálním rozšířením tumoru a peroperačně hmatným tumorem [85–87]. Bez rizika lze doporučit i operaci, která zachová nervy unilaterálně [88]. Časná aplikace intrakavernózní injekční terapie může zlepšit míru konečné potence [89]. Význam použití nervového transplantátu n. suralis je třeba ověřit v další multicentrické studii [90].

8.10 Souhrn radikální prostatektomie

8.10.1 Indikace

- Pacienti s onemocněním stadia T1b–T2, Nx–NO, MO a očekávanou dobou života > 10 let (úroveň důkazu 1b).

8.10.2 Volitelné

- Pacienti s dlouhou očekávanou dobou života a onemocněním stadia T1a (úroveň důkazu 3).

- Pacienti s onemocněním stadia T3a, Gleasonovým skóre > 8 a PSA < 20 ng/ml.

8.10.3 Komentář

- Krátkodobá (3měsíční) neoadjuvantní terapie s analogy hormonu uvolňujícího gonadotropin se nedoporučuje při léčbě onemocnění stadia T1–T2 (úroveň důkazu 1a).

- Operace zachovávající nervy může být provedena u pacientů, kteří jsou před operací potentní a mají malé riziko vzniku extrakapsulárního onemocnění (T1c, Gleasonovo skóre < 7 a PSA < 10 ng/ml nebo viz Partinovy tabulky/nomogramy; úroveň důkazu 3) .

- Zákrok zachovávající unilaterální nervy je možností volby u onemocněním stadia T2a (úroveň důkazu 4).

- Role radikální prostatektomie u pacientů s vysokým rizikem, se zasaženými lymfatickými uzlinami (stadium onemocnění

N1) nebo jako součást multimodální léčby (s dlouhodobou aplikací hormonální a/nebo adjuvantní radiační terapie) nebyla dosud zhodnocena (úroveň důkazu 4).

8.11 Literatura

- Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Saint F, Acame W, Bellot J, Chopin DK. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *Urology* 2000; 55: 630-634.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10792066&dopt=Abstract
- Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Rumpelt HJ. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. *J Urol* 2001; 166: 2101-2108.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11696715&dopt=Abstract
- Guillonneau B, Rozet F, Cathelineau X, Lay F, Barret E, Doublet JD, Baumert H, Vallancien G. Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris 3-year experience. *J Urol* 2002; 167: 51-56.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11743274&dopt=Abstract
- Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905; 16: 315-321.
- Memmelaar J, Millin T. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949; 62: 340-348.
- Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128: 492-497.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7120554
- Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami H-O, Johansson JE, Nordin BJ, for the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 781-789.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12226148&dopt=Abstract
- Potosky AL, Warren JL. Radical prostatectomy: does higher volume lead to better quality? *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1906-1907.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10564667&dopt=Abstract
- Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol* 2001; 166: 1729-1733.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11586211&dopt=Abstract
- Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single centre between 1999 and 2002. *Eur Urol* 2003; 43: 113-118.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12565767
- Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, Giusti G, Benetti A, Graziotti P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003; 61: 982-986.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12736020
- Boccon-Gibod L, Ravery V, Vortos D, Toubanc M, Delmas V. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol* 1998; 160: 1383-1385.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9751359&dopt=Abstract
- Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1995; 153: 1565-1569.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7536268&dopt=Abstract
- Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003; 169: 1689-1693.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12686809
- Huland H. Treatment of localized disease: treatment of clinically localized prostate cancer (T1/T2). In: *Proceedings of the First International Consultation on Prostate Cancer*. Murphy G, Denis L, Chatelain C, Griffiths K, Khoury S, Cockett AT (eds). Jersey, Channel Islands: Scientific Communication International Ltd. 1997: 227-257.
- Corral DA, Bahnson RR. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol* 1994; 151: 1326-1329.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8158780&dopt=Abstract
- Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 975-980.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9749479&dopt=Abstract
- Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988; 140: 1340-1344.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3193495&dopt=Abstract
- Van Poppel H, Amejy F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 456-462.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1426296&dopt=Abstract
- Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens - a different view. *J Urol* 1997; 157: 244-250.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8976263&dopt=Abstract
- Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, Bostwick DG. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumours. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 687-693.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7505977&dopt=Abstract
- Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumours found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol* 1994; 152: 1721-1729.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523719&dopt=Abstract
- Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawin KM. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol* 2004; 171: 1089-1092.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14767277
- Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993; 150: 379-385.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8326560&dopt=Abstract
- Goeman L, Joniau S, Ponnelle D, Van der AA F, Roskams T, Oyen R, Van Poppel H. Is low grade prostatic intraepithelial neoplasia a risk factor for cancer? *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2003; 6: 305-310.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14663472
- Bostwick DG, Neumann R, Qian J, Cheng L. Reversibility of prostatic intraepithelial neoplasia: implications for chemoprevention. *Eur Urol* 1999; 35: 492-495.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10325511&dopt=Abstract
- Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB. Non-palpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998; 160: 2407-2411.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9817393&dopt=Abstract
- Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843-848.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11744442
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, Tomaszewski JE, Wein A. Combination of preoperative PSA level, biopsy Gleason score, percentage of positive biopsies and MRI T-stage to predict early failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000; 55: 572-577.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10736506
- Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 477-478.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10757394
- Schroder FH, Van den Ouden D, Davidson P. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. *Eur Urol Update Series* 1992; 1: 18-23.

32. Gibbons RP. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. *NCI Monogr* 1988; 7: 123-126. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3173498&dopt=Abstract
33. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropublic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 395-406. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9126237&dopt=Abstract
34. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, Eastham JA, Thompson TC, Scardino PT. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 1994; 152: 1843-1849. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523732&dopt=Abstract
35. Johansson JE, Andersson SO. Deferred treatment in localized prostatic cancer. *Acta Oncol* 1991; 30: 221-223. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2029410&dopt=Abstract
36. Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumour grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumour. *Cancer* 1990; 66: 1927-1932. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1699655&dopt=Abstract
37. Gravens PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 1990; 36: 493-498. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2247914&dopt=Abstract
38. Walsh, PC. Surgery and the reduction of mortality from prostate cancer. *New Engl J Med* 2002; 347(11): 839-840.
39. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, Gonen M, Reuter V, Scardino PT. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003; 170: 2292-2295. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14634399
40. Van den Ouden D, Davidson PJ, Hop W, Schroder FH. Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J Urol* 1994; 151: 646-651. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7508523&dopt=Abstract
41. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 1995; 154: 1447-1452. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7658555&dopt=Abstract
42. Di Silverio F, D'Eramo G, Buscarini M, Sciarra A, Casale P, Di Nicola S, Loreto A, Seccareccia F, De Vita R. Gleason score, pathological stage and serum PSA levels as predictors of disease-free survival in C-D1 prostatic cancer patients submitted to radical retropublic prostatectomy. *Eur Urol* 1996; 30: 316-321. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8931963&dopt=Abstract
43. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AW Jr, Rukstalis DB, Smith JA Jr, Ohori M, Theiss M, Schellhammer PF. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997; 32: 385-390. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9412793&dopt=Abstract
44. Theiss M, Langer W, Hofmockel G, Frohmuller H. Radical prostatectomy as primary monotherapy in capsule penetrating prostatic carcinoma. 15 years outcome. *Urologe A* 1997; 36: 343-347. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9340901&dopt=Abstract
45. Van den Ouden D, Hop W, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998; 160: 1392-1397. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9751362&dopt=Abstract
46. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde WM, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 372-379. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11025373&dopt=Abstract
47. Powell IJ, Tangen CM, Miller GJ, Lowe BA, Haas G, Carroll PR, Osswald MB, deVere White R, Thompson IM, Crawford ED. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5-year follow-up, Phase II SWOG study 9109. *J Urol* 2002; 168: 2016-2019. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12394698
48. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 1998; 4: 3-12.
49. Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 853-866. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2219582&dopt=Abstract
50. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sar-mah B, Hoeltl W, Mottet N, Tunn U, Zamboglou N. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 187-194. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12723722
51. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 103-108. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12126818&dopt=Abstract
52. Van Poppel H, Amey F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostatic carcinoma. *J Urol* 1994; 151: 1310-1314. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8158777&dopt=Abstract
53. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak J, Zincke H. Radical retropublic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999; 161: 1223-1227, discussion 1277-1228. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10081874&dopt=Abstract
54. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002; 168: 514-518. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12131300
55. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002; 167: 1681-1686. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11912387
56. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropublic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 555-565. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11590814&dopt=Abstract
57. Catalona WJ, Smith DJ. 5-year tumour recurrence rates after anatomical radical retropublic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1837-1842. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523731&dopt=Abstract
58. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167: 528-534. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11792912&dopt=Abstract
59. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1821-1825. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523728&dopt=Abstract
60. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1850-1857. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523733&dopt=Abstract
61. Vallet BS. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. *Delaware Med J* 1944; 16: 19-20.
62. Fair WR, Aprikian A, Sogani P, Reuter V, Whitmore WF Jr. The role of neoadjuvant hormonal manipulation in localized prostatic cancer. *Cancer* 1993; 71(3 Suppl): 1031-1038. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7679037&dopt=Abstract
63. Oesterling JE, Andrews PE, Suman VJ, Zincke H, Myers RP. Preoperative androgen deprivation therapy: artificial lowering of serum prostate specific antigen without downstaging the tumour. *J Urol* 1993; 149: 779-782.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7681117&dopt=Abstract
64. Labrie F, Cusan L, Gomez J-L, Diamond P, Suburu R, Lemay M, Tetu B, Fradet Y, Candas B. Down-staging of early stage prostate cancer before radical prostatectomy: the first randomized trial of neoadjuvant combination therapy with flutamide and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Urology Symposium 1994*; 44(6A): 29-37.
65. Hugosson J, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Aus G, Lundberg S, Schelin S, Schain M, Pedersen K. The risk of malignancy in the surgical margin at radical prostatectomy reduced almost three-fold in patients given neo-adjuvant hormone treatment. *Eur Urol 1996*; 29: 413-419. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8791047&dopt=Abstract
66. Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, Puras-Baez A. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J Urol 1995*; 154: 424-428. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7541859&dopt=Abstract
67. Goldenberg SL, Klotz LH, Srigley J, Jewett MA, Mador D, Fradet Y, Barkin J, Chin J, Paquin JM, Bullock MJ, Laplante S. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. Canadian Urologic Oncology Group. *J Urol 1996*; 156: 873-877. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8709351&dopt=Abstract
68. Witjes WP, Schulman CC, Debruyne FM. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma. The European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Urology 1997*; 49(3A Suppl): 65-69. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9123739&dopt=Abstract
69. Van Poppel H, De Ridder D, Elgamal AA, Van de Voorde W, Werbrouck P, Ackaert K, Oyen R, Pittomvils G, Baert L. Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial. The Belgian Uro-Oncological Study Group. *J Urol 1995*; 154: 429-434. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7541860&dopt=Abstract
70. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, Schelin S, Pedersen K. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy; a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int 2002*; 90: 561-566. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12230618&dopt=Abstract
71. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, Puras-Baez A. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxM0 prostate cancer: 5-year results. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J Urol 2002*; 167: 112-116. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11743286&dopt=Abstract
72. Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-T3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol 2000*; 38: 706-713. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111188&dopt=Abstract
73. Van Poppel H, Goethuys H, De Ridder D, Verleyen P, Ackaert K, Werbrouck P, De Coster M, Baert L and the Members of the BUOS. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy: impact on progression free survival. *Uro Oncology 2001*; 1: 301-307.
74. Van Poppel H, Amey F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Neo-adjuvant hormonal therapy does not facilitate radical prostatectomy. *Acta Urol Belg 1992*; 60: 73-82. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1492636&dopt=Abstract
75. Gleave ME, Goldenbergh L, Chin JL, Warnes J, Saad F, Klotz L, Jewett M, Kassabian V, Chetner M, Dupont C. Randomized comparative study of 3 vs 8 months of neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy: 3 year PSA recurrence rates. *J Urol 2003* 2003; 169 (suppl): 179.
76. Van Poppel H. Neoadjuvant hormone therapy and radical prostatectomy: the jury is still out. *Eur Urol 2001*; 39(Suppl 1): 10-14. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11114595&dopt=Abstract
77. Davidson PJ, van den Ouden D, Schroeder FH. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol 1996*; 29: 168-173. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8647142&dopt=Abstract
78. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology 1994*; 43: 47-51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8116133&dopt=Abstract
79. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urol 1994*; 152: 1817-1819. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523727&dopt=Abstract
80. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med 2002*; 346: 1138-1144. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11948274
81. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Eley JW, Stephenson RA, Harlan LC. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: Results from the Prostate Cancer Outcome Study. *J Natl Cancer Inst 2000*; 92: 1582-1592. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11018094
82. Van Poppel H, Collette L, Kirkali Z, Brausi M, Hoekstra W, Newling DW, Decoster M and members of the EORTC GU Group. Quality control of radical prostatectomy: a feasibility study. *Eur J Cancer 2001*; 37: 884-891. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11313177&dopt=Abstract
83. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol 1994*; 152: 1831-1836. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523730&dopt=Abstract
84. Shah O, Robbins DA, Melamed J, Lepor H. The New York University nerve sparing algorithm decreases the rate of positive surgical margins following radical retropubic prostatectomy. *J Urol 2003*; 169: 2147-2152. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12771737
85. Huland H, Hubner D, Henke RP. Systemic biopsies and digital rectal examination to identify the nervesparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage T2, NO prostatic carcinoma. *Urology 1994*; 44: 211-214. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8048196&dopt=Abstract
86. Noldus J, Michl U, Graefen M, Haese A, Hammerer P, Huland H. Patient-reported sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol 2002*; 42: 118-124. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12160581
87. Sokoloff M, Brendler C. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin N Am 2001*; 28: 535-543. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11590812
88. Van der AA F, Joniau S, De Ridder D, Van Poppel H. Potency after unilateral nerve sparing surgery: a report on functional and oncological results of unilateral nerve sparing surgery. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2003*; 6: 61-65. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12664068
89. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nervesparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injection of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol 1997*; 158: 1408-1410. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9302132
90. Rabbani F, McKiernan JM, Disa JJ, Scardino PT. Sural nerve transplant. Preserving potency after radical prostatectomy. *Contemporary Urology 2002*; 50-60.

9. LÉČBA: DEFINITIVNÍ RADIOTERAPIE

9.1 Úvod

Neexistují žádné studie, které by srovnávaly radikální prostatektomii s radioterapií zevním ozářením nebo brachyterapií u lokalizovaného karcinomu prostaty,

k dispozici je pouze konsenzus National Institutes of Health (NIH) z roku 1988 [1]: zevní ozařování poskytuje stejné dlouhodobé výsledky jako operace, a externí iradiace navíc umožňuje kvalitu života přinejmenším srovnatelnou s operací [2]. V 90. letech minulého století byla v Evropě zavedena trojrozměrná konformní trojrozměrná radioterapie (3D-CRT) a vzrostl zájem o transperitoneální brachyterapii. Při nástupu 3. tisíciletí si v některých centrech získává prostor optimalizovaná verze 3D-CRT s modulovanou intenzitou (IMRT).

Po řádném zhodnocení rozsahu tumoru je třeba zvolit léčebnou metodu, přičemž bereme v úvahu 2002 TNM-klasifikaci, Gleasonovo skóre, počáteční stav PSA, věk pacienta, komorbiditu, očekávanou délku života a kvalitu života. Pacientovi poskytneme vyčerpávající informace o diagnóze, terapeutických možnostech a morbiditě. Pak ještě potřebujeme ještě pacientův souhlas. Doplňující informace týkající se různých aspektů radioterapie při léčbě karcinomu prostaty jsou k dispozici v nově publikovaném rozsáhlém přehledu [3].

9.2 Technické aspekty

Anatomické údaje získané scanem pacienta v poloze vhodné pro terapii jsou přeneseny do plánovacího systému 3D-léčby, kde je vizualizován objem klinického cíle, a následně je přidán bezpečnostní okraj. V době iradiace se kolimátor automaticky a průběžně všemi paprsky přizpůsobuje cílovému objektu. Verifikace radiačního pole portálním zobrazením v reálném čase umožňuje srovnání léčeného a simulovaného pole a korekci odchylek v případě, kdy posun činí více než 5 mm. 3D-CRT je vysoce precizní postup, jenž zlepšuje lokální kontrolu zvyšováním dávky, aniž by zvýšil riziko morbidity. IMRT se provádí pomocí lineárních akceleratorů vybavených nejnovějšími kolimátory a speciálním softwarem. Pohyb listů během radiační dávky umožňuje přizpůsobení dávky v léčebném poli a poskytuje konkávní izodózní křivku.

Ať je zvolený postup jakkoli propracovaný a důmyslný, při radioterapii je nejdůležitější spolupráce lékařů, radiologů, počítačových techniků a fyziků, dozimetrů, radiografů, radiologů a počítačových techniků, protože právě ona může zajistit co nejvyšší kvalitu léčby.

9.3 Lokalizovaný karcinom prostaty stadia T1-2c NO, MO

9.3.1 T1a-T2a, NO, MO a Gleasonovo skóre ≤ 6 a PSA < 10 ng/ml (skupina s nízkým rizikem)

Pro externí radioterapii se doporučuje dávka až 70–72 Gy, protože poskytuje stejné výsledky jako eskalace dávky [4].

9.3.2 T2b nebo PSA 10–20 ng/ml, nebo Gleasonovo skóre 7 (skupina se středním rizikem)

Mnoho studií prokázalo u pacientů s tumorem cT1c-T3 signifikantní vliv zvyšování dávky na přežití bez biochemické recidivy po dobu 5 let, kdy byla dávka v rozmezí 76 až 81 Gy bez toxicity 3. nebo 4. stupně [4-6]. To je také důvodem, proč mohou mít pacienti ve skupině se středním rizikem ze zvyšování dávky benefit, jak prokázaly 2 randomizované studie. Randomizovaná studie MD Anderson Cancer Center srovnávala 3D-CRT s dávkou 78 Gy a běžnou radioterapii s dávkováním 70 Gy u 305 pacientů s tumorem stadia T1-3, jejichž počáteční hodnota PSA byla vyšší než 10 ng/ml (střední doba sledování 40 měsíců). U 75 % pacientů, jimž bylo aplikováno 78 Gy, byla prokázána vyšší míra přežití po dobu 5 let bez recidivy ve srovnání s 48 % pacientů s dávkováním 70 Gy ($p = 0,01$) [7]. Tato studie byla potvrzena PROG 95-09 předběžnou analýzou, jež hodnotila 393 pacientů s onemocněním stadia T1b-T2b, z nichž mělo 75 % Gleasonovo skóre 6 nebo méně a PSA < 15 ng/ml. Pacienti byli randomizováni k počátečnímu ozáření prostaty aplikací 19,8 nebo 28,8 GyE konformních protonů a následně 50,4 GyE na větší objem. Při střední době sledování 4 roky došlo u pacientů, kteří obdrželi vyšší dávku (79,2 Gy), k signifikantnímu poklesu míry biochemické recidivy v průběhu 5 let ($p = 0,00001$) ve srovnání s pacienty, jimž byla aplikována běžná dávka (70,2 GyE) [8]. V denní klinické praxi nebylo zatím dosaženo konsenzu v otázce eskalace dávky, 78 Gy však představuje dobrý kompromis.

9.3.3 T2c, nebo Gleasonovo skóre > 7 nebo PSA > 20 ng/ml (skupina s vysokým rizikem)

Zevní ozáření s eskalací dávky zlepšuje přežití bez chemické recidivy po dobu 5 let [7], ale zdá se, že nezabrání riziku recidivy mimo pánev. Mnoho studií se snaží najít míru eskalace dávky v kombinaci s hormonální terapií nebo bez ní:

- MRC pracuje s neoadjuvantní hormonální terapií a srovnává běžnou radioterapii 64 Gy s radikální konformní radioterapií s vysokou dávkou (74 Gy) [9].

- The Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) srovnává 70 Gy a 80 Gy bez hormonální terapie. [10]

- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) vyhodnocuje zvyšování dávky pomocí stratifikace dávek (70, 74 a 78 Gy), a to ve spojení s neoadjuvantní a konkomitantní hormonální terapií, anebo bez ní [11].

Prospektivní randomizovaná studie, která zahrnovala 206 pacientů s PSA minimálně 10 ng/ml (maximum 40 NG/ml), Gleasonovým skóre minimálně 7 [5-10] nebo radiografickým nálezem onemocnění rozšířeného mimo prostatu, srovnávala 3D-CRT samotnou nebo v kombinaci s 6 měsíční androgenní deprivací (ADT). Po střední době sledování 4,5 roku měli pacienti randomizováni k 3D-CRT plus ADT signifikantně vyšší míru přežití ($p = 0,04$), nižší míru mortality specifické pro karcinom prostaty ($p = 0,02$) a vyšší míru přežití bez záchranné ADT ($p = 0,002$) [12].

9.3.4 Profylaktická iradiace pánevních lymfatických uzlin u lokalizovaného karcinomu prostaty se středním nebo vysokým rizikem

Invaze pánevních lymfatických uzlin je špatným prognostickým indikátorem [13]. Randomizované studie prováděné v 70. a 80. letech minulého století neprokázaly, že by pacienti v rizikových případech měli z profylaktické iradiace pánevních lymfatických uzlin benefit. Randomizovaná studie The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG; 1978–1983) zahrnující 484 pacientů s onemocněním T1b-T2 prokázala, že ozařování řetězce pánevních lymfatických uzlin nezlepšilo ani míru lokální recidivy ani míru přežití [14]; výsledky této studie se podobaly výsledkům Stanford study (1970–1986), která zahrnovala pouze 91 pacientů [15].

Dnes lze díky individuálnímu screeningu, komplexnímu vývoji klinické praxe a novým zobrazovacím technikám hodnotit riziko invaze pánevních lymfatických uzlin pomocí Partinových tabulek [16] nebo Roachova vzorce [17]. Roachův vzorec odhaduje riziko zasažení pánevních lymfatických uzlin větší než 15 %: pozitivní lymfatická uzlina = $2/3 \text{ PSA} + (\text{GS}-6) \times 10$.

Další užívanou možností je selektivní odběr vzorků při celioskopii [18] nebo minilaparotomii a stanovení léčby na základě jejich výsledků.

9.4 Inovační techniky

9.4.1 Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT)

IMRT umožňuje radioonkologům zvyšovat dávky až na 80 Gy v rámci cílového objemu a přitom respektovat prahové dávky u rizikových orgánů. Největší zkušenost má s touto technikou Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, uvádějící 772 pacientů léčených v letech 1996 až 2001 dávkami v rozmezí 81 až 86,4 Gy při užití přístupu inverzním plánováním. Při střední době sledování 24 měsíců (6–60 měsíců) byla 3letá pravděpodobnost pozdní rektální toxicity ≥ 2 grade 4% a 3letá doba přežití bez relapsu PSA toxicity ≥ 2 byla 15%, 3letá doba přežití bez relapsu PSA u pacientů byla 92% u skupiny s nízkým rizikem, 86% u skupiny se středním rizikem a 81% u skupiny s vysokým rizikem [19]. Užití IMRT otvírá cestu léčbě rozdělené do menších dávek, která by celkově trvala kratší dobu: aplikace 70 Gy ve 28 dávkách po dobu 5,5 týdne, 2,5 Gy v jedné dávce [20].

9.4.2 Transperineální brachyterapie

Transperineální brachyterapie je bezpečnou a účinnou technikou, která obvykle vyžaduje hospitalizaci kratší než 2 dny. Pro volbu tohoto postupu byla dohodnuta následující kritéria: onemocnění stadia cT1b-T2a NO, MO, a Gleasonovo skóre ≤ 6 na dostatečném počtu náhodných vzorků biopsie, počáteční hodnota PSA ≤ 10 ng/ml, objem prostaty ≤ 50 cm³ a dobré International Prostatic Symptom Score (IPSS) [21].

V roce 1983 popsali Holm et al transperitoneální metodu s užitím endorektální sonografie, kdy je pacient umístěn v dorsální dekubitální gynekologické poloze [22]. Implantace se provádí v celkové anestezii nebo spinálním bloku a vyžaduje dokonalé vyškolení celého týmu, operátora pro vymezení prostaty a umístění jehel, specialistu na dozimetrii ve skutečném čase a radioonkologa pro nastavení zdroje. Sonografická sonda zavedená do rekta je upevněna ve stabilní poloze.

U permanentních implantátů, kdy je se užívá jód 125 ve formě granulí, lze u méně diferencovaných tumorů s vysokým doubling time užit palladium 103. Dávka aplikovaná do cílového objemu je

160 Gy při užití J-125 a 120 Gy při užití palladia 103. Gleasonovo skóre 7 je stále ještě v „šedé zóně“, pacienti s GS 4+3 však nevykazují ve výsledném stavu žádný rozdíl [23]. V případě lokalizovaného karcinomu prostaty se středním nebo vysokým rizikem lze zvážit užití kombinace s externí radiací [24] nebo neoadjuvantní hormonální terapií [25], potenciální pozitivní účinek této léčby je však třeba zhodnotit v randomizovaných studiích. Dočasná transperineální intersticiální prostatická brachyterapie užívající vysokou dávku iridia 192 z různě lokalizovaného zdroje (stepping source) a metoda afterloading může být aplikována v celkové dávce 12 až 20 Gy ve 2 až 4 aplikacích v kombinaci s frakční radioterapií zevním ozářením o dávce 45 Gy [26].

Procento biochemické recidivy po 5 letech u T1-T2 NO MO zůstává stejné při provádění permanentní implantace radioaktivních zrn, radioterapie zevním ozářením o vysoké dávce (> 72 Gy), kombinované implantace radioaktivních zrn/zevní radiace i radikální prostatektomie. To jsou výsledky studie zahrnující 2 991 pacientů diagnostikovaných s lokalizovaným karcinomem prostaty T1-2, léčených v letech 1990 až 1998 v Cleveland Clinic Foundation a Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre se sledováním trvajícím minimálně 1 rok [27].

9.5 Pozdní toxicita

Pacienti musí být informováni, že se později může projevit genitourinární nebo intestinální toxicita a že ozáření může mít vliv na erektilní funkci. Pozdní toxicita byla analyzována v prospektivní randomizované studii EORTC 22863 (1987–1995) [25], v níž bylo 90 % pacientů diagnostikovaných s T3-4. Specifické dávkování bylo 70 Gy; u 377 pacientů (91 %) z celkových 415 byla hodnocena dlouhodobá toxicita dle upravené stupnice RTOG. 86 pacientů (22,8 %) mělo močové nebo intestinální komplikace ≥ 2 stupně nebo otok dolní končetiny. Z těchto 86 pacientů byla u 72 zaznamenána (mírná) toxicita 2. stupně, u 10 pacientů (závažná) toxicita 3. stupně a 4 pacienti zemřeli následkem (fatální) toxicity 4. stupně. Přestože došlo ke 4 (1 %) úmrtím souvisejícím s léčbou, dlouhodobá toxicita byla nízká, s méně než 3 % zaznamenaných komplikací 3 nebo 4 grade (tab. 8). Tyto údaje lze užit jako základ pro srovnání se současně užívanými radiačními technikami, jako například 3D-CRT nebo IMRT. Dle výsledků retrospektivní studie ovlivňuje radiote-

rapie erektilní funkci v menší míře než operace [2]. Nedávná metaanalýza prokázala, že míra udržení erektilní funkce za 1 rok byla po brachyterapii 0,76, po brachyterapii se zevním ozářením 0,60, po radiaci zevním ozářením 0,55, po radikální prostatektomii se zachováním nervů 0,34 a po standardní radikální prostatektomii 0,25. V případech, kdy byly vybrány studie s dobou sledování delší než 2 roky (tj. kromě brachyterapie), byla procenta ve stejném pořadí: 0,6, 0,52, 0,25, s větším rozdílem mezi radiačními technikami a operačním přístupem [29].

9.6 Okamžité pooperační zevní ozářování u tumoru patologického stadia T3 NO MO

Extrakapsulární invaze (pT3) je spojena s rizikem lokální recidivy, jež může dosáhnout až 30 % [30]. Dle multifaktoriální analýzy jsou predikátory biochemické recidivy: hodnota PSA ($p = 0,005$), Gleasonovo skóre ze vzorku získaného při operaci ($p = 0,002$) a pozitivní chirurgické okraje ($p > 0,001$) [31]. Roli okamžité pooperační radioterapie hodnotila pouze jediná prospektivní randomizovaná studie; EORTC studie 22 911 pacientů srovnávala okamžitou pooperační radioterapii (60 Gy) s radioterapií odloženou až do vzniku lokální recidivy (70 Gy) u pacientů klasifikovaných po retropubické radikální prostatektomii jako pT3 pNO. Bylo prokázáno, že okamžitá pooperační radioterapie je dobře snášena, močová toxicita 3. a 4. stupně se vyskytovala u méně než 3,5 % pacientů [32], bez významného rozdílu ve výskytu inkontinence a/nebo striktury anastomózy [33]. Závěrem studie uvádí, že okamžitá pooperační radioterapie po operaci významně zlepšuje klinické nebo biologické přežití po dobu pěti let: 72,2 % vs 51,8 %, $p < 0,001$ [34].

U pacientů klasifikovaných jako T1-2 (nebo T3, s vybranými prognostickými faktory), pT3 pNO s vysokým rizikem lokálního selhání po radikální prostatektomii následkem ruptury kapsuly, s pozitivními okraji a/nebo invazí semenných váčků s PSA $< 0,1$ ng/ml měsíc po operaci lze doporučit:

- okamžitou radioterapii po obnovení močové funkce
- monitorování klinických a biologických funkcí následované záchrannou radioterapií, pokud PSA převyšuje 0,5 ng/ml [35]; 1,0 ng/ml považujeme za hraniční hodnotu, při jejím překročení se pravděpodobnost lokální kontroly signifikantně snižuje [36].

Tab. 8. Incidence pozdní toxicity dle RTOG grade (převzato z EORTC studie 22863).

Toxicita	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Jakákoliv signifikantní toxická (≥ grade 2)
	počet (%)	počet (%)	počet (%)	počet (%)
cystitida	18 (4,7)	2 (0,5)	0 (0)	20 (5,3)
hematurie	18 (4,7)	0	0	18 (4,7)
striktura	18 (4,7)	5 (1,3)	4 (1)	27 (7,1)
močová inkontinence	18 (4,7)	2 (0,5)	0 (0)	20 (5,3)
celková gu toxicita	47 (12,4)	9 (2,3)	4 (1) **	60 (15,9)
proktitida	31 (8,2)	0	0	31 (8,2)
chronický průjem	14 (3,7)	0	0	14 (3,7)
obstrukce tenkého střeva	1 (0,2)	1 (0,2)	0	2 (0,5)
celková gi toxicita	36 (9,5)	1 (0,2)	0	37 (9,8)
otok dolních končetin	6 (1,5)	0	0	6 (1,5)
celková toxicita* (gu a gi toxicita a otok dolních končetin)	72 (19,0)	10 (2,7)	4 (1)	86 (22,8)

* u většiny pacientů bylo více druhů toxicity, celková hodnota v dolní části tabulky proto nevznikla prostým součtem.

** 2 pacientů s grade 4 byli ozařováni CO 60

Poznámka: U pacientů ozařovaných CO 60 (n = 15) nebyla zjištěna žádná další signifikantní (≥ grade 2) toxicita, s výjimkou dvou pacientů s toxicitou 4GU (uvedeno výše) a pouze jednoho pacienta s toxicitou 2 GI.

9.7 Lokálně pokročilý karcinom prostaty: T3-4 NO, MO, T1-4 N1 MO

Incidence lokálně pokročilého karcinomu prostaty se v důsledku masového nebo individuálního screeningu snižuje. U pacientů NO je vzhledem k pravděpodobnosti infraklinického onemocnění a u N1 pacientů (inter iliakální uzliny) možnou volbou ozařování pánevních lymfatických uzlin. Výsledky samotné radioterapie jsou sklíčovající [37]. To je vzhledem k hormonální závislosti karcinomu prostaty [38] důvodem, proč je ADT kombinována s externím ozařováním, a to s dvojitým cílem:

- snížení rizika vzniku vzdálených metastáz možnou sterilizací mikrometastáz přítomných v době stanovení diagnózy
- snížení rizika nesterilizace a/nebo lokální recidivy jako zdroje sekundárních metastáz [39] účinkem apoptózy vyvolané ozařováním [40,41].

Význam této kombinace hodnotily četné randomizované studie.

9.7.1 Neoadjuvantní hormonální terapie

Studie RTOG 86-10 zahrnovala 471 pacientů s onemocněním stadia T2-4NO-X MO. 2 měsíce před ozařováním a během

ozařování nebo v případě relapsu byla v kontrolní větvi prováděna ADT. U 32 % pacientů bylo diagnostikováno onemocnění stadia T2, u 70 % pacientů T3-4 a u 90 % pacientů NO. Hormonální léčba sestávala z orální aplikace 250 mg eulexinu 3krát denně a 3,6 mg goserelinu acetátu (Zoladex) podkožní injekcí každé 4 týdny. Na cílový objem pánve bylo aplikováno 45 Gy a na cílový objem prostaty 20–25 Gy. Po 8 letech vedla aplikace ADT ke zlepšení lokální kontroly (42 % vs. 30 %, $p = 0,016$), doby přežití bez onemocnění (33 % vs. 21 %, $p = 0,004$) a přežití bez biochemické recidivy (PSA < 1,5 ng/ml, 24 % vs 10 %; $p < 0,0001$). U pacientů s Gleasonovým skóre 2-6 došlo ke zřetelnému zlepšení doby přežití: 70 % vs 52 % ($p = 0,015$) [42].

9.7.2 Konkomitantní a adjuvantní hormonální terapie

EORTC studie 22863 zahrnující 415 pacientů s onemocněním stadia T1-2 grade 3 WHO (World Health Organisation), T3-4 NO, MO srovnávala radioterapii s adjuvantní ADT a samotnou radioterapii. ADT byla prováděna v případech recidivy. U 82 % pacientů bylo diagnostikováno one-

mocnění stadia T3, u 10 % T4 a u 89 % NO. Hormonální léčba sestávala z orální aplikace 50 mg cyproteron acetátu 3krát denně po dobu 1 měsíce. Ta byla zahájena týden před začátkem ozařování. První den radioterapie byl zahájen aplikací 3,6 mg goserelinu acetátu podkožní injekcí každé 4 týdny po dobu 3 let.

Na cílový objem pánve PTV (pelvic target volume) bylo aplikováno 50 Gy a na cílový objem prostaty 20 Gy. Při střední době sledování 66 měsíců měla kombinovaná terapie ve srovnání se samotnou radioterapií zřetelně lepší výsledky jak u doby přežití (78 % vs 62 %, $p = 0,001$), tak u doby přežití bez klinické recidivy (78 % vs 40 %, $p < 0,001$) [43]. 5letá kumulativní incidence lokoregionálního selhání byla ve větvi se samotnou radioterapií 1,7 % vs 16,4 % ($p > 0,0001$) a doba přežití bez klinické nebo biologické recidivy (nadír 1,5 ng/ml) byla 81 % ve větvi s kombinovanou léčbou ve srovnání s 43 % ve větvi se samotnou radioterapií ($p < 0,001$).

9.7.3 Adjuvantní terapie

Studie RTOG 85-31 zahrnovala 977 pacientů s onemocněním stadia T3-4 NO-1 MO nebo pT3 po radikální prostatektomii. ADT byla poprvé provedena poslední týden radioterapie a pokračovala až do vzniku relapsu (skupina I) nebo začala až po vzniku recidivy (skupina II). 15 % pacientů ve skupině I a 29 % pacientů ve skupině II podstoupilo radikální prostatektomii, 14 % pacientů ve skupině I a 26 % pacientů ve skupině II mělo onemocnění stadia pN1. Pacientům bylo aplikováno 3,6 mg goserelinu acetátu každé 4 týdny. Pánev byla ozařována dávkou 45 Gy a prostatické lůžko dávkou 20–25 Gy. Pacientům, u nichž bylo diagnostikováno onemocnění stadia pT3, byla aplikována dávka 60–65 Gy. Při průměrné době sledování 7,3 let bylo ve větvi užívající adjuvantní hormonální terapii dosaženo statisticky významného výsledku v 5leté a 10leté době přežití, 76 % vs 71 % a 53 % vs 38 % [44]. 95 ze 173 pacientů s onemocněním pN1, u nichž byla prováděna radioterapie s okamžitou hormonální terapií, mělo po 5 letech signifikantně lepší míru přežití bez biochemické recidivy (PSA < 1,5 ng/ml) než pacienti, u nichž byla hormonální terapie odložena ($p = 0,0001$) [45].

Studie provedená National Cancer Institute (NCI) v Kanadě, zahrnující pacienty s onemocněním stadia cT3-4 NO MO, srovnávala samotnou úplnou andro-

genní blokádu (CAB) (3,6 mg gosere-
lin acetátu podkožně každé 4 týdny
s 750 mg/den flutamidu) a CAB v kombi-
naci s radiační dávkou 65–69 Gy [46].
V současné době očekáváme její výsledky.

9.7.4 Neoadjuvantní, konkomitantní a adjuvantní hormonální terapie

Studie RTOG 92-02 zahrnující 1 554 pa-
cientů byla ukončena v roce 1995.
U pacientů, u nichž byla prováděna
dlouhodobá ADT, (před radioterapií, bě-
hem radioterapie a 2 roky po radioterapii)
bylo ve srovnání s krátkodobou léčbou
(2 měsíce před a během radioterapie)
pozorováno významné zlepšení kontroly
bNED (onemocnění bez chemické recidi-
vy), menší selhávání v podobě vzdálených
metastáz, zlepšení lokální kontroly a doby
přežití bez recidivy. Při střední době
pozorování 5,8 let vykazovala většina, u níž
byla prováděna dlouhodobá androgenní
deprivace (ablace) (LTAD), ve srovnání
s krátkodobou aplikací, významné zlep-
šení všech cílových bodů s výjimkou 5leté
doby přežití, 80 % vs 78,5 % ($p = 0,73$), ve
srovnání s krátkodobou androgenní depri-
vací (ablací) (STAD). Ve skupině pacientů,
kteří nebyli v původní studii a měli Gleaso-
novu skóre 8-10, byla ve větvi LTADT po
5 letech významně vyšší míra celkového
přežití: 81 % vs 70,7 %, ($p = 0,04$) [47].

9.8 Souhrn definitivní radiační terapie

1. U lokalizovaného karcinomu prostaty
stadia T1c-T2c N0, M0 se doporučuje
3D-CRT s nebo bez IMRT, dokonce
i u mladších pacientů, kteří odmítají
operaci. Existují pádné důkazy, že pa-
cienti se středním rizikem mají benefit
z eskalace dávky (úroveň důkazu 2).
U pacientů ve skupině s vysokým
rizikem může vést krátkodobá ADT,
prováděná před a během radioterapie,
ke zvýšení celkové doby přežití (úroveň
důkazu 2a).
2. U pacientů s onemocněním stadia cT1-
T2a, Gleasonovým skóre < 7 (nebo 3 + 4),
PSA ≤ 10 ng/ml, objemem prostaty
≤ 50 ml bez předchozího provádění
TURP a s dobrým IPSS lze doporučit
transperineální intersticiální brachyte-
rapii s permanentními implantáty (úro-
veň důkazu 2b).
3. Okamžitá pooperační zevní radiace po
radikální prostatektomii prodlužuje
u pacientů s tumorem stadia T3 N0 M0
dobu přežití bez biochemické a klinické
recidivy (úroveň důkazu 2a). Alternativ-
ní možností je radiace v době bioche-

mické recidivy, ovšem před tím, než
PSA dosáhne hodnoty 1–1,5 ng/ml
(úroveň důkazu 3).

4. U lokálně pokročilého karcinomu
prostaty je celková doba přežití zlepše-
na konkomitantní a adjuvantní hor-
monální terapií (při celkové délce
2–3 roky) se zevním ozařováním
(úroveň důkazu 1). U některých pacien-
tů s onemocněním stadia T2-c-T3 N0x
a Gleasonovým skóre 2–6 může
krátkodobá ADT prováděná před
a během radioterapie pozitivně ovlivnit
celkovou dobu přežití (úroveň důkazu 1b).

9.9 Literatura

1. Consensus statement: the Management of Clini-
cally Localized Prostate Cancer. National Institutes of
Health Consensus Development Panel [no authors
listed]. NCI Monogr 1988;7:3-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3050539
2. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L.
Outcomes of external beam radiation therapy for
prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in
three surveillance epidemiology and end results
areas. J Clin Oncol 1996;14:2258-2265.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8708715
3. Nilsson S, Norlen BJ, Widmarks A. A systematic
overview of radiation therapy effects in prostate can-
cer. Acta Oncol 2004;43:316-381.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15303499
4. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Pinover WH,
Movsas B, Epstein BE, Hunt MA. Dose escalation with
3D conformal treatment: five year outcomes, treat-
ment optimization, and future directions. Int J Radiat
Oncol Biol Phys 1998;41:501-10.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9635695
5. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, Burman CM,
Mohan R, Mageras GS, Ling CC, Fuks Z. The biolog-
ical basis and clinical application of three dimen-
sional conformal external beam radiation therapy in car-
cinoma of the prostate. Sem Oncol 1994;21:580-597.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7939749
6. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ,
Fleshner NE, Venkatraman ES, Reuter VE, Fair WR,
Ling CC, Fuks Z. Dose escalation with three-dimen-
sional conformal radiation therapy affects the out-
come in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys
1998; 41: 491-500.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9635694
7. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von
Eschenbach AC, Antolak JA, Starkschall G, Rosen I.
Preliminary results of a randomized radiotherapy
dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy
for prostate cancer. J Clin Oncol 2000;18:3904-11.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11099319

8. Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, et al. A random-
ized trial comparing conventional dose (70.2 GyE)
and high-dose (79.2 GyE) conformal radiation in early
stage adenocarcinoma of the prostate: results of an
interim analysis of PROG 95-09. Int J Radiat Oncol
Biol Phys 2004;60:S131 (abstract 4).
9. MRC Radiotherapy Working Party [no authors list-
ed]. RT01. A randomized trial of high dose therapy in
localized cancer of the prostate using conformal radio-
therapy techniques. Clinical protocol. January 1998.
10. Beckendorf V, Guérif S, Le Prise E, Cosset JM,
Lefloch O, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdin S,
Bachaud JM, Maingon P, Lagrange JL, Malissard L,
Simon JM, Pommier P, Hay MH, Dubray B, Luporsi E,
Bey P. The GETUG 70 Gy vs 80 Gy randomized trial for
localized prostate cancer: feasibility and acute toxic-
ity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1056-1065.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15519775
11. Bolla M. Three Dimensional Conformal Radiothe-
rapy alone vs Three Dimensional Conformal Therapy
plus adjuvant hormonal therapy in localized T1b-c,
T2a, N0, M0 prostatic carcinoma. A Phase III
Randomized Study. EORTC protocol 22991. EORTC
Data Centre Brussels 1999.
<http://www.radio-onkologie.unispital.ch/NR/rdon-lyres/D142AB43-4C56-47E3-8E30-8747834A1718/0/EORTC22991.pdf> (access date Jan 19, 2005).
12. D'Amico A, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA,
DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppres-
sion plus radiation therapy vs radiation therapy alone
for patients with clinically localized prostate cancer; a
randomized controlled trial. JAMA 2004; 292:821-827.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15315996
13. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr.
The effects of local and regional treatments on the
metastatic outcome in prostatic carcinoma with
pelvic lymph node involvement. Int J Radiat Oncol
Biol Phys 1994;28:7-16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8270461
14. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H,
Sause WT, Hanks GE, Perez CA. Elective irradiation in
stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of
RTOG 77 06. Int J Radiation Oncology Biol Phys
1988;15:1307-1316.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3058656
15. Spaas PG, Bagshaw MA, Cox RS. The value of
extended field irradiation in surgically staged carcino-
ma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys
1988;15:133 (abstract 36).
16. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC,
Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD.
Combination of prostate -specific antigen, clinical
stage and Gleason score to predict pathological
stage of localized prostate cancer. A multi-institutional
update. JAMA 1997;277:1445-1451.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9145716
17. Roach M, Marquez C, Yuo H, Narayan P, Coleman
L, Nseyo UO, Navvab Z, Carroll PR. Predicting the risk
of lymph node involvement using the pre-treatment
prostate specific antigen and Gleason score in men
with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat
Oncol Biol Phys 1993;28:33-37.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7505775

18. Rukstalis DB, Gerber GS, Vogelzang NJ, Haraf DJ, Straus FH 2nd, Chodack GW. Laparoscopic pelvic lymph node dissection: a review of 103 consecutive cases. *J Urol* 1994;151:670-674.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7508525
19. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, Amols H, Venkatraman ES, Leibel SA. High dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-1116.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12128109
20. Kupelian MD, Reddy MS, Carlson MD, Altsman KA, Willoughby TR. Preliminary observations on biochemical relapse free survival rates after short-course intensity modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:793-796.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12095556
21. Ash D, Flynn A, Batterman J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L; ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiation Oncol* 2000;57:315-321.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11104892
22. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I. Transperineal seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983;130:283-286.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6876274
23. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Biochemical outcome for hormone naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002;60:98-103.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12100932
24. Potters L, Cha C, Ashley R, Barbaris H, Leibel S. Is pelvic radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:300 (abstract 2146).
25. Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of neoadjuvant hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:444-452.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11872291
26. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B. Long term outcome after elective irradiation on the pelvic lymphatics and local dose escalation using high dose rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:81-90.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11777625
27. Kupelian PA, Potters L, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external radiotherapy > 72 Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-2 prostate cancer. 44th Annual ASTRO Meeting New Orleans, October 6-10, 2002. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:s38-3. Abstract 61.
28. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, van Tienhoven G, Blank LE, Warde P, Dubois JB, Jeanneret W, Keuppens F, Bernier J, Kuten A, Collette L, Pierart M, Bolla M. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004;40:1674-1681.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15251156
29. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1063-1068.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12419432
30. Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Patterns of care studies in the United States. *NCI Monogr*;1988:75-84.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3050542
31. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Staging T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1043-1052.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9169811
32. Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh PJ et al. Acute and late toxicity of post operative external irradiation in pT3N0 prostate cancer patients treated within EORTC trial 22911. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002;54(Suppl 2): S62. Abstract 103.
33. Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, Castille Y, Moxhon A, Opsomer R, De Visscher L, Wese FX, Scaillet P. Adjuvant therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol* 1998;159: 164-166.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9400462
34. Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, et al. Does postoperative radiotherapy after radical prostatectomy improve progression free-survival in pT3N0 prostate cancer? Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2004;23: 382. Abstract 4504.
35. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999;17:1155.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10561174
36. Wilder RB, Hsiang JY, Ji M, Earle JD, de Vere White R. Preliminary results of three-dimensional conformal radiotherapy as salvage treatment for a rising prostate-specific antigen level postprostatectomy. *Am J Clin Oncol* 2000;23:176-180.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10776980
37. Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. *NCI Monogr* 1988;7:47-60.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3173503
38. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer I. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-297.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12050481
39. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:7-16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8270461
40. Zietman AL, Prince EA, Nakfor BM, Park JJ. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumour system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1067-1070.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9276373
41. Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, Khoo VS, Terry NHA, Zagars GK, Meistrich M, Pollack A. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumours to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1071-1077.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9276374
42. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-1252.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11483335
43. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torcellia J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002 ;360:103-108.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12126818
44. Pilepich MV, Winter K, Lawton C, et al. Phase III trial of androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy. Long term results of RTOG study 85-31. *Proc ASCO* 2003. *J Clin Oncol* 2003;22:381. Abstract 1530.
http://www.asco.org/ac/1,1003,12-002636-00_18-0023-00_19-00101094,00.asp
45. Lawton CA, Winter K, Byhardt R, Sause WT, Hanks GE, Russell AH, Rotman M, Porter A, McGowan DG, DelRowe JD, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 931-939.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9276357
46. Warde P. Phase III randomized trial comparing total androgen blockade versus total androgen blockade plus pelvic irradiation in clinical stage T3-4, N0,

M0 adenocarcinoma of the prostate. Intergroup (NCIC CTG, CUOG, ECOG, CALGB, SWOG). National Cancer Institute of Canada. Clinical Trials Group. 1995. 47. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU; Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 92-02: Phase III trial of of long term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyto-reduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2003;21:3972-3978. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14581419

10. EXPERIMENTÁLNÍ LOKÁLNÍ LÉČBA KARCINOMU PROSTATY

10.1 Úvod

Kryochirurgická ablace prostaty (CSAP) a léčba prostaty fokusovaným ultrazvukem o vysoké intenzitě (HIFU) se u pacientů s klinicky lokalizovaným karcinomem prostaty objevily jako alternativní terapeutická metody vedle radikální prostatektomie, radioterapie zevním ozařováním a/nebo brachyterapie [1-4]. Zatímco HIFU je stále považována za metodu experimentální, CSAP byla dle American Urological Association guidelines přijata za skutečný terapeutický postup. Obě metody jsou minimálně invazivní a mohou mít stejnou terapeutickou úspěšnost jako operační nebo neoperační možnosti spojené se sníženou morbiditou související s terapií.

10.2 Kryochirurgie prostaty (CSAP)

Kryochirurgie prostaty užívá techniky zmrazení ke zničení buněk pomocí: 1. dehydratace způsobující denaturaci proteinů, 2. přímé ruptury buněčných membrán ledovými krystaly, 3. vaskulární stázou a mikrotrombózou způsobující stagnaci mikrocirkulace a následnou ischemii a 4. pomocí apoptózy [1-4]. Zmrazení prostaty je zajištěno pomocí TRUS řízeným zavedením 12-15 17 G kryojehel, zavedením termosenzorů v úrovni zevního svěrače a hrdla močového měchýře a zavedením ohříváče uretry. Ve střední žláze a neurovaskulárním svazku jsou pomocí TRUS provedeny dva cykly zmrazení-rozmrazení, při nichž je dosaženo teploty 40 °C.

10.2.1 Indikace pro CSAP

Vhodnými kandidáty pro CSAP jsou pacienti s karcinomem prostaty ohraničeným na orgán a muži s minimálním rozšířením karcinomu mimo prostatu

[1-3]. Velikost prostaty by měla být ≤ 40 ml. Prostata větší než 40 ml by měla být zmenšena pomocí aplikace hormonů, aby chom předešli technickým obtížím při zavádění kryosond pod stydký oblouk. Hodnota PSA v séru by měla být < 20 ng/ml a Gleasonovo skóre získané při biopsii < 7. Vzhledem k tomu, že existuje pouze velmi málo údajů o dlouhodobém výsledku kontroly karcinomu po 10 a 15 letech, je třeba náležitě informovat pacienty, u nichž se očekává délka života více než 10 let.

10.2.2 Výsledky moderní kryochirurgie u karcinomu prostaty

Při srovnávání možností léčby je důležité mít na paměti, že při provádění moderní radikální prostatektomie u pacientů s klinickým na orgán ohraničeným karcinomem prostaty je riziko úmrtí na karcinom 10 let po operaci pouze 2,4 % [5].

S pokročilými technologiemi, jako jsou například plynové sondy a transperineální umístění sond užívané při kryoperacích 3. generace, došlo ke zlepšení výsledků [6-12]. Objektivní zhodnocení výsledné hodnoty PSA není možné provést, protože některé instituce užívaly jako indikátor terapeutické úspěšnosti hodnoty < 0,1 ng/ml, zatímco jiné užívaly kritéria American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) s 3 po sobě jdoucími zvýšeními PSA. U 2. generace CSAP je míra přežití 5 let bez biochemické recidivy při použití PSA nadiru < 0,5 ng/ml u pacientů s nízkým rizikem 60 % a u pacientů s vysokým rizikem 36 % [6,7]. Při užití ASTRO kritérií je však doba přežití 5 let bez biochemické recidivy 92 %. Long et al. [6] prospektivně analyzovali multicentricky nashromážděné výsledky CSAP u 975 pacientů, kteří byli rozděleni do 3 rizikových skupin. Při užití hraniční hodnoty PSA 1,0 ng/ml a < 0,5 ng/ml byla míra přežití bez biochemické progresy po dobu 5 let u pacientů ve skupině s nízkým rizikem při střední době sledování 24 měsíců 76 % a 60 %. Ve skupině pacientů se středním rizikem byla míra se stejnými prahovými hodnotami 71 % a 45 % a ve skupině pacientů s vysokým rizikem 61 % a 36 %.

U CSAP 3. generace je doba sledování krátká, u 110 pacientů ze 175 (63 %) bylo vyšetření PSA prováděno po 12 měsících [6-12]. 80 (73 %) pacientů má PSA nadir < 0,4 ng/ml a u 42 ze 65 (76 %) pacientů s nízkým rizikem nedojde při užití hraniční hodnoty 0,4 ng/ml k biochemické progresi.

Bahn et al. [9] udávají delší dobu sledování při analýze terapeutických výsledků 590 pacientů s klinicky lokalizovaným a lokálně pokročilým karcinomem prostaty podstupujících CSAP. Při užití hraniční hodnoty PSA < 0,5 ng/ml bylo přežití bez biochemické recidivy po dobu sedmi let 61 % u pacientů s nízkým rizikem, 68 % u pacientů se středním rizikem a 61 % u pacientů s vysokým rizikem.

Jak bylo uveřejněno v nedávné době [13], kryooperaci zachovávající nervy je třeba stále považovat za experimentální terapeutickou metodu. Operace zachovávající nervy byla provedena u 9 pacientů s unilaterálním karcinomem prostaty, potvrzeným opakovanou biopsií, kdy při pozitivním výsledku biopsie byla provedena CSAP a při negativním výsledku bylo od zmrazení prostaty upuštěno.

10.2.3 Komplikace CSAP při primární léčbě karcinomu prostaty

Stálou komplikací procedury CSAP, bez ohledu na zvolenou generaci přístroje, je erektilní dysfunkce, ke které dochází u přibližně 80 % pacientů. Komplikace popsané při CSAP 3. generace zahrnují odlučování tkáně u přibližně 3 %, inkontinenci u 4,4 %, bolest v pánvi u 1,4 % a močovou retenci u přibližně 2 % pacientů [6-12]. Ke vzniku fistuly dochází v moderních sériích poměrně vzácně, v asi < 0,2 % případů. U přibližně 5 % pacientů je z důvodu subvezikální obstrukce nutná TURP.

V klinické studii II. fáze, zahrnující 75 pacientů, byla zkoumána kvalita života a sexuálního života po CSAP [14]. Analýza zabývající se kvalitou života prováděná pomocí dotazníku FACT-P prokázala, že u většiny pacientů došlo k obnovení stavu před léčbou po 12 měsících po CSAP. Při srovnávání údajů po 36 a 12 měsících nebyly zjištěny žádné významné změny. Co se týče sexuality, 37 % mužů bylo 3 roky po CSAP schopno pohlavního styku.

10.2.4 Souhrn CSAP

1. Pacienti s karcinomem prostaty s nízkým (PSA < 10 ng/ml, ≤ T2a, Gleasonovo skóre ≤ 6) nebo středním rizikem (PSA > 10 ng/ml, Gleasonovo skóre ≥ 7, stadium ≥ 2b) jsou potenciálními kandidáty pro CSAP.
2. Velikost prostaty v době terapie by měla být < 40 ml.
3. K dispozici není dostatek dlouhodobých údajů a míra přežití bez biochemické progresy po dobu 5 let je u pa-

cientů s nízkým rizikem horší než při radikální prostatektomii. Pacienty je třeba náležitě informovat.

10.3 Léčba prostaty fokusovaným ultrazvukem o vysoké intenzitě (HIFU)

HIFU se skládá z fokusovaných ultrazvukových vln vydávaných transducerem. Tyto vlny způsobují mechanické a tepelné poškození tkáně a poškození vyvolané kavitací [15]. Cílem HIFU je zahřát maligní tkáň na 65 °C a více a zničit tuto tkáň koagulační nekrózou. HIFU se provádí v celkové nebo spinální anestezii, kdy je pacient umístěn v laterální poloze. Procedura je časově náročná, 10 g prostatické tkáně je léčeno po dobu 1 hod.

10.3.1 Výsledky HIFU u karcinomu prostaty

Stejně jako při CSAP je u pacientů podstupujících HIFU obtížné interpretovat onkologický výsledek, protože jsou užívány různé prahové hodnoty PSA a pro kritéria objektivní odpovědi neexistuje mezinárodní konsenzus. Informace o výsledcích HIFU jsou poměrně omezené, v literatuře je publikován výsledný stav u méně než 1 000 případů karcinomu prostaty. V 1 z těchto studií [16] bylo pozorováno výrazné snížení hodnoty PSA v séru z 12 ng/ml na 2,4 ng/ml. 50 % ze 14 pacientů však mělo při sledování pozitivní výsledek biopsie prostaty. V jiné studii [17] bylo u 56 % pacientů dosaženo úplné odpovědi definované hodnotou PSA < 4 ng/ml a 6 negativními biopsiemi.

Při shrnutí výsledků úspěšnosti v evropské multicentrické studii, zahrnující údaje 599 pacientů s karcinomem prostaty s nízkým a středním rizikem, zaznamenali Thüroff et al. [17] po střední době sledování alespoň 6 měsíců u 288 mužů 87,2% míru negativní biopsie. U 212 pacientů mohl být po 6 měsících sledování určen PSA nadír 1,8 ng/ml. Lze však prokázat, že PSA nadiru lze dosáhnout 12 až 18 měsíců po počáteční operaci. Blana et al studovali 146 pacientů podstupujících HIFU se střední dobou sledování 22,5 měsíců [18]. Střední hodnota PSA na počátku terapie byla 7,6 ng/ml, PSA nadír po 3 měsících byl 0,07 ng/ml. Po 22 měsících však byla hodnota PSA 0,15 ng/ml. Ze 137 mužů, u nichž bylo možné provést analýzu, mělo 93,4 % negativní výsledek kontrolní biopsie.

10.3.2 Komplikace HIFU

Jedním z nejčastějších vedlejších účinků

HIFU je močová retence, k níž dochází v podstatě u všech pacientů; střední doba trvání katetrizace suprapubickým katétreem se pohybuje mezi 12 a 35 dny [16-18]. Asi u 12 % pacientů se vyskytuje močová stresová inkontinence I. a II. stupně. Často je třeba pro léčbu subvezikální obstrukce následně provedení TURP nebo incize hrdla močového měchýře; někdy se dokonce provádějí zároveň s HIFU. U 55 % až 70 % pacientů dojde k pooperační impotenci.

10.4 Radiofrekvenční intersticiální ablace tumoru (RITA)

RITA je minimálně invazivní terapeutický postup, vyvinutý v nedávné době; pomocí elektrody umístěné uvnitř prostaty se přenáší radiofrekvenční energie a zahříváním tkáně až na 100 °C způsobuje koagulační nekrózu. Klinická aplikace se doposud omezuje na 2 malé studie, které mají prokázat proveditelnost a bezpečnost zákroku [19,20]. Co se týče kontroly karcinomu prostaty, neexistují spolehlivé údaje.

10.5 Souhrn experimentálních terapeutických postupů při léčbě klinicky lokalizovaného karcinomu prostaty

1. Z CSAP jako výzkumné terapie se stala alternativa vhodná pro léčbu karcinomu prostaty u pacientů, u nichž není možné provést operaci, nebo mají očekávanou délku života < 10 let (stupeň doporučení C).
2. Všechny ostatní minimálně invazivní léčebné metody, jako například HIFU, RITA mikrovlnná terapie a elektrokoagulace, jsou stále experimentální nebo se nacházejí ve fázi výzkumu. Role všech těchto postupů v léčbě karcinomu prostaty může být posouzena až po dalším dlouhodobém sledování (stupeň doporučení C).

10.6 Literatura

1. Fahmy WE, Bissada NK. Cryosurgery for prostate cancer. Arch Androl 2003; 49: 397-407. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12893518
2. Rees J, Patel B, Macdonagh R, Persad R. Cryosurgery for prostate cancer. BJU Int 2004; 93: 710-714. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15049977
3. Han KR, Belldegrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. BJU Int 2004; 93: 14-18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14678360

4. Beerlage HP, Thüroff S, Madersbacher S, Zlotta AR, Aus G, de Reijke TM, de la Rosette JJMCH. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. Eur Urol 2000; 37: 2-13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10671777
5. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol 2002; 167: 528-534. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11792912
6. Long JP, Bahn D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN Jr. Five-year retrospective, multiinstitutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. Urology 2001; 57: 518-523. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11248631
7. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Ali-Ridha N, Brasher PMA, Robinson JW, Rewcastle JC. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five year results. Urology 2002; 60: 645-649. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12385926
8. Han K, Cohen J, Miller R, Pantuck AJ, Freitas DG, Cuevas CA, Kim HL, Lugg J, Childs SJ, Shuman B, Jayson MA, Shore ND, Moore Y, Zisman A, Lee JY, Ugarte R, Mynderse LA, Wilson TM, Sweat SD, Zincke H, Belldegrun AS. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicentre experience. J Urol 2003; 170: 1126-130. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14501706
9. Bahn DK, Lee F, Baldalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. Urology 2002; 60: 3-11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12206842
10. Koppie TM, Shinohara K, Grossfeld GD, Presti JC Jr, Carroll PR. The efficacy of cryosurgical ablation of prostate cancer: the University of California, San Francisco experience. J Urol 1999; 162: 427-432. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10411051
11. De La Taille, Benson MC, Bagiella E, Burchardt M, Shabsigh A, Olsson CA, Katz AE. Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: complication rates and biochemical recurrence. BJU Int 2000; 85: 281-266. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10671882
12. Bahn DK, Lee F, Badalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. Urology 2002; 60(Suppl 2A): 3-11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12206842
13. Onik G, Narayan P, Vaughan D, Dineen M, Brunelle R. Focal "nerve-sparing" cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. Urology 2002; 60: 109-114.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12100934

14. Robinson JW, Donnelly BJ, Saliken JC, Weber BA, Ernst S, Rewcastle JC. Quality of life and sexuality of men with prostate cancer 3 years after cryosurgery. *Urology* 2002; 60 (Suppl 2A): 1-18.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=pubmed>

15. Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol* 2003; 17: 667-672.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14622487

16. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol* 1999; 161: 156-162.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10037389

17. Thüroff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, Desgrandschamps F, de la Rosette JJMCH, Gelet A. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy from the European multicentric study. *J Endourol* 2003; 17: 673-677.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14622488

18. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland W. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004; 297-300.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14972475

19. Zlotta AR, Djavan B, Matis C, Noel JC, Peny MO, Silverman DE, Marberger M, Schulman CC. Percutaneous transperineal radiofrequency ablation of prostate tumour: safety, feasibility and pathological effects on human prostate cancer. *Br J Urol* 1998; 81: 265-275.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9488071

20. Djavan B, Zlotta AR, Susani M, Heinz G, Shariat S, Silverman DE, Schulman CC, Marberger M. Transperineal radiofrequency interstitial tumour ablation of the prostate: correlation of magnetic resonance imaging with histopathologic examination. *Urology* 1997; 50: 986-992.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9426739

11. HORMONÁLNÍ TERAPIE

11.1 Úvod

Hudgins a Hodges hodnotili v roce 1941 pozitivní účinek operační kastrace a aplikace estrogenu na progresi metastazujícího karcinomu prostaty. Jako první tedy demonstrovali citlivost karcinomu prostaty na androgenní deprivaci [1,2].

Od jejich prvních studií se strategie léčby spočívající v potlačení androgenů stala hlavním pilířem řešení pokročilého karcinomu prostaty. V posledních letech

však pozorujeme posun směrem k častější aplikaci hormonální terapie u mladších mužů s časnějším (tj. nemetastazujícím) stadiem onemocnění nebo u mužů po definitivní léčbě s recidivujícím onemocněním. Hormonální léčba může být nasazena jako primární terapie s jedním agens nebo jako součást kombinovaného léčebného postupu [3].

V současné době nemáme žádné důkazy, že by hormonální terapie mohla prodloužit život, a to ani v případech, kdy zmírňuje symptomy pokročilého onemocnění.

11.2 Základy hormonální terapie u karcinomu prostaty

Prostatické buňky jsou fyziologicky závislé na androgenech, protože stimulují jejich růst, funkci a proliferaci. Testosteron, ačkoliv není rakovinotvorný, je nezbytný pro růst a odolnost buněk tumoru [4]. Hlavním zdrojem androgenů jsou varlata a pouze 5 až 10 % androstenedionu, dihydroepiandrosteronu a dihydroepiandrosteronu sulfátu vzniká při biosyntéze v nadledvinách.

Vylučování testosteronu je řízeno hypotalamo-hypofyzární osou. Hormon uvolňující luteinizační hormon (LHRH) v hypotalamu stimuluje přední lalok hypofýzy k produkci luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH). Luteinizační hormon stimuluje Leydigovy buňky ve varlatech, které pak produkují testosteron. V buňkách prostaty je testosteron přeměněn enzymem 5-alfa-reduktázou na 5- α -dihydrotestosteron (DHT), což je androgenní stimulant přibližně 10krát silnější než mateřská molekula [5]. Cirkulující testosteron je na periférii aromatizován a přeměněn na estrogen, jenž má spolu s cirkulujícími androgeny negativní zpětnou vazbu na sekreci LH v hypotalamu.

Pokud jsou prostatické buňky zbaveny androgenní stimulace, probíhá u nich apoptóza (programové úmrtí buněk). Jakákoliv léčba, která v konečném důsledku způsobuje supresi androgenní aktivity, je označována za androgenní deprivaci (ADT).

11.3 Různé druhy hormonální terapie

Androgenní deprivace lze dosáhnout potlačením vylučování testikulárních androgenů operační nebo medikamentózní kastrací nebo inhibicí účinku cirkulujících androgenů na úrovni jejich receptoru v prostatických buňkách pomocí sloučenin známých jako antiandrogeny. Případ-

ně lze oba způsoby kombinovat a vytvořit tak úplnou (nebo maximální či totální) androgenní blokádu (CAB).

11.3.1 Terapie snižující hladinu testosteronu (kastrace)

11.3.1.1 Bilaterální orchidektomie

Operační kastrace je stále považována za zlatý standard, s nímž jsou srovnávány ostatní druhy léčby. Odstraněním testikulárního zdroje androgenů dosáhneme hypogonadálního stavu s významným poklesem koncentrace testosteronu, i když velmi nízká hladina testosteronu (známá jako kastrální hladina) přetrvává. Bilaterální orchidektomie, prováděná úplnou nebo subkapsulární (tj. se zachováním tunica albuginea a epididymis) technikou, je snadný operační zákrok, prakticky bez komplikací, a lze jej snadno provádět v lokální anestezii [6].

Hlavní nevýhodou orchidektomie je možný negativní psychologický dopad, někteří muži tuto operaci považují za nepřijatelný útok na své mužství.

V posledních letech lze pozorovat pokles v provádění bilaterální orchidektomie, což lze připisovat diagnostice karcinomu v časnějších stadiích a objevu farmakologických postupů stejně účinných jako je kastrace [7].

11.3.1.2 Estrogeny

Mechanismus účinku je několiknásobný: snížení regulace sekrece LHRH, androgenní deaktivace, přímé potlačení funkce Leydigových buněk a přímá cytotoxicita v epitelu prostaty (důkazy pouze in vitro) [8].

Nejčastěji užívaným estrogenem je diethylstilbestrol (DES). V prvních studiích Veterans Administration Co-operative Urological research Group (VACURG) [9] byla testována dávka 5 mg denně, ale léčba byla spojena s vysokou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou způsobenou tvorbou trombotických metabolitů, produktů jaterního metabolismu. Další studie [10] pak testovaly nižší orální dávkování, konkrétně 3 mg a 1 mg: oba režimy dosáhly terapeutické účinnosti srovnatelné s bilaterální orchidektomií, vyšší dávka byla však stále spojena s vysokou kardio-toxicitou. Přestože byla dávka 1 mg spojena s menším množstvím kardiovaskulárních vedlejších účinků než dávka 5 mg, ve srovnání s kastrací se vyskytly mnohem závažnější vedlejší účinky. Vzhledem k těmto komplikacím a uvedení LHRH ago-

nistů a antiandrogenů na trh užívání DES poslední dobou pokleslo.

Nynější obnovení zájmu o estrogény lze připisovat 3 hlavním faktorům: 1. reakce na řadu škodlivých účinků a vysokou cenu dlouhodobé ADT a rozšíření aplikace LHRH agonistů v poslední době; estrogény potlačují hladinu testosteronu, ale nezpůsobují úbytek kostní hmoty a pokles kognitivních funkcí [11] (úroveň důkazu 3), 2. ve studiích II. fáze, zahrnujících pacienty s diagnózou karcinomu prostaty refrakterního na hormony (HRPC) bylo prokázáno, že sloučeniny obsahující estrogény (DES, DES-difosfát a rostlinný doplněk PC SPES) vedou k 86% míře odpovědi PSA, 3. byl objeven nový estrogenní receptor-beta (ER- β), jenž může souviset s genezí tumoru v prostatě [8].

Snaha omezit kardiotoxicitu, která je hlavní nevýhodou estrogenové terapie, měla 2 různé strategie. Tyto strategie užívají parenterální způsob aplikace, jenž se vyhýbá hepatickému metabolismu, a počítají s aplikací agens chránícího kardiovaskulární systém. Konečná analýza Scandinavian Prostatic Cancer Group Study 5 (prospektivní randomizované studie zahrnující více než 900 mužů s metastazujícím karcinomem prostaty), jež srovnávala parenterální aplikaci estrogenu (polyestradiol fosfát) vs CAB (orchidektomie nebo aplikace LHRH agonistů plus flutamid), neprokázala mezi dvěma léčebnými větvemi studie významný rozdíl v přežití specifickém pro onemocnění a celkovém přežití ani významné zvýšení mortality na kardiovaskulární obtíže ve větví užívající estrogen, přestože v této skupině byl výskyt nefatálních nepříznivých účinků spojených s kardiovaskulárním systémem daleko vyšší [12]. 3 malé studie II. fáze, prováděné v nedávné době, zahrnující pacienty pokročilým karcinomem prostaty nebo HRPC, hodnotily kombinaci 1 nebo 3 mg/den DES s nízkou (1 mg/den) dávkou warfarinu sodného nebo nízkou (75–100 mg/den) dávkou aspirinu při prevenci kardiovaskulární toxicity a zjistily přetrvávající procento tromboembolických komplikací [13–15]. Závěrem lze říci, že DES je jedním z klasických typů hormonální terapie. Její účinek byl prokázán před mnoha lety a v nedávno provedené metaanalýze bylo dokázáno, že je srovnatelný s účinkem bilaterální orchidektomie [16] (úroveň důkazu: 1a), ale zůstává tu hlavní problém, totiž kardiovaskulární vedlejší účinky, vyskytující

se i při aplikaci nižších dávek. Než budou estrogény v klinické praxi považovány za standardní léčbu první volby, je zapotřebí získat další údaje.

11.3.1.3 Agonisté hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH)

Dlouhodobě účinkující agonisté LHRH (buserelin, goserelin, leuprorelin a triptorelin) se užívají při léčbě pokročilého karcinomu prostaty déle než 15 let a v současné době jsou převládající formou ADT [3,17].

Jsou to syntetické analogy LHRH, obvykle aplikované ve formě depotní injekce jednou za 1, 2 nebo 3 měsíce, které zasahují do hypotalamo-hypofyzárně-gonadální osy. Nejprve stimulují receptory LHRH v hypofýze, což vede ke krátkodobému zvýšení uvolňování LH a FSH a následně ke zvýšené tvorbě testosteronu (známému jako „testosteronová vlna“ nebo fenomén „vzplanutí“), k němuž dochází přibližně 2 nebo 3 dny po 1. injekci a trvá po dobu 1. týdne terapie [18]. Chronická expozice LHRH agonistů vede v konečném důsledku k útlumu regulace LHRH receptorů, s následným potlačením sekrece LH a FSH v hypofýze a s potlačením tvorby testosteronu. Hladina testosteronu obvykle klesne na kastroční hodnotu po 2 až 4 týdnech [19,20]. Přibližně u 10 % pacientů však při léčbě LHRH agonisty k poklesu na kastroční hodnotu nedojde [21].

V nedávno provedené metaanalýze hodnotící samotnou terapii ADT u pokročilého karcinomu prostaty bylo prokázáno, že agonisté LHRH mají srovnatelný účinek jako orchidektomie nebo DES [16] (úroveň důkazu 1a). Všechny metody se zdály být stejně efektivní, i když pouze na základě nepřímého srovnání [16] (úroveň důkazu 3).

V současné době se užívání LHRH agonistů v hormonální terapii stalo standardní léčbou, protože neznamená fyzický a psychologický diskomfort příznačný pro orchidektomii a protože nezpůsobuje kardiotoxicitu jako DES. Hlavním problémem spojeným s aplikací LHRH agonistů je však možný škodlivý účinek spojený s „fenomémem vzplanutí“ u pokročilého onemocnění, konkrétně bolestivost kostí, akutní obstrukce výtoku z močového měchýře, obstrukční renální selhání, komprese míchy a fatální kardiovaskulární příhoda způsobená hyperkoagulací. Nedávno provedený přehled [22] zabývající se těmito tématy uvádí, že je třeba odlišit klinické vzplanutí od častějšího bioche-

mického vzplanutí (tj. zvýšení hodnoty PSA) a dokonce od asymptomatického radiografického důkazu progresu; dále uvádí, že pacienti s rizikem klinického vzplanutí (zejména pacienti se symptomatickým onemocněním o vysokém objemu zasahujícím skelet) tvoří pouze 4–10 % M1 pacientů.

Konkomitantní terapie s aplikací androgenu snižuje incidenci klinického relapsu, jistá pravděpodobnost recidivy však zůstává. V závislosti na farmakokinetických zjištěních lze doporučit, aby byla aplikace antiandrogenů zahájena ve stejný den jako injekce a aby léčba trvala 2 týdny. U pacientů s kompresí míchy je však třeba zvážit alternativní strategie pro okamžitou ablaci hladiny testosteronu, jako například bilaterální orchidektomii nebo aplikaci antagonistů LHRH.

11.3.1.4 Antagonisté LHRH

Narozdí od agonistů se antagonisté LHRH v hypofýze okamžitě vážou na receptory LHRH. Důsledkem je rychlý pokles hladiny LH, FSH a testosteronu bez efektu „vzplanutí“. Díky tomuto mechanismu účinku začala být aplikace antagonistů LHRH velmi přitažlivá hned poté, co byly zavedeny. Je tu však praktická vada, totiž malý počet klinických studií. Mnoho těchto sloučenin je spojeno se závažnými život ohrožujícími vedlejšími účinky způsobenými histaminem a doposud není k dispozici žádná depotní forma.

2 randomizované multicentrické studie III. fáze, publikované v nedávné době, srovnávající aplikaci antagonisty LHRH abarelix s agonistou LHRG leuprorelin acetátem [23] a s CAB [24] u pacientů s metastazujícím nebo recidivujícím karcinomem prostaty neprokázaly žádný rozdíl v dosažení a udržení kastroční hodnoty testosteronu a při snížení hodnoty PSA v séru. Ve větví studie užívající abarelix nebyl zaznamenán fenomén biochemického „vzplanutí“ a celková incidence nepříznivých vedlejších účinků (zahrnujících alergické reakce) byla podobná ve všech léčených skupinách. Zatím nemáme k dispozici údaje týkající se doby přežití a dlouhodobé bezpečnosti. Abarelix byl v nedávné době licencován United States Food and Drug Administration pro klinické užití, ale jeho aplikace je omezena pouze na pacienty s metastazujícím a symptomatickým karcinomem prostaty, u nichž je vyloučena jiná možnost léčby [25].

11.3.2 Antiandrogeny

Antiandrogeny soupeří s testosteronem a DHT o vazebná místa na svých receptorech v jádrech prostatických buněk, a tak podporují apoptózu a inhibují růst karcinomu prostaty [26]. Tyto orálně aplikované sloučeniny jsou dle své chemické struktury klasifikovány jako steroidní (např. cyproteron acetát - CPA, megestrol acetát a medroxyprogesteron acetát) a nesteroidní nebo čisté (například nilutamid, flutamid a bikalutamid). Obě skupiny působí, tak, že soutěží s androgeny na úrovni receptorů, ale zatímco nesteroidní antiandrogeny mají pouze tento jediný účinek, steroidní antiandrogeny mají progesteronové účinky na centrální inhibici hypofýzy. Nesteroidní antiandrogeny pak nemají za následek snížení hladiny testosteronu, která zůstává normální nebo je naopak mírně zvýšená.

11.3.2.1 Steroidní antiandrogeny

Tyto sloučeniny jsou syntetickými deriváty hydroxyprogesteronu. Kromě periferního zablokování androgenních receptorů mají progesteronové účinky, inhibují uvolňování gonadotropinu (LH a FSH) a potlačují adrenální aktivitu. Při vysokých dávkách je megestrol acetát cytotoxický. Vzhledem k tomu, že steroidní antiandrogeny snižují hladinu testosteronu, jsou hlavními farmakologickými vedlejšími účinky ztráta libida a erektilní dysfunkce; gynekomastie se vyskytuje poměrně vzácně. Nefarmakologickými vedlejšími účinky je kardiovaskulární toxicita (4–40 % UCPA) a hepatotoxicita.

Cyproteron acetát

CPA byl prvním užívaným antiadrogenem a dnes je také nejčastěji aplikován. Existuje pouze jedna randomizovaná studie [27] srovnávající CPA se standardní hormonální terapií (tj. medikamentózní kastrací): pacienti ve větvi A (bez kontraindikací DES) byli randomizováni k aplikaci CPA, goserelinu nebo DES, zatímco pacienti ve větvi B (kontraindikace pro aplikaci DES) byli randomizováni k aplikaci CPA nebo goserelinu. Ve větvi A byla léčba pomocí CPA spojena se signifikantně horší střední dobou celkového přežití, než aplikace samotného goserelinu: přízpůsobení výchozím parametřům není příčinou tohoto rozdílu.

Byly provedeny 2 další studie zabývající se monoterapií CPA, ovšem jedna studie neuvádí údaje týkající se doby přežití [28] a druhá studie používala nesteroidní kombinaci léčby (DES a med-

roxyprogesteron acetát) [29]. Z těchto údajů je proto obtížné vyvodit nějaké závěry týkající se relativní účinnosti CPA a kastrace. Vzhledem k tomu, že nebyly provedeny žádné studie zjišťující dávkování monoterapie CPA, není dosud známo nejúčinnější dávkování. Přestože má CPA poměrně dlouhý poločas rozpadu (30–40 hod), je obvykle aplikován ve 2 nebo 3 menších dávkách o 100 mg [30]. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Protocol 30892 v nedávné době publikoval jedinou komparativní studii týkající se monoterapie antiandrogeny (randomizovaná studie zahrnující 310 pacientů srovnávající aplikaci CPA vs flutamid u metastazujícího karcinomu prostaty), která neprokázala při střední době sledování 8,6 let žádný rozdíl ani v době přežití specifické pro karcinom ani v celkové době přežití. Tato studie však nebyla dostatečně silná pro statistické hodnocení [31] (úroveň důkazu 1b).

Megesterol acetát a medroxyprogesteron acetát

O těchto 2 sloučeninách máme málo informací. Počáteční studie zkoumající megestrol acetát prokázaly symptomatickou a částečně prospěšnou klinickou odpověď u neléčeného metastazujícího karcinomu prostaty [32–34] a v menším rozsahu u HRPC [35]. Ve studii prováděné v současné době nebyla prokázána korelace mezi odpovědí na léčbu a dávkováním [36]. Celkově špatný účinek zabraňuje tomu, aby byl megestrol acetát a medroxyprogesteron acetát doporučen jako terapie první nebo druhé volby. Jedinou prospektivní randomizovanou studii hodnotící medroxyprogesteron acetát při primární léčbě pokročilého karcinomu prostaty (MO-1) je výše zmiňovaná studie EORTC 30761 [28], v níž bylo 236 pacientů randomizováno k aplikaci CPA, DES nebo medroxyprogesteron acetátu. Zatímco rozdíl v době přežití specifického pro karcinom a celkové době přežití, léčba medroxyprogesteron acetátem měla ve srovnání s předchozími medikamenty méně příznivý průběh, kratší dobou přežití a kratší dobu do nástupu progresu.

11.3.2.2 Nesteroidní antiandrogeny

Aplikace nesteroidních antiadrogenů při monoterapii je doporučována vzhledem k výhodám souvisejícím s kvalitou života a komplancí. Tyto výhody antiandrogenů ve srovnání s kastrací jsou dány tím, že nepotlačují vylučování testosteronu. Tvrdí

se, že tato léčba zachovává libido, celkový fyzický stav a denzitu minerálů ve skeletu [37].

Přímé srovnání agens užívaných při monoterapii sice provedeno nebylo, ale zdá se že 3 dostupné medikamenty se v závažnosti farmakologických vedlejších účinků neliší. Jedná se konkrétně o gynekomastii, bolesti prsních žláz a návaly horka. Existují však rozdíly u nefarmakologických vedlejších účinků, bikalutamid vykazuje větší bezpečnost a snášenlivost, než nilutamid a flutamid [38].

Nilutamid

Neexistují žádné komparativní studie srovnávající monoterapii nilutamidem s kastrací nebo ostatními antiandrogeny [39]. Byla provedena pouze 1 nekomparativní studie zahrnující 26 pacientů s karcinomem prostaty M1, kterým bylo podáno 100 mg nilutamidu 3krát denně. Výsledky ukazují, že pouze 38,5 % pacientů zaznamenalo objektivní odpověď. Střední doba přežití bez progresu byla 9 měsíců a střední doba přežití byla 23 měsíců [40].

Velká randomizovaná kontrolovaná studie zahrnující 457 pacientů se stadiem M1, která srovnávala orchidektomii plus podání 300 mg nilutamidu denně s orchidektomií plus placebo, prokázala u kombinované terapie signifikantní benefit v době přežití specifické pro karcinom i v celkové době přežití [41].

V nedávné době byla s povzbudivými výsledky testována aplikace nilutamidu při hormonální terapii druhé volby u HRPC [42,43]. Nefarmakologické vedlejší účinky zahrnují poruchy vidění (tj. opožděnou adaptaci ve tmě), nesnášenlivost alkoholu, nevolnost, hepatotoxicitu a intersticiální pneumonitidu. Nilutamid není licencován pro užití při monoterapii.

Flutamid

Flutamid je první nesteroidní antiadrogen, který byl k dispozici pro klinické užití, a jeho aplikace při monoterapii je zkoumána již více než 20 let; nebyly však publikovány žádné studie týkající se vhodného dávkování, které by současně sledovaly akceptované kritérium odpovědi na léčbu (odpověď PSA). Flutamid je prolék a poločas aktivního metabolitu je 5 až 6 hodin. Má-li udržovat terapeutickou hladinu v séru, musí se tedy aplikovat 3krát denně; doporučená denní dávka je 750 mg [30].

Časné studie II. fáze prokázaly, že flutamid je při léčbě karcinomu prostaty účinný, přestože zaznamenanou míru odpovědi nelze korelovat s cílovými kritérii doporučenými v současné době. Hlavní výhodou prokázanou v těchto studiích bylo zachování sexuální funkce; ta byla zachována u 80 % pacientů, kteří před léčbou netrpěli erektilní dysfunkcí [44-47]. Tato míra nebyla potvrzena ve výše uvedené studii EORTC 30892 [31], kdy sexuální aktivity po dobu 7 let dosáhlo pouze 20 % mužů léčených flutamidem.

Přestože bylo provedeno několik studií III. fáze, výsledky je obtížné zhodnotit, vzhledem k různým obtížím, jako je užití nestandardní kombinace, krátká doba sledování nebo nedostatečná síla studie. Z těchto studií pouze 2 randomizované studie III. fáze, srovnávající monoterapii flutamidem se standardní terapií (orchidektomií [48] a CAB [49]) u pokročilého karcinomu prostaty, zaznamenaly údaje týkající se přežití, žádná neprokázala signifikantní rozdíl v celkové době přežití mezi podáváním flutamidu nebo kastrací. Očekáváme výsledky právě probíhající švédské studie, v níž bylo 700 pacientů s karcinomem prostaty stadia M1 randomizováno k aplikaci 250 mg flutamidu 3krát denně nebo k CAB [37].

Mezi nefarmakologické vedlejší účinky patří průjem a hepatotoxikitu (příležitostně fatální).

Bikalutamid

První studie zabývající se monoterapií bikalutamidem uvádí dávkování pouze 50 mg, což byla dávka užívaná při CAB. Celková analýza těchto studií prokázala, že přestože má dávka 50 mg bikalutamidu denně klinický benefit, v intencích celkové doby přežití má horší výsledky než kastrace (střední hodnota rozdílu - 97 dní) [50]. Další studie zabývající se stanovením dávkování prokázaly, že pomocí 150 mg bikalutamidu aplikovaného jednou denně lze při dobré snášenlivosti dosáhnout stejné odpovědi PSA jako při kastraci [51]. Dávka 150 mg aplikovaná jako primární i adjuvantní monoterapie byla užita při dalším hodnocení.

Ve 2 velkých prospektivních randomizovaných studiích, které proběhly podle stejného plánu, a které zahrnovaly 1 435 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty stadia M0 nebo M1, byla srovnávána primární monoterapie, v tomto případě aplikace 150 mg bikalutamidu

denně, a medikamentózní nebo operační kastrace [51]. Analýza prokázala:

- Zlepšení celkové doby přežití u pacientů s onemocněním M1, u nichž byla provedena kastrace, přestože střední hodnota rozdílu v celkové době přežití byla mezi oběma skupinami pouze 6 týdnů [52]; další analýza prokázala benefit v době přežití pouze u pacientů s vyšší hodnotou PSA (> 400 ng/ml) na počátku studie [53].
- U pacientů s onemocněním M0 nebyl v celkové době přežití zaznamenán významný rozdíl [54,55].

Ve 2 menších randomizovaných studiích byla srovnávána aplikace vyšší dávky bikalutamidu s CAB. V 1. studii (251 pacientů s predominantním stadiem M1) nebyl zaznamenán rozdíl v celkové době přežití [56]. Ve 2. studii (220 pacientů se stadiem M0 a M1) nebyl u středně dobře nebo dobře diferencovaných tumorů zaznamenán rozdíl v celkové době přežití [57] (úroveň důkazu1b). Tyto studie však nebyly nedostatečně průkazné.

Co se týče adjuvantní terapie, právě probíhající Early Prostate Cancer Programme (studie skládající se ze 3 různých klinických studií probíhajících podobně a zahrnujících 8 113 pacientů z celého světa) hodnotí účinek a snášenlivost vyšší dávky (150 mg/den) bikalutamidu vs placebo jako doplňku ke standardní primární léčbě (tj. radikální prostatektomii, radioterapii a WW) u lokalizovaného nebo lokálně pokročilého karcinomu prostaty. První kombinovaná analýza prokázala, že po střední době sledování 3 roky vede adjuvantní terapie s aplikací bikalutamidu ve srovnání se samotnou standardní léčbou ke 42% snížení rizika objektivní progresi onemocnění [58]. Po střední době sledování 5,4 let bylo prokázáno, že u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním (stadium M0) je pozitivní účinek bikalutamidu prokazatelný, zatímco u pacientů s lokalizovaným onemocněním došlo ve srovnání s placebem ke snížení doby přežití [59]. Závěrem můžeme říci, že aplikace bikalutamidu o vyšší dávce je u pacientů s lokálně pokročilým (M0) karcinomem a u vybraných a dobře informovaných pacientů s karcinomem prostaty M1 alternativou ke kastraci. Bikalutamid by však neměl být podáván pacientům s lokalizovaným karcinomem prostaty.

11.3.3 Kombinované terapie

11.3.3.1 Úplná androgenní blokáda (CAB)

Kastrací sice dosáhneme 95% snížení hla-

diny testosteronu, ale androgenní stimulus je v buňkách prostaty zachován, protože tam dochází k přeměně cirkulujících androgenů adrenálního původu na DHT. Aktivitu těchto adrenálních androgenů lze potlačit doplňkem androgenů k operační nebo farmakologické kastraci, a to metodou známou jako úplná (nebo maximální, totální) androgenní blokáda (CAB).

Bylo provedeno velké množství studií, které srovnávají CAB a monoterapii, tyto studie však mají protikladné výsledky. Nejnovější systematické přehledy a metaanalýzy ukazují, že při 5letém sledování má CAB ve srovnání s monoterapií jen malý benefit v době přežití (méně než 5 %) [60-64] (úroveň důkazu1a), přestože některé z největších studií obsahují metodologické chyby [65]. Zůstává otázka, zda tento malý benefit, pokud vůbec nějaký existuje, má při každodenní klinické praxi význam.

11.3.3.2 Minimální androgenní blokáda (periferní androgenní blokáda)

Tato metoda vznikla kombinací podávání finasteridu a nesteroidních antiandrogenů. Princip této kombinace je takový, že finasterid snižuje inhibici 5- α -reduktázy hladinu DHT v prostatě, zatímco antiandrogeny soupeří s vazbou reziduálního DHT na receptor. Výsledkem je udržení normální hladiny testosteronu, což zajišťuje dobrou sexuální funkci a přijatelnou kvalitu života (QoL).

V několika studiích II. fáze [66-70] bylo u pacientů s pokročilým nebo biochemicky recidivujícím karcinomem prostaty hodnoceno, jak kombinace finasteridu a flutamidu, v konkomitantním nebo po sobě jdoucím režimu, ovlivňuje míru odpovědi PSA. Navzdory malému vzorku a krátké době sledování pozorovala naprostá většina pacientů podstatný pokles PSA (až o 96 % ve srovnání s hodnotou na počátku studie). Aktualizace jedné z těchto studií s dlouhodobým sledováním zaznamenala lepší výsledky, jako například přežití bez kastrace (střední doba 37 měsíců), přežití bez karcinomu prostaty nezávislého na androgenech (střední doba 48,6 měsíců) a míru celkového přežití (65 % po 5 letech). Z výsledků vyplynulo, že kombinovaná terapie může vyvolat hormonálně dependentní onemocnění, jehož celková doba přesáhne 4 roky [71]. Ve všech těchto studiích byla u většiny mužů zachována sexuální funkce (55 % až 86 %).

Předběžné údaje ukazují, že tento léčebný postup je poměrně lákavý pro pa-

cienty, pro něž je primární otázkou QoL. Zatímco budeme čekat na výsledky sledování a větších kontrolovaných studií, je tato léčba stále považována za experimentální.

11.3.3.3 Intermittentní versus kontinuální androgenní deprivací terapie (ADT)

Z doposud neznámého důvodu nedokáže dlouhodobá CAB, jež stimuluje apoptózu prostatických buněk, eliminovat celkovou populaci maligních buněk, takže po různé dlouhé době (průměrně 24 měsíců) tumor nevyhnutelně recidivuje, což je charakterizováno jeho růstem nezávislým na androgenech. Experimentální údaje ukazují, že k progresi nezávislé na androgenech může dojít brzy po aplikaci hormonální terapie, zároveň s ukončením diference kmenových buněk vyvolané androgeny [72]. Je tedy teoreticky možné, že pokud by došlo k zastavení androgenní deprivace před progresí buněk nezávislých na androgenech, následný růst tumoru by byl udržen pouze proliferací kmenových buněk nezávislých na androgenech. Tyto buňky by měly opět zareagovat na ukončení aplikace androgenů, a takto by mohla cyklická ADT vést k oddálení vzniku klonu nezávislého na androgenu. Intermittentní ADT tak může mít 2 další výhody, totiž zachování QoL v intervalech vysazení léčby a snížení nákladů.

Několik studií II. fáze prokázalo proveditelnost intermittenti androgenní blokády (IAB) u metastazujícího nebo biochemicky recidivujícího onemocnění a míru odpovědi na PSA a zlepšení symptomů podobné jako u CAB. Stále však očekáváme výsledky prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií III. fáze. Údaje týkající se doby přežití a QoL nejsou dostačující [73]. Přestože se v současné době IAB nabízí pacientům s karcinomem prostaty v rámci různých studií, jeho status by měl být zatím považován za experimentální.

11.3.3.4 Okamžitá versus odložená ADT

Nejvhodnější doba pro aplikaci hormonální terapie u pacientů s pokročilým karcinomem je stále sporná, zejména není zřejmé, zda ADT zahájená u lokálně pokročilého a asymptomatického onemocnění okamžitě po stanovení diagnózy příznivě ovlivní dobu přežití a QoL ve srovnání s odloženou ADT. Znaky a symptomy klinické progresi jsou stále předmětem debaty.

Polemika je vyvolána nedostatečným množstvím dobře vedených, randomizo-

vaných, kontrolovaných studií, z nichž mnohé obsahují metodologické chyby způsobené malým rozsahem a nedostatečnou silou studie, různorodostí pacientů s pokročilým karcinomem prostaty (lokálně pokročilé, nodální a metastazující stadium onemocnění) zahrnutých do studie a rozmanitostí hormonální léčby a sledovacích programů.

Vezmeme-li v úvahu tato omezení, důkazy týkající se okamžité vs odložené ADT nám poskytují pouze 3 systémové přehledy literatury (z nichž 1 je metaanalýza). Agency for Health Care Policy

and Research zaznamenala v některých studiích, kdy byla hormonální léčba léčbou primární, při časně aplikaci ADT možný benefit v době přežití, zatímco kombinovaná analýza významnější benefit neprokázala. Bylo také prokázáno, že androgenní suprese je nejméně nákladná, pokud je zahájena v době, kdy se projeví symptomy metastazujícího onemocnění [60,74]. Přehled Cochrane Library vybral 4 kvalitní randomizované, kontrolované studie (studie VACURG I a II [9,10], studie MRC [75] a studie Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 7887 [76]), které

Tab. 9. Indikace pro hormonální terapii.

Kastrace	Indikace
symptomatický karcinom m1	zmírnění symptomů a snížení rizika možných katastrofických následků pokročilého onemocnění - komprese míchy, patologické zlomeniny, uretrální obstrukce, metastázy mimo skelet (úroveň důkazu 3)
asymptomatický karcinom m1	okamžitá kastrace z důvodu zdržení progresu do symptomatického stadia a zabránění komplikacím spojeným s progresí onemocnění [75] (úroveň důkazu 3)
n + okamžitá kastrace pro prodloužení přežití bez progresu a celkové doby přežití	[76,79] (úroveň důkazu 1b) [83] (úroveň důkazu 3)
lokálně pokročilý karcinom m0	Okamžitá kastrace z důvodu zlepšení přežití bez karcinomu [75] (úroveň důkazu 1b)
lokálně pokročilý symptomatický karcinom	[84] (úroveň důkazu 4)
lokálně pokročilý asymptomatický karcinom, u něhož nelze provádět lokální definitivní léčbu	[85]
antiandrogeny	
krátkodobá aplikace	snížení rizika fenoménu „vzplanutí“ u pacientů s pokročilým metastazujícím onemocněním, u nichž se bude provádět léčba antagonisty LHRH [86,87] (úroveň důkazu 1b)
nesteroidní antiandrogeny	primární monoterapie jako alternativa ke kastraci u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty [55,88,89] (úroveň důkazu 1b)

Tab. 10. Kontraindikace pro různé terapie.

Terapie	Kontraindikace
bilaterální orchidektomie	odpor k operační kastraci z psychologických důvodů
estrogeny	známá kardiovaskulární onemocnění
agonisté LHRH	pacienti s metastazujícím onemocněním s vysokým rizikem fenoménu „vzplanutí“
antiandrogeny	primární terapie u lokalizovaného karcinomu prostaty; známé jaterní dysfunkce

byly prováděny v době před zavedením screeningu PSA a zahrnovaly pacienty s pokročilým karcinomem prostaty, u nichž byla časná nebo odložená ADT zvolena jako primární terapie nebo jako adjuvantní k radikální prostatektomii, ale nikoliv k radioterapii. Podle výsledků této analýzy časná androgenní suprese významně snižuje progresi onemocnění a míru komplikací způsobených samotnou progresí, ale nezlepšuje přežití specifické pro karcinom a má pouze malý benefit v celkové době přežití s 5,5% snížením absolutního rizika, což není během

prvních 10 let prokazatelné [77]. Nedávno publikované guidelines American Society of Clinical Oncology, zabývající se počáteční hormonální léčbou metastazujícího recidivujícího nebo progredujícího karcinomu prostaty senzitivního na androgeny, které vycházely z tohoto přehledu, docházejí k závěru, že dokud nebudou k dispozici údaje ze studií užívajících moderní diagnostické a biochemické testování a standardizované sledování, není možné určit, kdy u pokročilého asymptomatického karcinomu prostaty zahájit hormonální terapii [78].

Co se týká asymptomatických pacientů s lokálně nebo regionálně pokročilým karcinomem prostaty, kteří podstupují radioterapii, údaje z několika randomizovaných, kontrolovaných studií uvádějí, že konkomitantní a/nebo adjuvantní hormonální terapie poskytuje delší dobu do vzniku progresse a/nebo delší dobu celkového přežití než samotná radioterapie následovaná v době progresse androgenní supresí [79-82] (úroveň důkazu 1b).

11.4 Indikace pro hormonální terapii

(tab. 9)

11.5 Kontraindikace pro různé terapie

(tab. 10)

11.6 Výsledný stav

Výsledný stav závisí na stadiu a grade onemocnění při diagnóze. U případů se stadiem M1 se střední doba přežití pohybuje mezi 28 a 53 měsíci [60]. Pouze 7 % pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty léčených hormonální terapií žije 10 let nebo déle [90]. Doba přežití záleží na hodnotě PSA v době stanovení diagnózy, na objemu metastazujícího onemocnění a na přítomnosti metastáz ve skeletu. U pacientů s lokálně pokročilým karcinomem M0 střední doba celkového přežití často přesahuje 10 let [61].

11.7 Vedlejší účinky, QoL a cena hormonální terapie

Vzhledem k tomu, že mnoho pacientů s karcinomem prostaty, u nichž je indikována dlouhodobá ADT, je ještě mladých a sexuálně aktivních, má otázka QoL při zvažování různých možností hormonální léčby velký význam. Z tohoto důvodu si u vybraných pacientů získává oblibu monoterapie s aplikací nesteroidních antiandrogenů (tj. bicalutamidu). Ty totiž umožňují udržení normální (nebo dokonce vyšší) hodnoty testosteronu v séru a vykazují dobrou snášenlivost.

11.7.1. Vedlejší účinky

Již dlouhá léta jsou známy škodlivé vedlejší účinky dlouhodobé terapie androgenní deprivací (tab. 11). Některé tyto účinky mohou mít negativní dopad na QoL, zejména u mladých mužů, zatímco některé mohou přispívat ke zvýšení rizika vážných zdravotních komplikací souvisejících s věkem.

11.7.2 Kvalita života (QoL)

Vzhledem k nedostatku důkazů je množ-

Tab. 11. Vedlejší účinky hormonální léčby [91].

Vedlejší účinky terapie	Léčba/profylaxe
Kastrace	
ztráta libida	žádná
erektilní dysfunkce	inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5), intrakavernózní injekce (ICI), vakuové zařízení
návaly horka (u 55-80 % pacientů při androgenní deprivaci)	DES, CPA, venlafaxin, klonidin
gynekomastie a bolest prsních žláz (49-80 % DES, 50 % úplná androgenní blokáda, 10-20 % kastrace)	profylaktická radioterapie, mamektomie, tamoxifen, inhibitory aromatázy
zvýšení hodnoty tělesného tuku	cvičení
úbytek svalové hmoty	cvičení
anémie (závažná u 13 % CAB)	erythropoetin (EPO)
Pokles denzity minerálů ve skeletu (ne DES)	cvičení, kalcium a vitamin D, bisfosfonáty
pokles kognitivních funkcí	žádná
Estrogeny	
kardiovaskulární toxicita (akutní infarkt myokardu, kongestivní srdeční selhání, cerebrovaskulární příhoda, trombóza hlubokých žil, plicní embolie)	parenterální léčba, antikoagulanty
Antiandrogeny	
Steroidní	
farmakologické vedlejší účinky: ztráta libida, erektilní dysfunkce, vzácně i gynekomastie	
nefarmakologické vedlejší účinky: viz individuální preparáty	
Nesteroidní	
farmakologické vedlejší účinky: gynekomastie (49-66 %), bolest prsních žláz (40-72 %), návaly horka (9-13 %)	profylaktická radioterapie, mamektomie, inhibitory aromatázy
nefarmakologické vedlejší účinky: viz individuální preparáty	

ství údajů týkajících se QoL během hormonální léčby omezené. Jediná větší prospektivní randomizovaná studie zahrnuje 739 pacientů s karcinomem prostaty stadia M1, je dvojitě zaslepená a kontrolovaná placebem. Srovnává orchidektomii plus aplikaci flutamidu vs orchidektomii plus placebo. Kvalita života byla hodnocena během prvních 6 měsíců léčby. Kombinovaná terapie vedla k nižší QoL než kastrace a statisticky se lišila ve 2 parametrech QoL: častější průjmy a horší psychický stav [92].

Prospektivní nerandomizovaná pozorovací studie, zahrnující 144 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty nebo selháním PSA po definitivní lokální léčbě prokázala, že pacienti, u nichž byla okamžitě zahájena ADT (bilaterální orchidektomie, agonisté LHRH nebo CAB), udávali celkově horší QoL (zvýšená únava, emocionální neklid a zhoršení fyzických funkcí) než pacienti ve větví s odloženou hormonální léčbou [93] (úroveň důkazu 2a).

Retrospektivní nerandomizovaná studie zahrnující 431 pacientů s karcinomem prostaty, u nichž byla primární terapií orchidektomie provedená do 12 měsíců po stanovení diagnózy nebo léčba LHRH agonisty, hodnotila po 12měsíčním sledování aspekty QoL související se zdravím (HRQoL). Muži, u nichž byla aplikována léčba LHRH-agonisty, udávali větší obavy a tělesný diskomfort a celkově horší zdravotní stav; ve vyléčení karcinomu věřili méně než pacienti, u nichž byla provedena orchidektomie. Stadium v době diagnostikování nemělo na zdravotní stav významný vliv. Studie však nebyla dostatečně průkazná [94] (úroveň důkazu 2b).

Malá současná randomizovaná kontrolovaná studie hodnotila HRQoL u pacientů s nelokalizovaným karcinomem prostaty, kteří byli během ročního sledování léčeni leuprolinem, goserelinem a CPA nebo nebyli léčeni vůbec. U mužů, kteří byli léčeni všemi druhy androgenní suprese, došlo k významnému zhoršení sexuální a kognitivní funkce, zatímco u pacientů, u nichž probíhala léčba pomocí CPA, a u pacientů bez léčby došlo k významnému zlepšení emocionálního diskomfortu [95] (úroveň důkazu 1b).

Co se týče androgenní monoterapie, byla QoL hodnocena ve výše uvedených kombinovaných studiích s monoterapií bikalutamidem pomocí validovaného dotazníku zahrnujícího 10 oblastí (zájem o sexuální život, sexuální funkce, fyzický stav, emocionální rozpoložení, vitalita,

sociální funkce, omezení aktivity, bolest, připoutání na lůžko a celkový zdravotní stav). Samostatné analýzy údajů byly u pacientů s onemocněním M0 a M1 provedeny po 12 měsících sledování a u obou kategorií vedla aplikace bikalutamidu vs kastrace k signifikantnímu benefitu v celkovém fyzickém stavu a zájmu o sexuální život [55] (úroveň důkazu 1b). Další analýza, zahrnující pouze pacienty zajímající se na počátku studie o sexuální život, prokázala, že ve srovnání s pacienty randomizovanými ke kastraci si zájem o sex udrželo výrazně více pacientů užívajících 150 mg bikalutamidu denně. Tito pacienti se cítili stále sexuálně atraktivní [96]. Ze studie publikované Boccadem et al. [97] máme k dispozici údaje týkající se QoL, které podporují výsledky 2 velkých kombinovaných studií, že totiž ve skupině užívající bikalutamid udává zachování libida a erektilní funkce více mužů než ve skupině randomizované ke kastraci. V nedávné době provedená malá prospektivní randomizovaná studie, zahrnující 103 pacientů s lokalizovaným nebo lokálně pokročilým karcinomem prostaty, kteří užívali 150 mg/den bikalutamidu nebo prodělali medikamentózní kastraci, hodnotila změny v denzitě kostních minerálů po 96týdenní léčbě a prokázala, že při terapii bikalutamidem je denzita zachována [89] (úroveň důkazu 1b). Nejčastější vedlejší účinky při nesteroidní antiandrogenní monoterapii zahrnují gynekomastii a bolest prsních žláz, jež jsou způsobeny nevyvážeností poměru androgen/estrogen v prsní tkáni. Ve studiích zabývajících se bikalutamidem byly tyto účinky popsány u 63 % (gynekomastie) a 73 % (bolest prsních žláz) pacientů; tyto projevy však byly obecně dobře snášeny a míra ukončení terapie byla nízká [58].

11.7.3 Cenová efektivnost různých možností hormonální terapie

Nedávno provedená metaanalýza a přehled literatury hodnotily cenovou efektivnost různých prostředků dlouhodobé androgenní suprese u pokročilého karcinomu prostaty (tj. bilaterální orchidektomie, DES, agonisté LHRH, nesteroidní antiandrogenní monoterapie, CAB s aplikací nesteroidních antiandrogenů). Pro účely analýzy byl vytvořen statistický model, považující za základní kritéria při vstupu do studie 65letého muže s klinicky prokazatelnou lokální recidivou karcinomu prostaty bez vzdálených metastáz, sledovaného po dobu 20 let. Studie dospěla k závěru, že cenově nejvýhodnějším ty-

pem ADT je bilaterální orchidektomie, která také zajistí delší dobu přežití, pokud na ni ovšem pacient přistoupí. Nejméně ekonomicky přijatelnou variantou je CAB, která poskytuje malý zdravotní benefit za vysoké náklady. Nejlepší QoL a nejmenších nákladů lze dosáhnout při zahájení ADT v době, kdy se projeví symptomy vzdálených metastáz [74] (úroveň důkazu 1a).

11.8 Souhrn hormonální terapie

1. U pokročilého karcinomu prostaty odhaluje ADT progresi, zabraňuje možným vážným komplikacím a zmírňuje symptomy; neprodlužuje však dobu přežití (úroveň důkazu 1b).
2. U pokročilého karcinomu prostaty mají všechny druhy kastrace prováděné jako monoterapie (orchidektomie, LHRH a DES) stejný terapeutický účinek (úroveň důkazu 1b).
3. Nesteroidní antiandrogenní monoterapie (např. bikalutamid) je u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním účinnou alternativou ke kastraci (úroveň důkazu 1b).
4. U pokročilého karcinomu prostaty vede přidání nesteroidních antiandrogenů ke kastraci (CAB) k malému benefitu v celkové době přežití ve srovnání se samotnou kastrací a je spojeno s nepříznivými vedlejšími účinky, zhoršením QoL a vyššími náklady (úroveň důkazu 1a).
5. Intermitentní a „minimální“ ADT by měly být stále považovány za experimentální terapii (úroveň důkazu 3).
6. U pokročilého karcinomu prostaty snižuje okamžitá (aplikovaná po stanovení diagnózy) androgenní suprese, ve srovnání s odloženou (aplikovanou při symptomatické progresi) androgenní deprivaci, progresi onemocnění a míru komplikací způsobenou samotnou progresí (úroveň důkazu 1b).
7. Bilaterální orchidektomie je možná cenově nejvýhodnější formou ADT, zejména pokud je provedena při nástupu symptomů metastazujícího onemocnění (úroveň důkazu 3).

11.9 Literatura

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-297.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11905923

2. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209-223.
3. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003; 61(Suppl 2A): 3-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12667881
4. Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1975; 2: 125-140. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=48206
5. Silver RI, Wiley EL, Davis DL, Thigpen AE, Russell DW, McConnell JD. Expression and regulation of steroid 5- α -reductase 2 in prostate disease. *J Urol* 1994; 152: 433-437. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=pubmed>
6. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988; 61: 143-145. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3349279
7. Melton LJ 3rd, Alotman KI, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Zincke H. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000. *Mayo Clinic Proc* 2001; 76: 1199-1203. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11761500
8. Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002; 1: 81-89. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15046698
9. Jordan WP Jr, Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J* 1977; 70: 1411-1413. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=594790
10. Byar DP. Proceedings: the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973; 32: 1126-1130. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=4585929
11. Scherr DS, Pitts WR Jr. The non-steroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003; 170: 1703-1708. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14532759
12. Hedlund PO, Ala-Opas M, Brekkan E, Damber JE, Damber L, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, Pousette A, Rasmussen F, Salo J, Vaage S, Varenhorst E; Scandinavian Prostatic Cancer Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer - Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 405-413. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12623503
13. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999; 161: 169-172. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10037391
14. Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chingwundoh F, Oliver RT. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int* 2000; 85: 1069-1073. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10848697
15. Rosenbaum E, Wygoda M, Gips M, et al. Diethylstilbestrol is an active agent in prostate cancer patients after failure to complete androgen blockade. *Proc ASCO* 2000. *J Clin Oncol* 2000; 349: 1372A. http://www.asco.org/ac/1.1003,_12-002636-00_18-002-00_19-00201964,00.asp
16. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566-577. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10744594
17. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? *Urology* 2003; 62: 207-213. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12893320
18. Agarwal DK, Costello AJ, Peters J, Sikaris K, Crowe H. Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. *BJU Int* 2000; 85: 690-695. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10759667
19. Schally AV. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides* 1999; 20: 1247-1262. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10573298
20. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 709-720. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11281820
21. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000; 164: 726-729. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10953134
22. Bublej GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001; 58(Suppl 2A): 5-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11502435
23. McLeod DG, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase 3, multicentre, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001; 58: 756-761. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11711355
24. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase 3, multicentre, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 167: 1670-1674. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11912385
25. FDA/CDER. FDA approves new drug for advanced prostate cancer. November 25, 2003. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01268.html>. Accessed June 16, 2004.
26. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003; 91: 455-461. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12603397
27. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990; 18(Suppl 3): 26-27. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2151272
28. Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC, O'Boyle PJ. A prospective, randomized study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1996; 29: 47-54. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8821690
29. Pavone Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardennois B, de Pauw M, Sylvester R. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986; 136: 624-631. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2942707
30. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 405-417. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9592622
31. Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone Macaluso M, Mattelaer J, van Velthoven RF, Debois M, Collette L. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004; 45: 457-464. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15041109
32. Johnson DE, Kaesler KE, Ayala AG. Megestrol acetate for treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J Surg Oncol* 1975; 7: 9-15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1177459
33. Geller J, Albert J, Yen SSC. Treatment of advanced cancer of the prostate with megestrol acetate. *Urology* 1978; 12: 537-541. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=153029
34. Bonomi P, Pessis D, Bunting N, Block M, Anderson K, Wolter J, Rossio A, Slayton R, Harris J. Megestrol acetate use as primary hormonal therapy in stage D prostatic cancer. *Semin Oncol* 1985; 12(Suppl 1): 36-39.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3975650
35. Patel SR, Kvols LK, Hahn RG, Windshil H, Levitt R, Therneau T. A phase II randomized trial of megestrol acetate or dexamethasone in treatment of hormonally refractory advanced carcinoma of the prostate. *Cancer* 1990; 66: 655-658.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2201425
36. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winer EP, Small EJ, Lake D, Vogelzang NJ. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer and Leukemia Group B Study 9181. Cancer* 2000; 88: 825-834.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10679652
37. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002; 60 (Suppl 3A): 64-71.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12231053
38. McLeod DG. Tolerability of non-steroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. *Oncologist* 1997; 2: 18-27.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10388026
39. Dole EJ, Holdsworth MT. Nilutamide: an antiandrogen for the treatment of prostate cancer. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 66-75.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8997470
40. Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D, Positano N, Paoletti MC, Costantini M, Martorana G, Giuliani L. Monotherapy with nilutamide, a pure non-steroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Italian Prostatic Cancer Project. *J Urol* 1991; 146: 377-381.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1856935
41. Dijkman GA, Janknegt RA, de Reijke TM, Debruyne FMJ. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anadron Study Group. *J Urol* 1997; 158: 160-163.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9186345
42. Desai A, Stadler WM, Vogelzang N. Nilutamide: possible utility as a second-line hormonal agent. *Urology* 2001; 58: 1016-1020.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11744479
43. Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol* 2003; 169: 1742-1744.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12686822
44. Narayana AS, Loening SA, Culp DA. Flutamide in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1981; 53: 152-153.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7237048
45. Sogani, Vagaiwala MR, Whitmore WF Jr. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 1984; 54: 744-750.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6378356
46. Lundgren R. Flutamide as primary treatment for metastatic prostatic cancer. *Br J Urol* 1987; 59: 156-158.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3828712
47. Delaere KP, Van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1991; 18(Suppl 6): 13-18.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1948117
48. Pavone Macaluso M. Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. Interim report of an Italian multicentre, randomized study. *SIU 23rd Congress* 1994: 354A.
49. Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, Hubert J, Soret JY, Mangin P, Mallo C, Frayssé CE. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997; 32: 391-395.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9412794
50. Tyrrell CJ, Denis L, Newling DWW, Soloway M, Channer K, Cockshott ID. Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for the patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. *Casodex Study Group. Eur Urol* 1998; 33: 39-53.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9471040
51. Kolvenbag GJ, Nash A. Bicalutamide dosages used in the treatment of prostate cancer. *Prostate* 1999; 39: 47-53.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10221266
52. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. A randomized comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33: 447-456.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9643663
53. Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, Carroll K, Morris T. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prost Cancer Prost Dis* 1999; 4: 196-203.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12497018
54. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Carroll K, Gotting-Smith K, Blackledge GR. Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated non-metastatic prostate cancer: results from two multicentre randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology* 1998; 51: 389-396.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9510340
55. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TLJ, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000; 164: 1579-1582.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11025708
56. Fourcade RO, Chatelain C, Poterre M, et al. An open multicentre randomized study to compare the effect and safety of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy with castration plus nilutamide in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33(Suppl 1): 88.
57. Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Cortellini P, Rigatti P, Usai E, Rubagotti A. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. *Eur Urol* 2002; 42: 481-490.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12429158
58. See W, Wirth M, McLeod D, Iversen P, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, Tyrrell C, Wallace DMA, Delaere KPJ, Vaage S, Tammela TLJ, Lukkarinen O, Persson B, Carroll K, Kolvenbag GJCM. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the Early Prostate Cancer Program. *J Urol* 2002; 168: 429-435.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12131282
59. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer programme at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004; 172: 1865-1870.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15540740
60. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, Brown A, Garber A, Gere M, Hasselblad V, Wilt T, Ziegler K. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Evidence Report/Technology Assessment NO. 4. AHCPR Publication No. 99-E0012. Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services: Rockville, MD, May 1999.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11098244
61. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1491-1498.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10801170
62. Schmitt B, Bennett CL, Seidenfeld J, Samson DJ, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: D001526.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10796804

63. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, De Masi V, Sartor O, Crawford ED, Bennett CL. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001; 57: 727-732.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11306391
64. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ, Aronson N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 361-376.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12124837
65. Collette L, Studer UE, Schröder FH, Denis LJ, Sylvester RJ. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. *Prostate* 2001; 48: 29-39.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11391684
66. Fleshner NE, Trachtenberg J. Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of the prostate: effective therapy with minimal side-effects. *J Urol* 1995; 154: 1645-1646.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7563310
67. Fleshner NE, Fair WR. Anti-androgenic effects of combination finasteride plus flutamide in patients with prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1996; 78: 907-910.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9104718
68. Ornstein DK, Rao GS, Johnson B, Charlton ET, Andriole GL. Combined finasteride and flutamide therapy in men with advanced prostate cancer. *Urology* 1996; 48: 901-905.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8973674
69. Brufsky A, Fontaine-Rothe P, Berlane K, Rieker P, Jiroutek M, Kaplan I, Kaufman D, Kantoff P. Finasteride and flutamide as potency-sparing androgen-ablative therapy for advanced adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1997; 49: 913-920.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9187700
70. Kirby R, Robertson C, Turkes A, Griffiths K, Denis LJ, Boyle P, Altwein J, Schröder F. Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. International Prostate Health Council (IPHC) Trial Study Group. *Prostate* 1999; 40: 105-114.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10386471
71. Oh WK, Manola J, Bittman L, Brufsky A, Kaplan ID, Smith MR, Kaufman DS, Kantoff PW. Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. *Urology* 2003; 62: 99-104.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12837431
72. Bruchofsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990; 50: 2275-2282.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2317815
73. Pether M, Goldenberg SL. Intermittent androgen suppression. *BJU Int* 2004; 93: 258-261.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14764118
74. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1731-1739.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11058616
75. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997; 79: 235-246.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9052476
76. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781-1788.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10588962
77. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD003506.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11869665
78. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, Middleton R, Porterfield H, Sharp SA, Smith TJ, Taplin ME, Vogelzang NJ, Wade JL Jr, Bennett CL, Scher HI. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1-15.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15184404
79. Granfors T, Modig H, Damber J, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 1998; 159: 2030-2034.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9598512
80. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 937-946.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11240234
81. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelauer J, Torecilla JL, Pfeffer JR, Cutajar CL, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 103-106.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12126818
82. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-102. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972-3978.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14581419
83. Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute ML. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 2208-2215.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11696737
84. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarma B, Höftl W, Mottet N. Management of locally advanced prostate cancer. A European consensus. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 187-194.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12723722
85. Studer UE, Hauri D, Dietrich D. Immediate versus deferred hormonal therapy for prostate cancer patients not suitable for curative local treatment. *J Urol* 2002; 167: 303A.
86. Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, Moulouguet A, Fiet J, Grise P, Louis JF, Costa P, Husson JM, Dahan R. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (busereilin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N Engl J Med* 1989; 321: 413-418.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2503723
87. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 321: 419-424.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2503724
88. Tyrrell CJ, Blake GM, Iversen P, Kaisary AV, Melezinek I. The non-steroidal antiandrogen, bicalutamide ('Casodex'), may preserve bone mineral density as compared with castration: results of a preliminary study. *World J Urol* 2003; 21: 37-42.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12756493
89. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 2272-2276.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15126801

90. Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hirano D, Eisenberger M, Hussain M. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003; 2: 41-45.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15046683

91. Higano CS. Side-effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology* 2003; 61(Suppl 2A): 32-38.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12667885

92. Scherr D, Pitts WR Jr, Vaughan ED Jr. Diethylstilbestrol revisited: androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. *J Urol* 2002; 167: 535-538.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11792913

93. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, Lovato LC, Eisenberger M, Veith RW, Higgins B, Skeel R, Yee M, Blumenstein BA, Crawford ED, Meyskens FL Jr. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1537-1544.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9790546

94. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with non-metastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000; 163: 1743-1746.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10799173

95. Potoski AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, Gilliland FD, Eley W, Stephenson RA, Hoffman RM. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3750-3757.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11533098

96. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, Swanson CE, Watson RB, Gardiner RA. Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non-localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2004; 93: 975-979.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15142146

97. Iversen P, Melezinek I, Schmidt A. Non-steroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU Int* 2001; 87: 47-56.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11121992

98. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Conti G, Cruciani G, Dammino S, Delliponti U, Dittono P, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Spano G, for the Italian Prostate Cancer Project. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2027-2038.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10561254

12. SOUHRN GUIDELINES PRIMÁRNÍ LÉČBY KARCINOMU PROSTATY

Stadium	Léčba	Komentář
T1a	pozorné vyčkávání (WW)	standardní léčba u dobře a středně dobře diferencovaných tumorů a při očekávané délce života < 10 let, u pacientů s očekávanou délkou života > 10 let se doporučuje opakované stanovení stadia onemocnění pomocí TRUS a biopsie (stupeň doporučení B)
	radikální prostatektomie	terapie volby u mladších pacientů s dlouhou očekávanou délkou života, zejména u pacientů se špatně diferenciovanými tumory (stupeň doporučení B)
	radioterapie	terapie volby u mladších pacientů s dlouhou očekávanou délkou života, zejména u pacientů se špatně diferenciovanými tumory, větší riziko komplikací po TURP, zejména při intersticiální radioterapii (stupeň doporučení B)
	hormonální	neprovádí se (stupeň doporučení A)
	kombinovaná	neprovádí se (stupeň doporučení C)
T1b-T2b	pozorné vyčkávání (WW)	u asymptomatických pacientů s dobře a středně dobře diferenciovanými tumory a u pacientů s očekávanou délkou života < 10 let, u pacientů, kteří nechtějí podstoupit komplikace související s léčbou (stupeň doporučení B)
	radikální prostatektomie	standardní léčba u pacientů s očekávanou délkou života > 10 let, kteří akceptují komplikace související s léčbou (stupeň doporučení A)
	radioterapie	u pacientů s očekávanou délkou života > 10 let, kteří akceptují komplikace související s léčbou, u pacientů s kontraindikacemi pro operaci, u pacientů v horším zdravotním stavu s očekávanou délkou života 5-10 let a se špatně diferenciovanými tumory, doporučuje se kombinovaná terapie, viz níže (stupeň doporučení B)
	hormonální	u symptomatických pacientů, kteří vyžadují zmírnění symptomů, u nichž není možné provádět kurativní léčbu (stupeň doporučení C), je aplikace antiandrogenů spojena s horšími výsledky než pozorné vyčkávání (WW), a proto se nedoporučuje (stupeň doporučení A)
	kombinovaná	neoadjuvantní hormonální terapie (NHT) + radikální prostatektomie: žádný prokázáný benefit (stupeň doporučení A). NHT + radioterapie: lepší lokální kontrola, nebyl prokázán žádný benefit přežití (stupeň doporučení B), hormonální léčba (3 roky) + radioterapie: u špatně diferenciovaných tumorů má lepší výsledky než samotná radioterapie (stupeň doporučení A)
T3-T4	pozorné vyčkávání WW	terapii volby u asymptomatických pacientů se stadiem T3, dobře nebo středně dobře diferenciovanými tumory a očekávanou délkou života < 10 let (stupeň doporučení C)
	radikální prostatektomie	možností u vybraných pacientů s onemocněním T3a a očekávanou délkou života > 10 let (stupeň doporučení C)

	radioterapie	onemocnění T3, očekávaná délka života > 5–10 let; eskalace dávky > 70 Gy má zřejmě benefit, pokud není k dispozici, lze doporučit kombinaci s hormonální terapií (viz níže) (stupeň doporučení A)
	hormonální	u asymptomatických pacientů s rozsáhlým onemocněním T3-T4, vysokou hodnotou PSA (> 25 ng/ml, pacientů v horším zdravotním stavu, lepší výsledky než při pozorném vyčkávání (stupeň doporučení A)
	kombinovaná	radioterapie + hormonální terapie mají lepší výsledky než samotná radioterapie (stupeň doporučení A), NHT + radikální prostatektomie: nebyl prokázán žádný benefit (stupeň doporučení B)
N+, MO	pozorné vyčkávání (WW)	u asymptomatických pacientů, řízeno pacientem, může vést ke kratší době přežití (stupeň doporučení C)
	radikální prostatektomie	není standardní terapií (stupeň doporučení C)
	radioterapie	není standardní terapií (stupeň doporučení C)
	hormonální	standardní terapie (stupeň doporučení A)
	kombinovaná	není standardní terapií, řízena pacientem (stupeň doporučení B)
M+	pozorné vyčkávání WW	není standardní terapií, může vést ke kratší době přežití/více komplikacím než okamžitá hormonální terapie (stupeň doporučení B)
	radikální prostatektomie	neprovádí se (stupeň doporučení C)
	radioterapie	neprovádí se - aplikována při léčbě (stupeň doporučení C)
	hormonální	standardní terapie, u symptomatických pacientů by neměla být léčba odepřena (stupeň doporučení B)
	kombinovaná	neprovádí se (stupeň doporučení C)

13. DALŠÍ SLEDOVÁNÍ PO PRIMÁRNÍ LÉČBĚ S KURATIVNÍM ZÁMĚREM

13.1 Definice

Kurativní léčba je definována jako léčba radikální prostatektomií nebo radioterapií zevním ozářením nebo intersticiální technikou, případně jakoukoliv kombinací těchto metod. Tato kapitola nepojednává o alternativních léčebných metodách, které ještě nebyly dokonale prozkoumány, jako například CSAP, HIFU nebo RITA.

13.2 Proč dále sledovat?

První otázkou, na kterou je nutno odpovědět, je: Dochází po kurativní léčbě k selhání často? Počet pacientů s detekovatelnou hodnotou PSA po radikální prostatektomii se v různých publikovaných studiích liší. Skupina z Johns Hopkins uvádí 16%

míru biochemické progresse po 5 letech, 26% míru po 10 letech a 34% míru po 15 letech. Cleveland Clinic udává 39% míru biochemické progresse po 5 letech u karcinomu prostaty stadia T1-T2 [1,2]. Evropská centra zaznamenala podobné údaje [3]. Také bylo prokázáno, že riziko relapsu po radikální prostatektomii může přetrvávat dokonce po 5 letech, což prokazuje, že sledování by mělo trvat delší dobu [1,4]. Sledování po radioterapii má podobný průběh. U velkého počtu pacientů dojde ke zvýšení hodnoty PSA, a k recidivě onemocnění může dojít dokonce po 15 letech sledování [5-7].

Je tedy pravda, že u značného počtu pacientů, kteří prodělali kurativní léčbu, dojde k recidivě.

Druhá otázka, kterou musíme zodpovědět, zní: Z jakého důvodu máme pacienta sledovat? Důvody se různí

v závislosti na dané léčbě, věku pacienta, komorbiditě a rozhodnutí pacienta. Obecně by měli být pacienti, kteří podstoupili kurativní terapii, sledováni z těchto důvodů:

- odpovědná péče o pacienta
 - možnost léčby druhé volby s kurativním záměrem
 - možnost časně hormonální léčby po selhání
 - součást protokolu studie
- Kapitola 15 se zabývá možnostmi léčby.

13.3 Jak dále sledovat?

Procedury prováděné během sledování se mohou lišit v závislosti na klinickém stavu pacienta. Níže uvedená vyšetření se běžně užívají pro detekci progresse karcinomu prostaty nebo reziduálního onemocnění. Měření hodnoty PSA a DRE jsou jediné testy, které je třeba provádět rutinně. Při každém vyšetření by měla být odebrána anamnéza specifická pro onemocnění, jež by měla zahrnovat psychologické aspekty, symptomy progresse onemocnění a komplikací souvisejících s léčbou. Vyšetření užívaná na zhodnocení komplikací souvisejících s léčbou je třeba stanovit individuálně u každého pacienta, což přesahuje rámec těchto guidelines. Zde uvádíme vyšetření, která jsou při sledování po kurativní operační léčbě nebo radioterapii užívána nejčastěji.

13.3.1 Monitorování PSA

Základem sledování po kurativní léčbě je měření hodnoty PSA. Mezi výsledky po radikální prostatektomii a radioterapii existují rozdíly, recidiva PSA po léčbě však téměř vždy předchází klinické recidivě, v některých případech i po mnoho let [1,5,8-10]. Nález zvýšené hodnoty PSA v séru by se měl před změnou léčby znovu potvrdit.

Je třeba zdůraznit, že PSA je jako tumor marker pro sledování při hormonální terapii před, během, nebo po kurativní léčbě nespolehlivý. Bylo prokázáno, že aplikace analogu LHRH (LHRHa) po dobu 3 měsíců před radikální prostatektomií může oddálit progresi PSA přibližně o 1 rok, bez zjevného vlivu na pozdější dobu přežití bez progresse [11]. Aplikace LHRHa po dobu 3 let, která se doporučuje u rozsáhlého lokalizovaného karcinomu prostaty léčeného radioterapií, může mít dokonce ještě větší vliv na hodnotu PSA jako faktoru relevantního při sledování [12,13].

13.3.2 Definice progresu PSA

Hodnota PSA definující selhání léčby se liší v případě radikální prostatektomie a radioterapie. Po radikální retropubické radioterapii odpovídá mezinárodnímu konsenzu definujícímu recidivu karcinomu hodnota 0,2 ng/ml nebo vyšší zjištěná 2krát po sobě [14,15]. Po radioterapii jsou dle doporučení ASTRO rozumnou definicí biochemické recidivy 3 po sobě zjištěná zvýšení PSA [16].

13.3.3 Monitorování PSA po radikální prostatektomii

Očekáváme, že 3 týdny po úspěšném provedení radikální prostatektomie bude hodnota PSA nedetekovatelná [17]. Přetrvávající zvýšení hodnoty PSA značí, že v organizmu zůstala tkáň vytvářející PSA. U pacientů po radikální prostatektomii je toto zvýšení obecně považováno za důkaz reziduálního karcinomu, tj. mikrometastáz, jež nebyly předtím detekovány, nebo byly nedetekovatelné. Může se jednat též o důkaz reziduálního onemocnění v pánvi způsobeného pozitivními chirurgickými okraji.

Rychle se zvyšující hodnota PSA (vysoká velocita PSA, krátký PSA doubling time) indikuje přítomnost vzdálených metastáz, zatímco pozdější a pomalé zvyšování koncentrace PSA nejspíše ukazuje na lokální recidivu onemocnění. Dalšími významnými prediktivními faktory rozlišujícími mezi lokální a systémovou recidivou jsou doba do recidivy PSA a diferenciacie tumoru [18,19]. Bylo prokázáno, že nedetekovatelná hodnota PSA signalizuje lokální selhání léčby a vzdálené metastázy. K tomu však dochází velmi vzácně a pouze u pacientů s nepříznivým patologickým vyšetřením (nediferencovanými tumory) [20,21].

To znamená, že u pacientů s poměrně příznivým patologickým vyšetřením (< pT3, pN0, Gleasonovo skóre < 8) může být měření PSA spolu s odebráním anamnézy specifické pro onemocnění samostatným vyšetřením po dobu dalšího sledování po radikální prostatektomii. Doporučovaná hraniční hodnota PSA by neměla být nižší než 0,2 ng/ml. Bylo prokázáno, že u pacientů, u nichž se hodnota PSA po radikální prostatektomii pohybovala mezi 0,1 ng/ml a 0,2 ng/ml nedošlo ke klinické ani biochemické progresi onemocnění [22]. Navíc nebylo prokázáno, že by u pacientů s recidivou PSA měla benefit jakákoliv adjuvantní léčba, byť byla aplikována v dřívějším stadiu. Užít ultrasenzitivního

testu PSA se proto jako rutinní vyšetření při sledování po radikální prostatektomii nedoporučuje. Pokud však probíhající randomizované studie prokážou, že časná adjuvantní léčba po radikální prostatektomii zlepšuje přežití, bude nutno tuto otázku znovu zvážit.

13.3.4 Monitorování PSA po radioterapii

Hodnota PSA po radioterapii klesá pomalu, na rozdíl od PSA po radikální prostatektomii. Optimální hraniční hodnota pro příznivý PSA nadir po radioterapii zůstává sporná. PSA nadir nižší než 1 ng/ml signalizuje příznivý výsledek, ale spoň v průběhu dalších 3–5 let [23]. Nedávno však bylo doporučeno snížit hodnotu nadiru na 0,5 ng/ml, jelikož pouze u 4 % léčených pacientů s PSA nadir méně než 0,5 došlo po 40 měsících sledování k recidivě, zatímco u pacientů s PSA nadir 0,6–1,0 ng/ml došlo k recidivě ve 26 % případů [24]. Interval do dosažení PSA nadir může být poměrně dlouhý, někdy i 3 nebo více let. Bylo také prokázáno, že PSA doubling time po radioterapii souvisí s místem recidivy, pacienti s lokální recidivou mají PSA doubling time 13 měsíců, zatímco u pacientů se vzdálenou recidivou jsou to 3 měsíce [7].

Existuje shoda, že zvýšení hodnoty PSA je prvním příznakem selhání léčby. ASTRO pak definovala selhání jako 3 po sobě se vyskytující zvýšení hladiny PSA, bez ohledu na hodnotu PSA nadir [16]. Je důležité si uvědomit, že tato definice může vést k závěrům, které je v některých situacích obtížné interpretovat. V závislosti na časovém rozvrhu měření PSA může být diagnóza biochemické progresu oddálena o několik let. Tato kritéria je obtížné aplikovat u adjuvantní/neoadjuvantní hormonální terapie, která často probíhá současně s radioterapií.

13.3.5 Digitální rektální vyšetření (DRE)

Pomocí DRE zjišťujeme, zda jsou přítomny známky lokální recidivy onemocnění. Po kurativní terapii, zejména po radioterapii, je velmi obtížné nálezy DRE interpretovat. Nově detekovaný uzlík by měl posílit podezření na lokální recidivu onemocnění.

Jak bylo uvedeno výše, lokální recidiva se může po kurativní léčbě dostavit, aniž by byla hodnota PSA zvýšena [20,21]. To však bylo prokázáno pouze u pacientů s nepříznivými patologickými nálezy, tj. u pacientů s nediferencovanými tumory. Měření PSA a DRE jsou tedy nejužitečnější

kombinace vyšetření 1. linie, pokud jde o sledování po radioterapii nebo po radikální prostatektomii; v případech s příznivým výsledkem patologického vyšetření může stačit test PSA.

13.3.6 Transrektální ultrasonografie (TRUS) a biopsie

TRUS a biopsie nemají při rutinním sledování asymptomatických pacientů význam a dnes se užívají pouze vzácně, v případě biochemické recidivy. TRUS nemůže sama o sobě sloužit jako diagnostická pomůcka. Pokud máme zjistit přítomnost lokální recidivy onemocnění, musí se vedle TRUS provést i biopsie. Účelem vyšetření je potvrdit histologickou diagnózu lokální recidivy onemocnění. Toto vyšetření je opodstatněno pouze v případě, že nález lokální recidivy ovlivní rozhodnutí o léčbě (podrobnější informace viz kapitola 15).

13.3.7 Kostní scintigrafie

Cílem kostní scintigrafie je detekce metastáz ve skeletu. Nedoporučuje se jako rutinní vyšetření při sledování asymptomatických pacientů, může být indikována u pacientů se zvýšenou hodnotou PSA, u nichž nález ovlivní následnou léčbu. Je indikována také u pacientů se symptomy spojenými se skeletem, protože metastazující onemocnění může být přítomno i pokud je PSA nedetekovatelné [20,21].

13.3.8 Počítačová tomografie (CT) nebo zobrazovací vyšetření magnetickou rezonancí (MRI)

CT ani MRI se při rutinním sledování asymptomatických pacientů neprovádí. Mohou se provést při vyšetření po biochemické recidivě před stanovením léčebné metody (viz sekce 15).

13.4 Kdy dále sledovat?

U většiny pacientů, u nichž léčba karcinomu prostaty selže, se selhání objeví záhy i v případě, že je recidiva klinicky prokazatelná až po několika letech [1-7]. Pacienti by proto měli být pečlivě sledováni v prvních letech po prodělání léčby, kdy je riziko selhání nejvyšší. Měření PSA, odebrání anamnézy specifické pro onemocnění a DRE se doporučuje v následujících intervalech: 3, 6 a 12 měsíců po operaci, každých 6 měsíců po dobu 3 let a poté jednou za rok.

Cílem první návštěvy je zejména detekce komplikací souvisejících s léčbou

a pomoc pacientovi se zvládnutím nové situace. Tumor nebo individuální stav pacienta mohou tento program ovlivnit. Například pacienti se špatně diferencovaným a lokálně pokročilým tumorem nebo s pozitivními okraji by měli být sledováni pečlivěji než pacienti s dobře diferencovaným, intrakapsulárním nebo na orgán ohraničeným tumorem. U asymptomatických pacientů vyššího věku nebo u pacientů s další komorbiditou je další sledování zbytečné.

13.5 Guidelines pro sledování po léčbě s kurativním záměrem

1. U asymptomatických pacientů se během sledování doporučuje rutinní provedení následujících testů: odebrání anamnézy specifické pro onemocnění a měření hladiny PSA v séru doplněné DRE. Testy by měly proběhnout 3, 6 a 12 měsíců po operaci, každých 6 měsíců po dobu 3 let a poté jednou za rok (stupeň doporučení B).
2. Po radikální prostatektomii může být hodnota PSA v séru vyšší než 0,2 ng/ml spojena s reziduálním nebo recidivujícím onemocněním (stupeň doporučení B).
3. Po radioterapii je nejspolehlivějším symptomem přetrvávajícího nebo recidivujícího onemocnění zvyšující se hodnota PSA, spíše než specifická hraniční hodnota (stupeň doporučení B).
4. Hmatný uzlík a zvyšující se hodnota PSA mohou být symptomy lokální recidivy onemocnění (stupeň doporučení B).
5. Detekce lokální recidivy pomocí TRUS a biopsie se doporučuje pouze v případě, kdy ovlivní plán léčby. Ve většině případů není provedení TRUS a biopsie před terapií druhé volby nutné (stupeň doporučení B).
6. Metastázy lze detekovat pomocí CT/MRI pánve nebo pomocí kostního scanu. U asymptomatických pacientů lze tato vyšetření vynechat, pokud je hodnota PSA v séru nižší než 30 ng/ml; údajů k tomuto tématu však máme málo. (stupeň doporučení C).
7. Rutinní provádění kostního scanu a jiná zobrazovací vyšetření se u asymptomatických pacientů nedoporučují. Provedení kostního scanu by mělo být zvaženo v případě, kdy má pacient bolesti ve skeletu, a to bez ohledu na hodnotu PSA v séru (stupeň doporučení B).

13.6 Literatura

1. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancerspecific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 555-565. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11590814&dopt=Abstract
2. Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Klein E. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996; 48: 249-260. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8753737&dopt=Abstract
3. Van den Ouden D, Hop WCJ, Kranse R, Schröder FH. Tumour control according to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1997; 79: 203-211. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9052471&dopt=Abstract
4. Amling Cl, Blute ML, Bergstrahl EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2001; 164: 101-105. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10840432&dopt=Abstract
5. Rosser CJ, Chichakli R, Levy LB, Kuban DA, Smith LG, Pisters LL. Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation. *J Urol* 2002; 168: 536-541. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12131304&dopt=Abstract
6. Catton C, Gosporadowicz M, Mui J, Panzarella T, Milosevic M, McLean M, Catton P, Warde P. Clinical and biochemical outcome after conventional dose radiotherapy for localized prostate cancer. *Can J Urol* 2002; 9:1 444-1452, discussion 1453. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11886597&dopt=Abstract
7. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995; 154: 1412-1417. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=75444843&dopt=Abstract
8. Morgan WR, Zincke H, Rainwater LM, Myers RP, Klee GG. Prostate specific antigen values after radical retropubic prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: impact of adjuvant treatment (hormonal and radiation). *J Urol* 1991; 145: 319-323. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1703241&dopt=Abstract
9. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer: follow-up. *J Urol* 1993; 149: 519-522. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7679756&dopt=Abstract
10. Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF. Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy. *J Urol* 1993; 149: 516-518. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7679755&dopt=Abstract
11. Aus G, Abrahamsson PAS, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, Schelin S, Pedersen K. Hormonal treatment before radical prostatectomy: a 3-year follow-up. *J Urol* 1998; 159: 2013-2016, discussion 2016-2017. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9598509&dopt=Abstract
12. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 297-300. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9233866&dopt=Abstract
13. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Porter A, Shipley WU, Grignon D. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavourable-prognosis carcinoma of prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1013-1021. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9060541&dopt=Abstract
14. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162: 293-306. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10411025&dopt=Abstract
15. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 1632-1642. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10799151&dopt=Abstract
16. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-1041. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9169810&dopt=Abstract
17. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989; 141: 1076-1083. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2468795&dopt=Abstract
18. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994; 43: 649-659. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7513108&dopt=Abstract
19. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1821-1825. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7523728

20. Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995; 154: 2128-2131.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7500474&dopt=Abstract

21. Leibman BD, Dilliougugil Ö, Wheeler TM, Scardino PT. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer* 1995; 76: 2530-2534.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8625081&dopt=Abstract

22. Schild SE, Wong WW, Novicki DE, Ferrigni RG, Swanson SK. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott Imx PSA assay. *Urology* 1996; 47: 878-881.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8677580&dopt=Abstract

14. SLEDOVÁNÍ: PO HORMONÁLNÍ TERAPII

14.1 Úvod

Velký počet pacientů, kteří prodělávají hormonální terapii, má v době stanovení diagnózy metastazující nebo lokálně pokročilý tumor, což ovlivní program sledování vzhledem k tomu, že biochemická recidiva bývá často spojena s rychlou symptomatickou progresí.

14.2 Proč dále sledovat?

Hlavním cílem sledování u těchto pacientů je:

- monitorování odezvy na léčbu
- zajištění compliance léčby
- detekce potenciálních komplikací endokrinní terapie
- určení možností paliativní symptomatické léčby v době, kdy se nádor stává hormonálně nezávislým

Abychom předešli nadbytečným vyšetřením a vyhnuli se zbytečným finančním nákladům, musíme objasnit prospěšnost doplňujících vyšetření v různých stádiích onemocnění. Na druhou stranu, přísná doporučení pro procedury prováděné při sledování jsou užitečná jen tehdy, pokud případně progresi onemocnění můžeme pacientovi nabídnout efektivní terapeutickou strategii. Otázka časné vs pozdější aplikace jiné než hormonální léčby u HRPC nebyla dodnes vyřešena, sledování by tedy mělo probíhat v závislosti na individuálních potřebách pacienta. Na základě současných znalostí nelze stanovit přesné guidelines pro sledování po hormonální terapii.

14.3 Jak sledovat?

14.3.1 Monitorování PSA

PSA je dobrým markerem, pomocí kterého lze sledovat metastazující karcinom prostaty, a je spolehlivější než PAP. Mnoho autorů zkoumalo prognostickou hodnotu PSA (predikce trvání odezvy na endokrinní léčbu) v závislosti na počáteční hodnotě před léčbou nebo na poklesu PSA během prvních 3–6 měsíců [1,2]. Počáteční hodnota PSA může odrážet rozsah metastazujícího onemocnění, přestože některé špatně diferencované tumory PSA nevylučují. Prognostická hodnota hladiny PSA před léčbou bývá v literatuře hodnocena různě, a neměla by být užívána pro predikci trvání odezvy na léčbu [3].

Odezva na léčbu lze hodnotit pomocí změny hladiny PSA v séru po zahájení hormonální léčby. Pokles PSA můžeme hodnotit z hlediska absolutní hodnoty PSA po 3 nebo 6 měsících, podle PSA nadír během léčby nebo na základě míry poklesu PSA [2,4,5]. Bylo zaznamenáno, že hodnota PSA po 3 a/nebo 6 měsících hormonální léčby souvisí s prognózou [3,5-7]. Toto kritérium však nemá u jednotlivých pacientů absolutní význam [5,8]. Podskupina pacientů s normální nebo nedetekovatelnou hodnotou PSA po 3 a 6 měsících odpovídá skupině, u níž je největší pravděpodobnost dlouhotrvající odezvy na endokrinní léčbu.

Po počáteční fázi odezvy na endokrinní léčbu by měli být pacienti pravidelně monitorováni, abychom mohli detekovat a léčit jakékoliv komplikace endokrinního selhání, pokud u pacientů s onemocněním stadia M1 dojde po střední době 12–18 měsíců ke klinické progresi onemocnění. Je známo, že pravidelná kontrola PSA u asymptomatických pacientů umožňuje časnější detekci biochemické recidivy, jelikož zvýšení hodnoty PSA obvykle o několik měsíců předbývá nástup klinických symptomů [1,9,10]. Je však třeba zdůraznit, že hodnota PSA není spolehlivým markerem selhání a nemůže sama sloužit jako test užívaný při sledování. Klinická progresi onemocnění s normální hodnotou PSA byla zaznamenána v 15–34 % případů [9,11]. Progresi tumoru i přes normální hodnotu PSA v kontextu androgenní suprese vysvětlují 2 mechanismy: 1. antiandrogenní aktivita a pokles PSA během endokrinní léčby vždy neodpovídá zmenšení objemu tumoru [10,12-16], 2. množství špatně diferencovaných buněk v tumoru, jež vylučují

méně PSA, se během endokrinní léčby zvyšuje [17-20].

14.3.2 Monitorování hladiny kreatininu, hemoglobinu a jaterních funkcí

Díky monitorování hodnoty kreatininu můžeme u případů pokročilého karcinomu detekovat obstrukci horních cest močových, kterou budeme možná léčit pomocí perkutánní nefrostomie nebo zavedením double J stentu. Hladina hemoglobinu a funkce jater může prokázat progresi a/nebo toxicitu hormonální léčby, což může vést k jejímu přerušování (tj. toxicita jater při aplikaci nesteroidních antiandrogenů). Je třeba si uvědomit, že při androgenní deprivaci dojde ke snížení hladiny hemoglobinu o přibližně 20 % (21 %).

K monitorování pacientů s onemocněním stadia M1b lze užít hladinu alkalické fosfatázy a její izoenzymy. Tyto markery mají tu výhodu, že nejsou narozdíl od PSA přímo ovlivněny hormonální terapií. Je třeba mít na paměti, že zvýšení koncentrace alkalické fosfatázy v séru může být způsobeno osteoporózou vyvolanou androgenní deprivací [22]. V tomto kontextu může být určení hodnoty alkalické fosfatázy specifické pro skelet.

14.3.3 Monitorování prostatické kyselé fosfatázy (PAP), kostní scan, ultrazvukové vyšetření a RTG hrudníku

Od té doby, co bylo zavedeno sledování PSA, nemá monitorování hladiny PAP žádný význam [9]. U asymptomatických pacientů s normální hodnotou PSA by se při rutinním vyšetřování neměl provádět kostní scan v pravidelných intervalech, protože progresi onemocnění lze spolehlivěji detekovat monitorováním hladiny PSA, které je také méně nákladné [23-25]. Interpretace nálezu kostního scanu je navíc někdy obtížná a přítomnost nové lokalizace nebo zhoršení již dříve existující léze neovlivní u asymptomatického pacienta terapeutický přístup.

V případě podezření na progresi onemocnění v souvislosti s klinickými nebo laboratorními výsledky může být indikován RTG hrudníku, ultrazvukové vyšetření ledvin a jater nebo TRUS. Tato vyšetření se však u asymptomatických pacientů při běžném sledování nedoporučují. U onemocnění refrakterního na aplikaci hormonů by mělo být sledování individuálně upraveno podle potřeb pacienta s cílem zachování jeho kvality života.

14.4 Kdy dále sledovat?

Sledování pacientů se doporučuje po 3 a 6 měsících od zahájení hormonální léčby.

14.4.1 Pacienti s onemocněním stadia MO

V případě dobré odezvy na léčbu, tj. při zlepšení symptomů, za dobrého psychického stavu, při dobré komplianci a hodnotě PSA nižší než 4 ng/ml se vyšetření v rámci sledování provádí každých 6 měsíců.

14.4.2 Pacienti se stadiem M1

V případě dobré odezvy na léčbu, tj. zlepšení symptomů, dobrého psychického stavu, dobré komplianci a hodnotě PSA méně než 4 ng/ml, se vyšetření v rámci sledování provádí každých 3–6 měsíců. Pacienti léčení antiandrogeny mohou vyžadovat pečlivější sledování, protože pro ně může být prospěšné ukončení terapie v době progresse onemocnění.

14.4.3 Pacienti s onemocněním refrakterním na hormonální léčbu

Pacientům s progredujícím onemocněním nebo pacientům nespňujícím výše uvedená kritéria je třeba sestavit individuální plán sledování.

14.5 Guidelines pro sledování po hormonální terapii

- Pacienti by měli být vyšetřeni po 3 a 6 měsících od zahájení léčby. Testování by mělo zahrnovat alespoň určení hodnoty PSA v séru, DRE a pečlivé zhodnocení symptomů, aby bylo možné zhodnotit odezvu na léčbu a její vedlejší účinky (stupeň doporučení B).
- Sledování by mělo být u každého pacienta stanoveno individuálně, v závislosti na symptomech, prognostických faktorech a dané léčbě (stupeň doporučení C).
- Pacienti se stadiem MO a s dobrou odezvou na léčbu jsou vyšetřováni každých 6 měsíců; kontrolní vyšetření by mělo zahrnovat alespoň odebrání anamnézy specifické pro onemocnění, DRE a určení PSA v séru (stupeň doporučení C).
- Pacienti se stadiem M1 a s dobrou odezvou na léčbu jsou vyšetřováni každých 3–6 měsíců. Kontrolní vyšetření by mělo zahrnovat minimálně odebrání anamnézy specifické pro onemocnění, DRE a určení PSA v séru, často doplněné určením hodnoty hemoglobinu, kreatininu a alkalické fosfatázy (stupeň doporučení C).

- Pokud dojde k recidivě nebo pokud pacient na danou léčbu neodpovídá, je třeba ho sledovat podle individuálního plánu (stupeň doporučení C).
- Rutinní zobrazovací vyšetření se u stabilních pacientů nedoporučují (stupeň doporučení B).

14.6 Literatura

- Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987; 138: 1181-1184.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2444720&dopt=Abstract
- Mez Z, Barak M, Lurie A. Prognostic importance of the rate of decrease in prostatic specific antigen (PSA) levels after treatment of patients with carcinoma of prostate. *J Tumour Marker Oncol* 1989; 4: 323-328.
- Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 749-756.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7505983&dopt=Abstract
- Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O. Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J Urol* 1990; 144: 1415-1419.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1700155&dopt=Abstract
- Matzkin H, Eber P, Tood B, van der Zwaag R, Soloway MS. Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 prognostic cancer. *Cancer* 1992; 70: 2302-2309.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1382828&dopt=Abstract
- Smith JA Jr, Lange PH, Janknegt RA, Abbou CC, deGery A. Serum markers as a predictor of response duration and patients survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 157: 1329-1334.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9120932&dopt=Abstract
- Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment on adenocarcinoma of the prostate. IV. Anti-androgen treated patients. *J Urol* 1989; 141: 1088-1090.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2468797&dopt=Abstract
- Blackledge GR, Lowery K. Role of prostate-specific antigen as a predictor of outcome in prostate cancer. *Prostate Suppl* 1994; 5: 34-38.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7513530&dopt=Abstract
- Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Thibeault MM, Tremblay M, Labrie F. Prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase for monitoring therapy of carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 146: 1064-1067, discussion 1067-1068.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1716697&dopt=Abstract
- Leo ME, Bilhartz DL, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Prostate specific antigen in hormonally treated stage D2 prostate cancer: is it always an accurate indicator of disease status? *J Urol* 1991; 145: 802-806.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1706440&dopt=Abstract
- Fossa SD, Waehre H, Paus E. The prognostic significance of prostate cancer. *Br J Cancer* 1992; 66: 181-184.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1379059&dopt=Abstract
- Csapo Z, Brand K, Walther R, Fokas K. Comparative experimental study of the serum prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in serially transplantable human prostatic carcinoma lines in nude mice. *J Urol* 1988; 140: 1032-1038.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2459419&dopt=Abstract
- Gleave ME, Hsieh JT, Wu HC, von Eschenbach AC, Chung LW. Serum prostate specific antigen levels in mice bearing human prostate LNCaP tumours are determined by tumour volume and endocrine and growth factors. *Cancer Res* 1992; 52: 1598-1605.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1371718&dopt=Abstract
- Grignon D, Troster M. Changes in immunohistochemical staining in prostatic adenocarcinoma following diethylstilbestrol therapy. *Prostate* 1985; 7: 195-202.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2413432&dopt=Abstract
- Henttu P, Liao S, Vihko P. Androgens up-regulate the acid human prostate-specific antigen messenger ribonucleic acid (mRNA) but down-regulate the prostatic acid phosphatase mRNA in the LNCaP cell line. *Endocrinology* 1992; 130: 766-772.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1370795&dopt=Abstract
- Young CY, Montgomery BT, Andrews SPE, Qui SD, Bilhartz DL, Tindall DJ. Hormonal regulation of prostate-specific antigen messenger RNA in human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. *Cancer Res* 1991; 51: 3748-3752.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1712248&dopt=Abstract
- Keillor JS, Aterman K. The response of poorly differentiated prostatic tumours to staining for prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative study. *J Urol* 1987; 137: 894-896.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2437333&dopt=Abstract
- Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143: 747-752.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1690309&dopt=Abstract
- Steger R, Tribukait B, Lundh B, Carlstrom K, Poussette A, Hasenson M. Quantitative estimation of tissue prostate specific antigen, deoxyribonucleic acid ploidy and cytological grade in fine needle aspiration biopsies for prognosis of hormonally treated prostatic carcinoma. *J Urol* 1992; 148: 833-837.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1380992&dopt=Abstract

20. Montgomery BT, Young CY, Bilhartz DL, Andrews PE, Prescott JL, Thompson NF, Tindall DJ. Hormonal regulation of prostate-specific antigen (PSA), glycoprotein in the human prostatic adenocarcinoma cell line, LNCaP. *Prostate* 1992; 21: 63-73. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1379363&dopt=Abstract
21. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol* 1997; 79: 933-941. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9202563&dopt=Abstract
22. Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology* 2001; 58(2 Suppl 1): 101-107. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11502461&dopt=Abstract
23. Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol* 1992; 70: 295-298. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1384920&dopt=Abstract
24. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumour marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907-923. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1707989&dopt=Abstract
25. Sissons GR, Clements MA, Peeling WB, Penney MD. Can serum prostate-specific antigen replace bone scintigraphy in the follow-up of metastatic prostatic cancer? *Br J Radiol* 1992; 65: 861-864. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1384917&dopt=Abstract

15. LÉČBA BIOCHEMICKÉHO SELHÁNÍ PO LÉČBĚ S KURATIVNÍM ZÁMĚREM

15.1 Úvod

Primární kurativní postupy, například radikální prostatektomie a radioterapie, jsou při řešení lokalizovaného karcinomu prostaty zavedenými terapeutickými alternativami. Technický pokrok jak v operační léčbě, tak v radioterapii vede ke zvýšení účinnosti terapie a ke snížení morbidit a toxicity související s léčbou. Navzdory těmto zlepšením je však riziko recidivy karcinomu po zákroku významné a u 27–53 % všech pacientů podstupujících radioterapii nebo radikální prostatektomii dojde během 10 let od zahájení terapie k lokální nebo vzdálené recidivě a u 16–35 % pacientů bude do 5 let po zákroku nutné zahájit terapii druhé volby [1-5,7].

15.2 Definice

15.2.1 Definice selhání léčby

V minulých letech bylo selhání léčby definováno recidivou zjištěnou při DRE nebo vznikem metastazujícího onemocnění. Dnes je selhání léčby definováno zvýšením hodnoty PSA, což vychází ze studie Pounda et al [6], kteří prokázali, že u žádného pacienta sledovaného po více než 5 let, nedošlo bez současného zvýšení PSA k recidivě onemocnění.

Hodnota PSA, jež definuje selhání léčby, se v případě radikální prostatektomie a radioterapie liší. Po radikální prostatektomii představují recidivu karcinomu podle mezinárodního konsenzu 2 po sobě jdoucí hodnoty PSA $\geq 0,2$ ng/ml [7,8]. Nejvhodnější definice biochemické recidivy po radikální prostatektomii však stále není jasná. V retrospektivní analýze, zahrnující 2 782 mužů, kteří podstoupili radikální prostatektomii klinicky lokalizovaného karcinomu prostaty, Amling et al [9] stanovili hraniční hodnotu PSA, která by nejlépe definovala biochemickou recidivu. Autoři prokázali, že jakmile byla detekována recidiva PSA, bylo zaznamenáno následně zvýšení PSA u 49 % pacientů s PSA 0,2, u 62 % pacientů

s PSA 0,3 a u 72 % pacientů s PSA 0,4 ng/ml. Tyto údaje ukazují, že pouze u poloviny pacientů s PSA 0,2 ng/ml dojde v budoucnosti k recidivě a zpočátku nezbývá než se omezit na pozorování. Po radioterapii jsou dle doporučení ASTRO vhodnou definicí biochemické recidivy 3 po sobě jdoucí zvýšení PSA [10].

15.2.2 Definice recidivy

- Po radikální prostatektomii představují recidivu karcinomu 2 po sobě jdoucí hodnoty PSA $\geq 0,2$ ng/ml.
- Po radioterapii představují recidivu karcinomu 3 po sobě jdoucí zvýšení PSA nad předchozí hodnotu nadiru.

15.3 Lokální nebo systémová recidiva

S ohledem na další léčbu je po diagnostikování relapsu PSA nejdůležitější určit, zda došlo k lokální nebo vzdálené recidivě. Přibližně u 50 % pacientů, kteří podstoupili radikální retropubickou prostatektomii, dojde k lokální recidivě a u zbylých pacientů dojde pouze ke vzdálené recidivě nebo k lokální i vzdálené recidivě [10].

Důležité parametry, které napomáhají rozlišit lokální recidivu od distální (tab. 12) zahrnují: dobu do zvýšení PSA po operaci, velocitu PSA, PSADT, patologickohistolo-

Tab. 12. Významné klinické a patologickohistologické parametry předpovídající lokální a systémovou recidivu po radikální prostatektomii.

Parametr	Lokální recidiva	Systémová recidiva
interval do relapsu PSA		
≤ 1 rok	7 %	93 %
1–2 roky	10 %	90 %
> 2 roky	61 %	39 %
> 3 roky	74 %	26 %
PSA doubling time	11,7 měsíců	4,3 měsíců
Gleasonovo skóre		
2–4	0 %	0 %
5–6	55 %	45 %
7	39 %	61 %
8–10	11 %	89 %
Patologické stadium		
ohraničené na orgán (\leq pT2b)	40 %	60 %
pT3a, R0	54 %	46 %
pT3a, R1	48 %	52 %
pT3b	16 %	84 %
pT _x pN1	7 %	93 %

gické stadium a Gleasonovo skóre ze vzorku prostatektomie. Zvýšení PSA v průběhu prvních 2 let po operaci souvisí se vznikem vzdálených metastáz [11]. Bylo prokázáno, že střední doba PSADT 4,3 měsíce souvisí se vznikem vzdálených metastáz, zatímco střední doba PSADT 11,7 měsíce předpovídá lokální selhání [12]. V nedávno provedené studii [13] byla u 94 % pacientů s lokální recidivou pozorována velocita PSA < 0,75 ng/ml/rok, u 56 % pacientů se vzdálenými metastázami byla zaznamenána velocita > 0,75 ng/ml/rok.

Při radioterapii je jakýkoliv trvalý nárůst PSA po dosažení nadiru po terapii indikátorem lokální recidivy, šíření metastáz nebo kombinací obou. [14-17] Vzhledem k dobře známému bounce-fenoménu u PSA je biochemická recidiva podle guidelines ASTRO definována 3 po sobě se vyskytujícími zvýšeními PSA nad hodnotu nadiru. Po radioterapii je pozdní a pomalu se zvyšující PSA známkou pouze lokálního selhání. Lokální recidiva je definována nálezem maligních buněk při biopsii prostaty 18 měsíců nebo déle po počáteční radioterapii, souvisejícím se zvýšením PSA a bez důkazu šíření metastáz prokázaných CT/MRI a kostním scanem.

15.3.1 Definice lokálního a systémového selhání

- Lokální selhání po radikální prostatektomii je s 80% pravděpodobností predikováno zvýšením PSA > 3 roky po radikální prostatektomii, PSADT \geq 11 měsíců, Gleasonovým skóre \leq 6, stadiem \leq pT3a pN0, pTxR1.
- Systémové selhání po radikální prostatektomii je predikováno s > 80% přesností zvýšením PSA < 1 rok po radikální prostatektomii, PSADT 4–6 měsíců, Gleasonovým skóre 8–10, stadiem pT3b, pTxpN1.
- Lokální selhání po radioterapii je detekováno pozitivní biopsií prostaty a negativními výsledky zobrazovacích vyšetření.
- Biopsie prostaty po radioterapii je nezbytná jedině tehdy, pokud je u konkrétního pacienta indikován lokální zákrok, například záchranná prostatektomie.

15.4 Hodnocení progresu PSA

V současné době podstupuje většina pacientů s progresí PSA po počáteční terapii fyzikální a sonografické vyšetření, radiografické vyšetření nebo biopsii pro-

statického lůžka a vezikouretrální anastomózy, aby se potvrdila recidiva diagnostikovaná sérologickými testy. U pacientů s pouze asymptomatickou recidivou PSA je význam těchto vyšetření poměrně zanedbatelný a Lang et al [13] prokázali, že biochemická recidiva předbývá klinické onemocnění o 6–48 měsíců.

DRE u mužů s nedetekovatelnou nebo velmi nízkou hodnotou PSA není obecně užitečné. Ve studii, kterou nedávno publikoval Öbekem et al [18], bylo prokázáno, že pouze 4 ze 72 pacientů (5,5 %) s recidivou PSA po radikální prostatektomii mají abnormální nález DRE.

Dříve se k vyšetření PSA zvýšeného po primární léčbě užíval kostní scan a abdominální CT. Obě zobrazovací vyšetření se však vyznačují nízkou senzitivitou a specifitou a při rutinním sledování pacientů, u nichž došlo k recidivě, se mohou bez rizika vynechat. Cher et al [19] analyzovali výsledky 144 kostních scanů u 93 pacientů s recidivou PSA po radikální prostatektomii. 122 pacientů podstoupilo radikální prostatektomii bez jakékoliv hormonální léčby, zatímco u 22 pacientů byla aplikována neoadjuvantní nebo adjuvantní ADT. Pouze 4,1 % a 27 % kostních scintigramů mělo pozitivní nález metastazujícího onemocnění, nejnižší hodnota PSA spojená s pozitivním nálezem byla při absenci adjuvantní androgenní deprivace 46 ng/ml, zatímco nejnižší hodnota PSA u pacientů, jimž byla aplikována hormonální terapie, byla PSA 15,47 ng/ml. Pravděpodobnost pozitivního výsledku kostního scanu je \leq 5%, dokud PSA nedosáhne hodnoty 40 ng/ml. U ostatních skupin byly zaznamenány podobné údaje [20,21], což prokázalo, že pacienti s pozitivním nálezem kostního scanu měli průměrnou hodnotu PSA > 60 ng/ml a průměrnou hodnotu velocity PSA 22 ng/ml/rok. Při logistické regresivní analýze bylo zjištěno, že PSA a PSA-velocita predikují výsledky kostního scanu a PSA-velocita predikuje výsledky CT-vyšetření. U 132 pacientů s biochemickou recidivou byla 9,4% pravděpodobnost pozitivního nálezu kostního scanu a 14% pravděpodobnost pozitivního nálezu CT. Mezi skupinou pacientů, kteří prodělali radikální retropubickou prostatektomii a skupinou pacientů, kteří absolvovali radioterapii, může být malý rozdíl; Johnstone et al [22] prokázali pozitivní nález kostního scanu u 5 % pacientů po radikální prostatektomii a u 30 % pacientů po radioterapii.

Závěrem lze říci, že kostní scintigrafie a kostní scan nemají žádný diagnostický význam, pokud hodnota PSA v séru nepřesáhne 20 ng/ml nebo pokud není PSA-velocita vyšší než 20 ng/ml/rok.

Zobrazovací vyšetření endorektální cívkou je užitečné pro detekci lokální recidivy po radikální prostatektomii. [23] Ve skupině 48 pacientů byla lokální recidiva správně identifikována u 81 % pacientů, jejichž střední hodnota PSA v době stanovení diagnózy byla 2 ng/ml.

Positronová emisní tomografie (PET) se úspěšně využívá k časně identifikaci lokální nebo systémové recidivy u mnoha karcinomů. Existuje pouze málo publikovaných údajů týkajících se klinické úspěšnosti PET při detekci lokální recidivy po radikální prostatektomii, zato jsou to údaje povzbudivé. [24] Ve studii 31 pacientů, u nichž došlo po radikální prostatektomii k biochemické progresi a kteří měli hodnotu PSA > 1 ng/ml, prokázala (11C)-acecate PET při detekci lokální recidivy vysokou senzitivitu a specifitu.

Imunoscintigrafie užívající značené radioizotopy může představovat moderní diagnostický přístup dosahující až 81% přesnosti detekce místa relapsu po radikální retropubické prostatektomii. Je založena na membránovém antigenu pro přenašeč RNA (PSMA), který se nazývá ¹¹¹indium capromab pentetide a je specifický pro prostatu. [25-28] Nezávisle na koncentraci PSA v séru může mít capromab pentetide scan 60% až 80% diagnostickou výtěžnost a může podle lokalizace pozitivních oblastí pomoci určit další terapii. V nedávno provedené studii [28] bylo zkoumáno 255 pacientů, u nichž po radikální prostatektomii došlo k recidivě PSA < 4,0 ng/ml.

Běžnou praxí je biopsie prostatického lůžka nebo anastomózy řízená prostřednictvím TRUS. Ta má vyloučit recidivu po radikální retropubické prostatektomii nebo radioterapii. Podle dostupných studií se však rutinní biopsie vezikouretrální anastomózy nedoporučuje, protože má jen 54% míru detekce [29-33]. Diagnostická hodnota biopsie se může zvýšit až na 80 %, pokud je přítomna hmatná léze nebo pokud se zachytí hypoechogenní léze na DRE. Mezi pozitivním nálezem biopsie a koncentrací PSA v séru existuje úzká spojitost [29-33]. Při hodnotě PSA nižší než 0,5 ng/ml mělo pozitivní výsledek 28 % biopsií a při hodnotě PSA vyšší než 2,0 ng/ml mělo pozitivní výsledek 70 % biopsií. V dnešní době není

rutinní anastomotická biopsie indikována, pro užití v klinické praxi stačí hodnota PSA a PSADT. Doba přežití bez recidivy PSA se u recidivy prokázané pomocí biopsie nijak významně neliší od doby přežití při samotné recidivě PSA.

Konsenzus ASTRO doporučuje, aby se v případě zhoršení PSA po radioterapii neprováděla rutinní biopsie prostaty za účelem vyhodnocení recidivy samotného PSA [34]. Biopsie prostaty prokazující lokální recidivu však představuje základ při rozhodování, zda provést záchrannou radikální prostatektomii u pacientů, u nichž se po radioterapii, kdy bylo dosaženo hodnoty PSA nadir, hladina PSA zvyšuje [35-37]. Obecně se doporučuje vyčkat přibližně 18 měsíců po radioterapii a 3 měsíce po kryooperaci nebo HIFU.

15.5 Diagnostická vyšetření u pacientů s recidivou PSA

1. CT-scan pánve a břicha u pacientů s hodnotou PSA < 20 ng/ml nebo hodnotou velocity PSA < 20 ng/ml/rok vykazuje po radikální prostatektomii nízkou senzitivitu a specifitu.
2. Endorektální MRI nebo PET může pomoci detekovat lokální recidivu v případě, že hodnota PSA je vyšší než 1–2,0 ng/ml, není však dosud považována za standardní vyšetření běžně užívané v klinické praxi.
3. Pokud je k dispozici, vykazuje capromab pendetide 60% až 80% diagnostickou výtežnost, nezávisle na hodnotě PSA v séru.
4. Po radioterapii je lokální recidiva detekována prostřednictvím pozitivního výsledku biopsie prováděné \geq 18 měsíců po terapii.

15.6 Léčba recidivy PSA

Otázka načasování a typu léčby recidivující PSA po radikální prostatektomii nebo radioterapii zůstává stále sporná. Po radikální retropubické prostatektomii máme tyto terapeutické možnosti: pozorování, radio terapie prostatického lůžka, (úplná) androgenní blokáda, interinentní androgení deprivace (IAD), kombinace antiandrogenů a inhibitorů 5 α -reduktázy, a dokonce časná chemohormonální terapie. Stejných možností lze využít i při recidivě PSA po radioterapii; u pečlivě vybraných pacientů může být navíc indikována záchranná prostatektomie, kryoterapie a brachyterapie.

15.6.1 Radio terapie při recidivě PSA po radikální prostatektomii

Vzhledem k velkému počtu studií zabývajících se užitím radio terapie při recidivě samotného PSA po radikální retropubické prostatektomii bylo stanoveno několik parametrů předpovídajících výsledný stav. Ty pak mohou být užitečné při rozhodování mezi pozorováním, radio terapií a hormonální terapií.

Jak bylo potvrzeno v mnoha studiích, má hodnota PSA před radio terapií velký význam pro dosažení co nejlepších výsledků léčby. [38-46] Pokud byla hraniční hodnota PSA před radio terapií stanovena \leq 2,5 ng/ml, zaznamenali Wu et al [38] a Schild et al [39] 53% a 76% míru přežití bez onemocnění. Pacienti s hodnotou PSA v séru > 2,5 ng/ml měli míru přežití 8% a 26%. Forman et al [40] zaznamenali u pacientů s recidivou samotného PSA < 2,0 ng/ml 80% míru přežití bez onemocnění a 33% míru přežití u pacientů s PSA > 2,0 ng/ml.

Nuddel et al [41] dokonce zaznamenali 50% míru přežití bez progresu u pacientů, kteří podstoupili radio terapii prostatického lůžka a měli hodnotu PSA < 1,0 ng/ml a 21% míru u pacientů s hodnotou PSA > 1,0 ng/ml. Na základě těchto údajů publikovala ASTRO konsenzus, který v případě hodnoty PSA < 1,5 ng/ml po radikální retropubické prostatektomii doporučuje aplikovat minimální dávku 64 Gy [34].

Tyto údaje týkající se časně záchranné radio terapie byly potvrzeny v nedávno publikované studii [47], která u pacientů s recidivou samotného PSA nebo hmatným lokálně recidivujícím karcinomem, prokázala signifikantní rozdíl v době přežití bez biochemické recidivy po dobu 5 let a v celkové době přežití. Míra doby přežití bez biochemické recidivy byla 69% a míra celkové doby přežití byla 96% u pacientů s recidivou samotného PSA, zatímco ve skupině pacientů s hmatným onemocněním byla míra přežití bez biochemické recidivy 45% a celková doba přežití 78%. Stále však nemáme k dispozici údaje prospektivních randomizovaných studií a studie, které probíhají, postrádají dlouhodobé sledování, takže vliv na dobu přežití není stále znám.

15.6.2 Hormonální terapie

U pacientů s hodnotou PSA > 20 ng/ml před radikální prostatektomií, Gleasonovým skóre \geq 7, rozsáhlými pozitivními

okraji a rozsáhlým extraprostatickým růstem tumoru (pT3b,pTxpN1) může být indikována okamžitá hormonální terapie [42-46]. Vliv časně ADT na dlouhodobé přežití však zatím není znám. V retrospektivní pozorovací multicentrické studii zahrnující 1 352 pacientů, u nichž došlo po radikální prostatektomii k recidivě PSA [48], vedla časná ADT ve srovnání s opožděnou ADT k významnému snížení vzniku klinických metastáz. Nebyl však zaznamenán významný vliv terapie na dlouhodobé přežití. Tato doporučení jsou potvrzena výsledky nedávné studie [50], která prokázala, že u všech pacientů s karcinomem prostaty pT3b nebo pTxpN1 s Gleasonovým skóre 8, u nichž byla prováděna radio terapie z důvodu recidivy PSA po radikální prostatektomii, došlo k relapsu.

Vzhledem k nedostatku prospektivních randomizovaných studií je obtížné vytvořit doporučení pro nejlepší terapeutické řešení recidivy samotného PSA, k níž dochází po radikální prostatektomii nebo radio terapii. Existuje pouze malý počet studií, které analyzují klinický význam časně androgenní deprivace u lokálně pokročilého (MO) a metastazujícího PCA [50,51]. Existuje hypotéza, že pro kategorii pacientů MO s onemocněním pTxN1, kteří podstoupili radikální prostatektomii z důvodu recidivy PSA, by mohla být hormonální terapie prospěšná, zvláště pro ty nemocné, u nichž je velká pravděpodobnost skrytých systémových metastáz. Jsou důkazy, že CAB má u pacientů s minimálním metastazujícím onemocněním benefit v době přežití, takže u pacientů s recidivou PSA by při aplikaci kombinované androgenní deprivace mohlo dojít k podobnému zlepšení doby přežití [52,53]. Při zvažování možných benefitů nemůžeme podceňovat vedlejší účinky tradiční hormonální terapie, jako jsou například návaly horka, ztráta libida, impotence, úbytek svalové hmoty a osteoporóza.

Jak bylo prokázáno v nedávných studiích, samotné podání antiandrogenů by mohlo tyto vedlejší účinky zmírnit. Při léčbě karcinomu prostaty ohraničeného na orgán a lokálně pokročilého jsou sice převládajícími vedlejšími účinky gynekostie a citlivost prsou, ale incidence návalů horka, ztráty libida a impotence byla významně nižší, než bychom při léčbě agonisty LHRH a CAB očekávali [54]. U pacientů užívajících 150 mg bikalutamidu došlo k významnému poklesu rizika objektivní progresu onemocnění

[55]. Antiandrogeny mohou představovat alternativu k jiným druhům androgenní deprivace při léčbě recidivy PSA, zejména u mladých a jinak zdravých mužů.

Méně běžnými způsoby hormonální léčby u recidivy PSA jsou IAD a terapie kombinující orální podávání antiandrogenů a inhibitorů 5 α -reduktázy [56-63]. Neexistují však žádné prospektivní randomizované studie a klinické studie s dostatkem údajů o dlouhodobém účinku, které by opravňovaly běžnou klinickou aplikaci IAD u recidivy samotného PSA, jakkoli je benefit těchto postupů možný. V souhrnu studií zabývajících se léčbou recidivy samotného PSA pomocí IAD [56-60] byly zaznamenány velké rozdíly mezi prahovými hodnotami PSA a hodnotami PSA v době, kdy byla hormonální terapie přerušena. Pouze studie provedená Tunem et al [60], která zahrnovala 150 pacientů, měla takovou metodiku, že bylo možné vyvodit z ní relevantní klinické závěry. IAD byla aplikována po dobu 9 měsíců, kdy hodnota PSA v séru byla vyšší než 3,0 ng/ml a všichni pacienti dosáhli nadiru méně než 0,5 ng/ml. Pokud došlo ke zvýšení PSA na více než 3,0 ng/ml, byla IAD znovu aplikována. Po střední době sledování 48 měsíců a střední době trvání hormonální terapie 26,6 měsíce nedošlo u žádného pacienta k progresi onemocnění do stadia refrakterního na aplikaci hormonů.

V některých studiích byly při léčbě recidivy PSA podávány finasterid a flutamid, jelikož tato 2 agens se doplňují při blokování přeměny testosteronu na DHT v prostatě a stejně tak společně blokují intracytoplazmatický receptor DHT [61-63]. V nejnovější studii [63], zahrnující 73 pacientů, vedla aplikace finasteridu (10 mg/den) a nízké dávky flutamidu (250 mg/den) ke střední hodnotě PSA nadir 1,35 ng/ml během 6 měsíců. Pouze 62 % pacientů však dosáhlo PSA nadir < 0,2 ng/ml. Po střední době sledování 15 měsíců nebyla u žádného pacienta terapie změněna na tradiční hormonální terapii.

Nutné je však další sledování u větší skupiny pacientů a provedení randomizovaných studií III. fáze, které by pracovaly s moderními antiandrogeny, které mají méně vedlejších účinků postihujících funkce jater a zažívání.

15.6.3 Pozorování

Pro pacienty s Gleasonovým skóre ≤ 7 , recidivou PSA později než za 2 roky po

operaci a s PSADT delším než 10 měsíců může být pozorování reálnou možností až do propuknutí klinicky prokazatelného metastazujícího onemocnění. U těchto pacientů je střední doba do vzniku metastáz 8 let a střední doba od vzniku metastáz do úmrtí dalších 5 let.

15.6.4 Řešení relapsu PSA po radikální prostatektomii

- Lokální recidivu lze nejlépe léčit záchrannou radioterapií s dávkou 64–66 Gy, při hodnotě PSA v séru $\leq 1,5$ ng/ml (stupeň doporučení B).
- U pacientů, u nichž očekáváme lokální recidivu a u nichž není možné provádět radioterapii, třeba i proto, že oni sami ji nechtějí podstoupit, máme možnost vyčkávání (stupeň doporučení B).
- Recidivu PSA indikující systémový relaps lze nejlépe léčit pomocí časné ADT, což vede k méně častému výskytu klinických metastáz (stupeň doporučení B).
- V případech indikace hormonální terapie lze užít léčbu LHRH analogy/orchidektomie nebo bikalutamid o dávce 150 mg/den (stupeň doporučení A).

15.7 Management selhání PSA po radioterapii

Grossfeld et al [64] prokázali v nedávno sestaveném přehledu údajů z Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE), opírajících se o 2 336 pacientů s karcinomem prostaty, že u 92 % pacientů, u nichž bylo primární léčbou ozařování, byla při progresi PSA jako sekundární léčba zvolena ADT. Pokud neprovádíme záchrannou terapii, je střední doba mezi biochemickou a klinickou progresí přibližně 3 roky. Terapeutickými možnostmi u těchto pacientů jsou ADT nebo lokální zákroky, například záchranná radikální prostatektomie, kryoterapie a intersticiální radioterapie [65-70]. Záchranná radikální retropubická prostatektomie však vzhledem k související morbiditě, konkrétně inkontinenci, a se zřetelem na možnou lokální recidivu a pravděpodobné zranění rektu, nedosáhla velkého rozšíření. U dobře vybraných pacientů však můžeme pomocí záchranné radikální retropubické prostatektomie dosáhnout dlouhodobého přežití bez onemocnění. Je třeba si uvědomit, že většina studií zabývajících se záchrannou radikální prostatektomií zahrnuje pacienty, kteří byli léčeni v době před objevením screeningu PSA a před zavedením moderních radioterapeutických technik a že lokální recidiva

u nich byla obvykle detekována až v pozdním stadiu. Míra komplikací spojených s tímto zákrokem byla proto poměrně vysoká a až u téměř 65 % pacientů docházelo ke komorbiditám souvisejícím s léčbou. Až 60 % pacientů, u nichž bylo plánována záchranná radikální prostatektomie, muselo podstoupit anteriorní nebo úplnou exenteraci lokálně rozšířeného onemocnění, což bylo spojeno s vysokou mírou lokální recidivy a střední dobou do vzniku progresu pouze 1,3 roku [45-48].

Současné studie analyzující nálezy pacientů, kteří byli operováni v průběhu posledních 10 let, uvádějí u záchranné radikální prostatektomie daleko optimističtější výsledky. Ve studii publikované Gheilerem et al [70] podstoupilo záchrannou radikální prostatektomií 40 pacientů se střední hodnotou PSA 14 ng/ml. U pacientů s hodnotou PSA < 10 ng/ml zaznamenali 68 % míru přežití specifickou pro onemocnění po dobu 3let a u pacientů s hodnotou > 10 ng/ml 26 % míru přežití. Ve studii publikované Garzotem a Wajsmannem [69] podstoupilo 24 pacientů radikální cystoprostatektomii nebo radikální prostatektomii s neoadjuvantní ADT. Neoadjuvantní ADT byla spojena s nižší mírou výskytu pozitivních chirurgických okrajů (21 %). U pacientů, u nichž androgenní deprivace selhala, činil výskyt pozitivních chirurgických okrajů 80 %. Autoři prokázali, že přežití specifické pro onemocnění úzce souviselo se stavem chirurgických okrajů. Při střední době sledování po dobu 5 let byla míra doby přežití specifického pro onemocnění 95 % u pacientů s negativními chirurgickými okraji a 44 % u pacientů s pozitivními lymfatickými uzlinami. Vaidya a Soloway [71] prokázali 36 měsíců po záchranné radikální prostatektomii nízkou míru komplikací, dobrou kontinenci a pouze 1 případ biochemické recidivy. Stephenson et al [72] dosáhli ve studii 100 pacientů podstupujících radikální záchrannou prostatektomii, spojenou s nízkou mírou peroperačních komplikací, podobných výsledků. Došlo ke zlepšení doby přežití bez progresu po dobu 5 let a výsledky jsou u srovnatelného stadia onemocnění podobné výsledkům dosaženým při standardní radikální prostatektomii. V současných studiích se míra přežití specifická pro onemocnění po dobu 10 let pohybuje v rozmezí 70 % až 75 % a míra celkové doby přežití v rozmezí 60 % až 66 %. V nejnovější studii bylo zjištěno, že prognostickým faktorem příznivým pro dobu přežití bez onemocnění (70–80 % ve

srovnání s 40-60 % u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty) jsou ohraničenost onemocnění na orgán, negativní chirurgické okraje a absence postižení semenných váčků a/nebo lymfatických uzlin.

Obecně lze říci, že záchranná radikální retropubická prostatektomie by měla být zvažována pouze u pacientů s nízkou komorbiditou, očekávanou dobou života alespoň 10 let, karcinomem prostaty ohraničeným na orgán $\leq T2$, Gleasonovým skóre < 7 a předoperační hodnotou PSA < 10 ng/ml. U ostatních pacientů není snadné určit přesné stadium po radioterapii, což zvyšuje nejenom riziko exentečních zákroků, ale také riziko souvisejících komplikací a poklesu míry dlouhodobého přežití specifického pro onemocnění.

15.7.1 Záchranná kryochirurgická ablace prostaty (CSAP) při selhání radioterapie

Záchranná kryooperace se doporučuje jako alternativa k záchranné prostatektomii s potenciálním benefitem nižší morbiditoy a stejné účinnosti. Tímto postupem se zabývá velmi malý počet studií a výsledky nejsou nijak povzbudivé. Pfisters et al [73] studovali 150 pacientů, kteří podstoupili CSAP z důvodu recidivy PSA po radioterapii ($n = 110$) nebo prodělali jinou rozsáhlou léčbu ($n = 40$). Po uplynutí střední doby sledování 13,5 měsíce došlo u 58 % pacientů k biochemickému selhání a pouze u 31 % byla zjištěna nedetekovatelná hodnota PSA v séru. Komplikace spojené se záchrannou CSAP jsou závažné a vyskytly se prakticky u všech pacientů. Hlavními komplikacemi byly: močová inkontinence (73 %), symptomy obstrukce (67 %), impotence (72 %) a závažná bolest v perineu (8 %). Po ročním sledování došlo u většiny pacientů k vymizení inkontinence; signifikantní inkontinence přetrvávala u 22 % pacientů (53 %). Podle studie nedávno publikované Cespedem et al [74] je riziko močové inkontinence 12 měsíců po CSAP 28 % a riziko impotence 90 %. 8 % až 40 % pacientů si stěžovalo na přetrvávající bolest v rektu a u dalších 4 % mužů byly komplikace spojené s léčbou řešeny operativně.

15.7.2 Záchranná brachyterapie při selhání radioterapie

Zkušenosti se záchrannou brachyterapií po selhání radioterapie jsou velmi omezené a k dispozici je pouze jediná studie, která pracuje s reprezentativním počtem pacientů a má střední dobu sledování 64 měsíců [75-78].

15.8 Guidelines pro terapii druhé volby po kurativní léčbě

1. Předpokládané lokální selhání po radikální prostatektomii	Kandidáty pro záchrannou radioterapii mohou být pouze pacienti s předpokládaným lokálním selháním. Pacientům by měla být aplikována dávka minimálně 64 Gy, pokud možno před tím, než PSA dosáhne hodnoty 1,5 ng/ml; u ostatních pacientů je lepší zvolit WW pozorné vyčkávání (aktivní sledování) a později přejít k hormonální terapii (stupeň doporučení B)
2. Předpokládané lokální selhání po radioterapii	Vybraní pacienti mohou být kandidáty pro záchrannou radikální prostatektomii, ale měli být informováni o poměrně vysokém riziku komplikací; u ostatních pacientů je lepší zvolit WW pozorné vyčkávání (aktivní sledování) a později přejít na hormonální terapii (stupeň doporučení C)
3. Předpokládané distální +/- lokální selhání	Existují údaje, že hormonální terapie může mít benefit při oddalování progresu a v době přežití ve srovnání s odloženou terapií; výsledky jsou však sporné; lokální terapie se nedoporučuje, výjimkou je paliativní léčba (stupeň doporučení B)

Grado et al [77] provedli u 49 pacientů transperineální brachyterapii, navádnou prostřednictvím TRUS, a zaznamenali 48% míru přežití bez recidivy po dobu 3 let a 43% míru přežití bez recidivy po dobu 5 let. Beyer et al [78] zaznamenali přežití bez biochemické recidivy po dobu 5 let u 34-53 % pacientů a lokální kontroly karcinomu bylo dosaženo u 98 % pacientů. Míra komplikací však byla poměrně vysoká, 27 % pacientů bylo inkontinentních, 14 % vyžadovalo paliativní TURP kvůli akutní močové retenci a u dalších 4 % a 2 % se vyskytly rektální vředy a permanentní kolostomie.

15.7.3 Pozorování

U pacientů se známky pouze lokální recidivy (pacienti s nízkým rizikem pozdní recidivy a pomalým růstem PSA) a u pacientů, kteří nepreferují sekundární kurativní léčbu, je nejlepší volbou pouhé pozorování. V retrospektivní analýze hormonální terapie vs. pozorné vyčkávání u 248 mužů, u nichž došlo k recidivě PSA po radioterapii, nebyl prokázán žádný benefit hormonální terapie u podskupiny mužů s hodnotou PSADT po radioterapii ≥ 12 měsíců. U pacientů léčených hormonálně byla míra přežití po dobu 5 let bez vzniku metastáz 88 % vs 92 % u pacientů kteří byli vedeni v režimu WW ($p = 0,74$) [79].

15.7.4 Řešení relapsu PSA po radioterapii

- U pečlivě vybraných pacientů lze lokální recidivu řešit záchrannou radikální prostatektomii (stupeň doporučení C).

- U pacientů, u nichž není možné přistoupit k operaci, jsou alternativními experimentálními metodami CSAP a intersticiální brachyterapie (stupeň doporučení C).
- U pacientů s předpokládanou systémovou recidivou je jednou z možností ADT (stupeň doporučení B).

15.9 Literatura

1. Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, Henning JM, Schonfeld W, Warolin K, Carroll PR. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the caPSURE database. *J Urol* 1998; 160: 1398-1404. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9751363&dopt=Abstract
2. Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC, Wasson JH, Barry MJ, Wennberg JE. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 166-173. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8632490&dopt=Abstract
3. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao GL, Roman A, Wasson JH, Wennberg JE. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare Experience: 1988-1990 (updated June 1993). *Urology* 1993; 42: 622-629. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8256394&dopt=Abstract
4. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemen JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994; 43: 649-659. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7513108&dopt=Abstract
5. Bott SRJ. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 211-216. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15278094

6. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-1597.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10235151&dopt=Abstract
7. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162: 293-306.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10411025&dopt=Abstract
8. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 1632-1642.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10799151&dopt=Abstract
9. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001; 65: 1146-1151.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11257657
10. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-1041.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9169810&dopt=Abstract
11. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994; 152: 1358-1368.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523702&dopt=Abstract
12. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1821-1825.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523728&dopt=Abstract
13. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989; 141: 873-879.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2467013&dopt=Abstract
14. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-1043.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9169810
15. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. J Clin Oncol* 1999; 17: 1155-1163.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10561174
16. Taylor JM, Griffith KA, Sandler HM. Definitions of biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1212-1219.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11483331
17. Perez CA, Michalski JM, Lockett MA. Chemical disease-free survival in localized carcinoma of prostate treated with external beam irradiation: comparison of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus or 1 ng/mL as endpoint. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1287-1296.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11286836
18. Öbek C, Neulander E, Sadek S, Soloway MS. Is there a role for digital rectal examination in the follow up of patients after radical prostatectomy. *J Urol* 1999; 162: 762-764.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10458361
19. Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, Banerjee M, Pontes JE, Wood DP Jr. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 1387-1391.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9751361&dopt=Abstract
20. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, Pak N, Lance RS, Thrasher B, Foley JP, Riffenburgh RH, Moul JW. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003; 61: 607-611.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12639656
21. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int* 2004; 94: 299-302.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15291855
22. Johnstone PAS, Tarman GJ, Riffenburgh R. Yield of imaging and scintigraphy assessing biochemical failure in prostate cancer patients. *Urol Oncol* 1997; 3: 108-114.
23. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, Hricak H. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004; 231: 279-385.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15064390
24. Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, Gschwend JE, Hautmann RE, Reske SN. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 1380-1384.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12271422
25. Hinkle GH, Burgers JK, Neal CE, Texter JH, Kahn D, Williams RD, Maguire R, Rogers B, Olsen JO, Badalament RA. Multicentre radioimmuno-scintigraphic evaluation of patients with prostate carcinoma using indium-111 capromab pendetide. *Cancer* 1998; 83: 739-747.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9708939
26. Levesque PE, Nieh PT, Zinman LN, Seldin DW, Libertino JA. Radiolabelled monoclonal antibody indium 111-labeled CYT-356 localizes extraprostatic recurrent carcinoma after prostatectomy. *Urology* 1998; 51: 978-984.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9609636&dopt=Abstract
27. Kahn D, Williams RD, Manyak MJ, Haseman MK, Seldin DW, Libertino JA, Maguire RT. 111Indium capromab pendetide in the evaluation of patients with residual or recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. The ProstScint Study Group. *J Urol* 1998; 159: 2041-2046, discussion 2046-2047.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9598514&dopt=Abstract
28. Raj GV, Partin AW, Polascik TJ. Clinical utility of Indium 111-capromab pendetide immunoscintigraphy in the detection of early, recurrent prostate carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002; 94: 987-996.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11920467
29. Foster LS, Jajodia P, Fournier G Jr, Shinohara K, Carroll P, Narayan P. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *J Urol* 1995; 149: 1024-1028.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7683341&dopt=Abstract
30. Fowler JE Jr, Brooks J, Pandey P, Seaver LE. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1995; 153: 1011-1004.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7531783
31. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, Carroll PR. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 1996; 47: 225-231.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8607239&dopt=Abstract
32. Koppie TM, Grossfeld GD, Nudell DM, Weinberg VK, Carroll PR. Is anastomotic biopsy necessary prior to radiotherapy after radical prostatectomy? *J Urol* 2001; 166: 111-115.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11435834&dopt=Abstract
33. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Montorsi F, Da Pozzo L, Guazzoni G, Freschi M, Rigatti P. Multiple velico-urethral biopsies following radical prostatectomy: the predictive roles of TRUS, DRE, PSA and pathological stage. *Eur Urol* 2003; 44: 407-414.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14499673
34. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. J Clin Oncol* 1999; 17: 1155.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10561174&dopt=Abstract
35. Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000; 164: 1998-2001.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11061900&dopt=Abstract

36. Shekarriz B, Upadhyay J, Pontes JE. Salvage radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 545-553. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11590813
37. Eastham JA, DiBlasio CJ, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy for recurrence of prostate cancer radiation therapy. *Curr Urol Rep* 2003; 4: 211-215. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12756084
38. Wu JJ, King SC, Montana GS, McKinstry CA, Anscher MS. The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 317-323. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7538500
39. Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, Halyard MY, Swanson SK, Novicki DE, Ferrigni RG. The use of radiotherapy or patients with isolated elevation of prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1996; 156: 1725-1729. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8863580&dopt=Abstract
40. Forman JD, Meetze K, Pontes E, Wood DP Jr, Shamsa F, Rana T, Porter AT. Therapeutic irradiation for patients with an elevated postprostatectomy prostate specific antigen level. *J Urol* 1997; 158: 1436-1439, discussion 1439-1440. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9302138&dopt=Abstract
41. Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, Roach M 3rd, Carroll PR. Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999; 54: 1049-1057. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10604707&dopt=Abstract
42. Carroll P. Rising PSA after a radical treatment. *Eur Urol* 2001; 40(Suppl 2): 9-16. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11684859&dopt=Abstract
43. Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL, Walsh PC. Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 159: 173-177, discussion 177-178. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9400465&dopt=Abstract
44. Haab F, Meulemans A, Boccon-Gibbod L, Dauge MC, Delmas V, Hennequin C, Benbunan D, Boccon-Gibbod L. Effect of radiation therapy after radical prostatectomy on serum prostate-specific antigen measured by an ultrasensitive assay. *Urology* 1995; 45: 1022-1027. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7539559&dopt=Abstract
45. Egawa S, Matsumoto K, Suyama K, Soh S, Kuwano S, Iwamura M. Limited suppression of prostate specific antigen after salvage radiotherapy for its isolated elevation after radical prostatectomy. *Urology* 1999; 53: 148-155. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9886604
46. Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, Brabbins DS, Stromberg JS, Gonzalez JA, Martinez AA. Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 111-117. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10414736&dopt=Abstract
47. MacDonald OK, Schild SE, Vora S, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki V, Swanson SK, Wong WW. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or local palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology* 2004; 64: 760-764. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15491716
48. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling CL, Donahue T, Kusuda L, Sexton W, O'Reilly K, Hernandez J, Chung A, Soderdahl D. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 1141-1147. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14767288
49. Heidenreich A. Multimodality treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2004; (Suppl 3): 51-57.
50. The MRC Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the MRC trial. *Br J Urol* 1997; 79: 235-246. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9052476&dopt=Abstract
51. Messing E, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *New Engl J Med* 1999; 341: 1781-1788. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10588962&dopt=Abstract
52. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *New Engl J Med* 1989; 321: 419-424. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2503724&dopt=Abstract
53. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, Whelan P, de Moura JL, Newling D, Bono A, Sylvester R. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and EORTC Data Cancer. *Eur Urol* 1998; 33: 144-151. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9519355&dopt=Abstract
54. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, Delaere KP, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Hetherington J, Pina F, Heynes CF, Borchers TM, Morris T, Stone A. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001; 58: 146-151. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11489683&dopt=Abstract
55. Wirth M. Delaying/reducing the risk of clinical tumour progression after primary curative procedures. *Eur Urol* 2001; 40(Suppl 2): 17-23. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11684860&dopt=Abstract
56. Goldenberg SL, Gleave ME, Taylor D, Bruchoovsky N. Clinical experience with intermittent androgen suppression in prostate cancer: minimum of 3 years' follow-up. *Mol Urol* 1999; 3: 287-292. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10851335&dopt=Abstract
57. Higano CS, Ellis W, Russell K, Lange PH. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996; 48: 800-804. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8911533&dopt=Abstract
58. Tunn UW. Intermittent endocrine therapy of prostate cancer. *Eur Urol* 1996; 30 (Suppl 1): 22-25, discussion 38-39. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8977986&dopt=Abstract
59. Grossfeld GD, Small EJ, Carroll PR. Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer: initial experience. *Urology* 1998; 51: 137-144. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9457309&dopt=Abstract
60. Tunn U, Eckhart O, Kienle E, Hillger H. Intermittent androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy - first results of a randomized prospective phase III clinical trial (AUO study AP06/95). *Eur Urol* 2003; 1: 24.
61. Ziada AM, Crawford ED. Advanced prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999; 2: 21-26. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12496853&dopt=Abstract
62. Harding P, Moul JW, McLeod DG. Combination flutamide and finasteride in PSA-only recurrence after prior local prostate cancer therapy. *J Urol* 1998; 159(Suppl): 130.
63. Lisle T, Makenzie S, Ziada AM, Harding P, Rosenblum M, Stenner J, Moul JW, Crawford ED. Androgen deprivation therapy using finasteride and low-dose flutamide to treat PSA failure following therapy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1999; 161(Suppl): 299.
64. Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol* 2002; 168: 530-535. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12131303
65. Ahlering TE, Lieskovsky G, Skinner DG. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic carcinoma. *J Urol* 1992; 147: 900-902. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1538492&dopt=Abstract
66. Zincke H. Radical prostatectomy and exenterative procedures for local failure after radiotherapy with curative intent: comparison of outcomes. *J Urol* 1992; 147: 894-899. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1538491&dopt=Abstract
67. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer. *J Urol* 1995; 154: 1103-1109. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7543608&dopt=Abstract
68. Rogers E, Ohori M, Kassabian S, Wheeler TM, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 153: 104-110.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7526002&dopt=Abstract

69. Garzotto M, Wajzman Z. Androgen deprivation with salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: result of a 5-year follow-up. *J Urol* 1998; 59: 950-954, discussion 954-955.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9474190&dopt=Abstract

70. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, Grignon D, Cher ML, Sakr W, Pontes JE, Wood DP Jr. Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. *Urology* 1998; 51: 789-795.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9610593&dopt=Abstract

71. Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000; 164: 1998-2001.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11061900&dopt=Abstract

72. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004; 172 :2239-2243.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15538239

73. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CPM, Pettaway CA, Babaian RJ. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 1997; 157: 921-925.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9072600

74. Cespedes RD, Pisters LL, von Eschenbach AC, McGuire EJ. Long-term follow-up of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. *J Urol* 1997; 157: 237-240.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8976261&dopt=Abstract

75. Wallner KE, Nori D, Morse MJ, Sogani PC, Whitmore WF, Fuks Z. Iodine reimplantation for locally progressive prostatic carcinoma. *J Urol* 1990; 144: 704-706.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2388332&dopt=Abstract

76. Parker CC, Dearnaley DP. The management of PSA failure after radical radiotherapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1998; 49: 103-110.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10052875&dopt=Abstract

77. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Grado MM, Swandon GP, Larson TR, Wilkes MM, Navickis RJ. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999; 53: 2-10.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9886580&dopt=Abstract

78. Beyer DC. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 880-883.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10565751

79. Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer* 2003; 97: 1127-1133.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12569615

16. KARCINOM PROSTATY REFRAKTERNÍ NA HORMONÁLNÍ LÉČBU (HRPC)

16.1 Úvod

Karcinom prostaty je heterogenní onemocnění a my stále ještě zcela nechápeme mechanismus androgenní nezávislosti [1-5]. Androgenní ablace poskytuje selektivní výhodu buňkám nezávislým na androgenech. Tyto buňky rostou a nakonec zabírají většinu tumoru. Alterace normální androgenní závislosti hraje možná hlavní roli při patogenezi karcinomu prostaty nezávislého na androgenech. Androgenní nezávislost se může přenášet pomocí mutací na genu androgenního receptoru, který mění expresi androgenního receptoru nebo jeho citlivost na androgeny [3-5]. Fakt, že mutace androgenního receptoru se nacházejí pouze v subpopulaci buněk v tumoru, nasvědčuje tomu, že je nepravděpodobné, aby samy tyto změny byly plně zodpovědné za stav androgenní nezávislosti [6].

Mnoho studií se soustředilo na deregulaci apoptózy při vzniku onemocnění nezávislého na androgenech. Při progresi karcinomu prostaty sledujeme větší expresi bcl-2; mechanismus, kterým bcl-2 vyvolává apoptózu, může zahrnovat regulaci integrity mikrotubulů [7-9].

Fakt, že většina chemoterapeutik účinných při léčbě HRPC funguje na základě inhibice tvorby mikrotubulů, napovídá, že tyto nálezy mohou být klinicky relevantní.

Mutace tumor supresorového genu p53 je častější u karcinomu prostaty nezávislého na androgenech. Bylo prokázáno, že prostřednictvím nadměrné exprese bcl-2 a p53 ve vzorcích z prostatektomie můžeme předvídat agresivnější průběh onemocnění [10-12].

Peptidové růstové faktory mohou hrát při progresi karcinomu prostaty významnou roli. Epidermální růstový faktor je silným mitogenem buněk stromatu a epitelu prostaty. Je vylučován lokálně ve velkém množství a účinkuje jako parakrinní stimulant. U tumoru nezávislého na androgenech může mít autokrinní stimulace velký význam, neboť v součinnosti epidermálním růstovým faktorem může způsobit nekontrolovaný růst [13].

16.2 Definice HRPC

Karcinom prostaty refrakterní na hormonální léčbu je velmi rozmanité onemocnění, zahrnující různé skupiny pacientů se signifikantně odlišnou dobou přežití (tab. 13). Pro popis karcinomů recidivujících po počáteční hormonální ablaci se užívají různé názvy, například HRPC, karcinom nezávislý na androgenech nebo na hormonech nezávislý karcinom [1].

Přesná definice rekurentního nebo recidivujícího karcinomu prostaty je stále sporná. Různé skupiny publikovaly praktická doporučení, kterých bychom se měli při diagnostikování HRPC držet [14-16]. Od HRPC je třeba odlišovat karcinom prostaty nezávislý na androgenech, ale citlivý na hormony. Zatímco karcinom citlivý na hormony stále odpovídá na sekundární hormonální manipulaci, jako je například ukončení aplikace antiandrogenů, estrogenerů a kortikosteroidů, HRPC vůči všem hormonálním opatřením rezistentní [17,18].

Tab. 13. Odhadovaná střední doba přežití u pacientů s HRPC v různých klinických stadiích.

Charakteristika pacienta	Odhadovaná střední doba přežití
Asymptomatický PSA ↑	
Žádný výskyt metastáz	18–20 měsíců
Minimální výskyt metastáz	14 měsíců
Rozsáhlé metastázy	9–12 měsíců
Symptomatický PSA ↑	
Minimální výskyt metastáz	9 měsíců
Rozsáhlé metastázy	6–8 měsíců

Definice HRPC:

1. Kastrační hodnota testosteronu v séru.
2. 3 po sobě se vyskytující zvýšení PSA po 2 týdnech, vedoucí ke dvěma 50% zvýšením nad hodnotu nadiru.
3. Ukončení aplikace antiandrogenů alespoň po dobu 4 týdnů. *
4. Progrese PSA navzdory sekundární hormonální manipulaci. *
5. Progrese kostních lézí nebo lézí v měkké tkáni.

* Pro splnění kritérií HRPC je nutné ukončit aplikaci antiandrogenů nebo sekundární hormonální manipulaci.

16.3 Hodnocení výsledku léčby androgen-independentního karcinomu prostaty

Výsledek terapie by měl být hodnocen dle guidelines pro hodnocení odezvy na léčbu tuhých tumorů. Nedávno je publikovala skupina RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) [19]. 80–90 % pacientů však nemá onemocnění, které by bylo měřitelné 2dimenzionálně. Pacienti s karcinomem postihujícím primárně měkkou tkáň mají jinou prognózu než pacienti s kostními metastázami. Osteoblastické metastázy je obtížné přesně kvantifikovat. Co se týče metodologie měření odezvy na léčbu, nebylo dosaženo konsenzu [20-25]. Určení příčiny smrti je u pacientů s karcinomem prostaty často nespolehlivé; míra celkové doby přežití je významnějším kritériem než míra přežití specifického pro karcinom [24].

Mnoho studií probíhajících v současné době užívá jako marker pro odezvu na léčbu hodnotu PSA, přestože neexistuje žádný obecný konsenzus pro míru a trvání poklesu hladiny PSA. V tomto kontextu má PSA význam jako pomocný ukazatel při screeningu, kdy umožňuje změřit účinnost nových agens. Co se týče role PSA jako markeru odezvy na léčbu, existují důkazy, že dochází ke kolísání hodnoty PSA, což ukazuje na přechodný vliv medikamentů na tvorbu PSA. Klíčem k přesné interpretaci hodnoty PSA je porozumění, jak medikament ovlivňuje jeho expresi, kterou je třeba hodnotit spolu s ostatními klinickými údaji. [25-32]

Nehledě na tato fakta bylo prokázáno, že $\geq 50\%$ pokles hodnoty PSA vzhledem k hodnotě před léčbou, která následovala po prodělané terapii, souvisí s významným benefitem v době přežití [26,33]. Kelly et al [26] zaznamenali statisticky význam-

ný benefit v době přežití u 110 pacientů, u nichž došlo k $\geq 50\%$ poklesu hodnoty PSA (8,6 měsíce vs > 25 měsíců). Pacienti, u kterých k poklesu nedošlo, takový benefit nezaznamenali. Podobně prokázali Smith et al [33] zlepšení doby přežití v případě, že $\geq 50\%$ pokles PSA byl udržen po dobu alespoň 8 týdnů, což vedlo ke střední době přežití 91 týdnů ve srovnání s pouhými 38 týdny u pacientů, u nichž k poklesu hodnoty PSA nedošlo. Stojíme na počátku bádání o vlivu molekulárních markerů. V jedné studii byla zaznamenána souvislost mezi pozitivními nálezy zjištěnými pomocí transkriptivní polymerázové řetězové reakce (RT-PCR) a kratší dobou přežití [34], tyto údaje je však třeba potvrdit v dalších studiích, teprve potom se mohou formulovat doporučení pro jejich klinické užití.

U pacientů se symptomatickými lézemi lze jako parametry pro hodnocení paliativní terapeutické odezvy použít také zmírnění bolesti nebo úplnou úlevu od bolesti [35].

Čím dál více vědců užití subjektivních cílových kritérií doporučuje. Jelikož u HRPC nebyl v podskupině zaznamenán výraznější benefit v době přežití, úspěšnost léčby bude nejspíš spoléhat na přehodnocení kritérií terapie [15,24,36]. Dnes by se měl výzkum řídit jasně stanovenými cílovými kritérii v dostatečně silných studiích, aby mohly být vyřešeny sporné otázky, aby byl zaznamenán každý parametr odezvy na léčbu samostatně (raději než úplná nebo částečná odezva).

V takové studii bychom mohli používat hodnotu PSA jako marker odezvy pouze ve spojení s dalšími klinickými parametry odezvy na léčbu a mohli bychom zvážit cílová kritéria QoL u symptomatických pacientů.

16.4 Doporučení pro hodnocení terapeutické odezvy

- $\geq 50\%$ pokles PSA, který trvá alespoň 8 týdnů, je spojen s výrazně lepším výsledkem než pokles PSA $< 50\%$ (úroveň důkazu 1a).
- U pacientů s HRPC s metastázami mimo skelet by se mělo hodnocení řídit kritérii RECIST (úroveň důkazu 1b).
- U pacientů s pokročilým symptomatickým metastazujícím HRPC lze terapeutickou odezvu nejlépe hodnotit podle zlepšení symptomů (úroveň důkazu 1b).

16.5 Androgenní deprivace u androgen-independentního karcinomu prostaty

U androgen-independentního karcinomu prostaty dochází navzdory kastraci k progresi onemocnění. Proto musíme nejprve dokumentovat kastrační hodnotu testosteronu. Hladina testosteronu v séru < 20 až 50 ng/ml by měla být zaznamenána při prvním selhání hormonální léčby [15,37]. Celkový účinek kontinuální testikulární androgenní suprese je u HRPC opravdu minimální. Doporučení pro pokračování v androgenní deprivaci analogy LHRH navzdory progresi PSA vychází z údajů Manniho et al [38], kteří prokázali významně nižší míru přežití u pacientů,

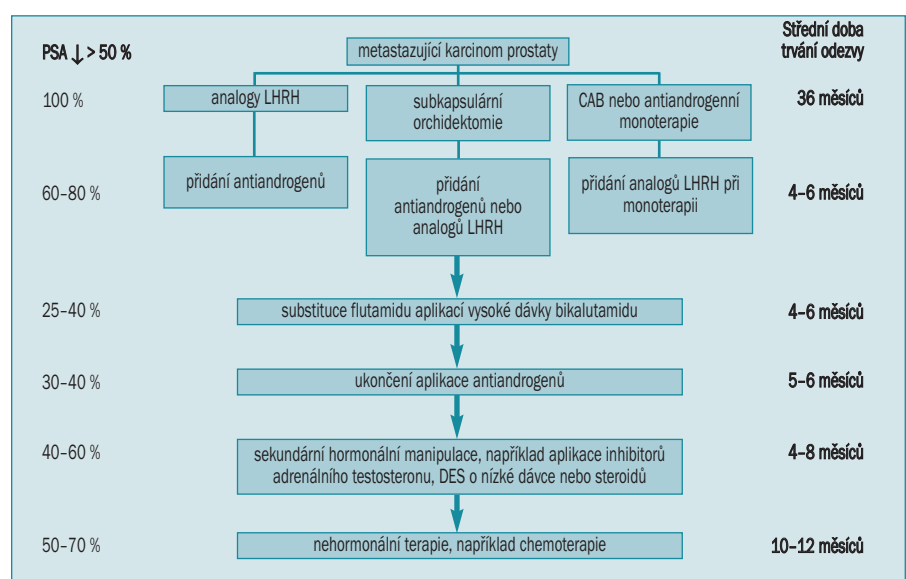


Schéma. Harmonogram potenciálních terapeutických možností při progresi PSA, k níž dochází po úvodní léčbě.

u kterých se nepokračovalo v androgenní blokádě. 2 nedávno publikované studie jsou však v rozporu s těmito výsledky; prokázaly totiž jen nepatrný benefit v době přežití u pacientů, jimž byly během terapie 2. a 3. volby nadále podávány analogy LHRH [39,40]. Prospektivní údaje nemáme, a tak se zdá rozumné u těchto pacientů v androgenní supresi pokračovat: benefit terapie je sice nepatrný, ale zato je tato terapie téměř bez rizika.

16.6 Sekundární hormonální terapie

Pro pacienty, u nichž dojde po androgenní deprivaci k progresi onemocnění, jsou k dispozici různé terapeutické možnosti: vysazení antiandrogenů, přidání antiandrogenů, použití estrogenů, adrenolytické agens a nové postupy [41]. Terapeutický algoritmus zobrazený ve schématu uvádí přehled různých terapeutických možností a odezvu, kterou můžeme očekávat.

16.7 Syndrom vysazení antiandrogenů

Kelly a Scher [42] zaznamenali v roce 1993 klinickou odezvu a odezvu PSA u mužů, u nichž byla po vzniku progresivního onemocnění ukončena aplikace flutamidu. Syndrom vysazení antiandrogenů je významným objevem, objasňuje biologickou povahu androgenní závislosti, pomáhá při interpretaci klinických studií a při léčbě pacientů [42-46]. Přibližně u 1/3 pacientů se odezva na vysazení antiandrogenů dostaví, což se projeví $\geq 50\%$ poklesem PSA se střední dobou trvání odezvy přibližně 4 měsíce (tab. 14). Odezva na vysazení antiandrogenů byla zaznamenána také po aplikaci bikalutamidu a megestrolu acetátu [47-53]. Dostupnost a lepší profil toxicity sekundární hormonální terapie umožňuje klinickým lékařům zvážit užití těchto agens u zvětšující se skupiny asymptomatických pacientů, u nichž je obtížné zdůvodnit nasazení chemoterapie, ale kteří vzhledem ke zvyšující se hodnotě PSA v séru potřebují léčbu mimo klinickou studii. U asymptomatických pacientů zůstává možností volby pozorování.

16.8 Možnosti léčby po úvodní hormonální terapii

Nepočítáme-li pacienty s nekastrační hladinou testosteronu, je velmi obtížné předpovědět, u které skupiny pacientů bude reakce na sekundární hormonální terapii nejpravděpodobnější [46]. Bikalutamid je nesteroidní antiandrogen, který reaguje způsobem odpovídajícím dávce,

Tab. 14. Frekvence a trvání odezvy PSA po vysazení antiandrogenů.

antiandrogen	N	> 50% PSA	doba trvání (měsíce)
flutamid	57	16 (28 %)	4,0
flutamid	82	12 (15 %)	3,5
flutamid	39	11 (28 %)	3,7
flutamid	21	7 (33 %)	3,7
bikalutamid	17	5 (29 %)	5,0

což znamená, že 200 mg bikalutamidu normalizuje u pacientů s karcinomem prostaty nezávislým na androgenech hladinu PSA účinněji, než 50 mg bikalutamidu [54]. Přidání antiandrogenů, jako například bikalutamidu nebo flutamidu, ke gonadální supresi v době selhání PSA vede k poklesu PSA pouze u malého počtu pacientů [55-57].

Přibližně 10 % androgenů cirkulujících v lidském těle vylučují nadledvinky. U androgenně nezávislého onemocnění si musí některé buňky tumoru udržet senzitivitu na androgeny, neboť další pokles hladiny cirkulujícího androgenů způsobený bilaterální adrenalektomií nebo medikamenty, které zpomalují adrenální steroidogenezi, může vyvolat klinickou odezvu. Na tomto mechanismu je založen účinek aminoglutetimidu, ketokonazolu a kortikosteroidů [58-62], jejichž aplikace vede u přibližně 25 % pacientů léčených po dobu alespoň 4 měsíců k odezvě PSA. Aplikace ketokonazolu a vysazení antiandrogenů vede k výraznému zvýšení odezvy PSA (32 % vs 11 %) a prodlužuje čas do progresu PSA (8,6 vs 5,9 měsíců) ve srovnání se pouhým vysazením antiandrogenů [62]. Bylo to prokázáno v nedávno provedené prospektivní, randomizované studii III. fáze. Jednalo se tu o 260 pacientů s karcinomem prostaty nezávislým na androgenech.

Karcinom prostaty vede za normálních okolností k expresi estrogenních receptorů, které jsou u pokusného zvířete po androgenní ablaci upregulovány. In vitro mohou estrogény aktivovat mutantní androgenní receptory, které byly izolovány u karcinomu prostaty nezávislém na androgenech. Bylo zjištěno, že antiestrogény v prostatě projevují měřitelnou odezvu jen v 0–10 %. [63]. Bylo také zjištěno, že aplikace estrogenů o vysoké dávce objektivně vyvolává záchrannou odezvu. Tento mechanismus je zřejmě uváděn do chodu mitotickým potlačením přímého cytotoxického účinku na buňky, nejspíše

pomocí apoptózy [64,65]. V nedávne době byla aplikace DES hodnocena ve 2 studiích [66,67] zahrnujících 21 a 32 pacientů. Pozitivní odezvy PSA bylo dosaženo ve 43 % a 80 % případů, odhadovaná doba přežití byla po 2 letech 63 %. U 31 % pacientů se však vytvořila hluboká žilní trombóza a 7 % pacientů prodělalo infarkt myokardu, a to dokonce i při nižších dávkách. V další prospektivní randomizované studii II. fáze byl na skupině 90 pacientů, u nichž došlo po počáteční androgenní deprivaci k progresi PSA, testován klinický účinek rostlinného doplňku PC-SPES a DES [68]. U 40 % pacientů užívajících PC-SPES a 24 % pacientů užívajících DES byl zaznamenán $\geq 50\%$ pokles PSA. Střední doba do nástupu progresu byla při aplikaci PC-SPES 5,5 měsíce a 2,9 měsíce při aplikaci DES; rozdíl není statisticky významný.

16.9 Nehormonální terapie (cytotoxické agens)

Podle výsledků prospektivní randomizované klinické studie III. fáze je pro řešení HRP s metastazujícím onemocněním k dispozici několik vyzkoušených chemoterapeutických možností (tab. 15). Ve 2 nedávno provedených studiích III. fáze bylo při chemoterapii založené na docetaxelu prokázáno výrazné zlepšení střední doby přežití, a to přibližně o 2 měsíce ve srovnání s pacienty, kterým byly podávány mitoxantron a prednizon v kombinaci [69,70]. Ve studii TAX 327 [70] bylo 1 006 pacientů randomizováno k aplikaci 12 mg/m² mitoxantronu každé 3 týdny, 75 mg/m² docetaxelu každé 3 týdny nebo 30 mg/m² docetaxelu každý týden po 5 ze 6 týdnů.

Střední doba přežití byla 16,5 měsíce ve skupině užívající mitoxantron a 18,9 (p < 0,001) měsíce ve skupině užívající 75 mg/m² docetaxelu každé 3 týdny a 17,4 měsíce ve skupině užívající 30 mg/m² docetaxelu každý týden po 5 ze 6 týdnů.

Tab. 15. Míra odezvy PSA, střední doba do vzniku progresu a zmírnění bolesti ve velké prospektivní randomizované studii III. fáze dokumentující klinický výsledek chemoterapie u pacientů s HRPC.

Studie	n	PSA \geq 50%	bolestivost	doba přežití	TTP
Tax 327					
mitoxantron		32 %	22 %	16,5 měsíců	-
docetaxel, 75 mg/m ²		45 % ¹	35 % ³	18,9 měsíců ¹	-
docetaxel, 30 mg/m ²		48 % ¹	31 %	17,4 měsíců	
SWOG 99-16					
mitoxantron	336	50 % ¹		17,5 měsíců ²	6,3 měsíců ¹
docetaxel/EMP	338	27 %	-	15,6 měsíců	3,2 měsíců
CALGB 9182					
hydrokortizon	123	38 % ⁴	-	12,3 měsíců	2,3 měsíců
mitoxantron/HC	119	22 %	-	12,6 měsíců	3,7 měsíců ⁴
Tannock et al					
prednizon	81	22 %	12 %	-	43 týdnů ¹
mitoxantron/prednizon	80	33 %	29 % ²	-	18 týdnů

TTP = střední doba do vzniku progresu, EMP = estramustin, HC = hydrokortizon
¹p < 0,0001, ²p = 0,001, ³p = 0,01, ⁴p < 0,03

K \geq 50% poklesu PSA došlo u 45 % a u 48 % mužů ve skupině léčené docetaxelem a 32 % ve skupině užívající mitoxantron ($p < 0,001$). Signifikantního zmírnění bolesti bylo dosaženo u 22 % pacientů užívajících mitoxantron a u 35 % ($p = 0,01$) a 31 % ($p = 0,08$) pacientů ve skupině užívající docetaxel. Výskyt vedlejších účinků byl podobný u všech léčebných skupin. V obou skupinách léčených docetaxelem však došlo k významnému zlepšení QoL.

Ve studii SWOG 99-16 [69] bylo 674 pacientů s metastazujícím HRPC randomizováno k aplikaci 12 mg/m² mitoxantronu každé 3 týdny a 60 mg/m² docetaxelu a estramustinu každé 3 týdny. V analýze zaměřené na vyléčení byla střední doba přežití 17,5 měsíce ve skupině užívající docetaxel a 15,6 měsíce ($p = 0,02$) ve skupině užívající mitoxantron. Střední doba do vzniku progresu byla výrazně delší ve skupině léčené docetaxelem (6,3 měsíce ve srovnání s 3,2 měsíce ve skupině léčené mitoxantronem, $p < 0,001$). K \geq 50% poklesu PSA došlo u 50 % pacientů ve skupině užívající docetaxel a u 27 % pacientů užívajících mitoxantron. Úleva od bolesti byla v obou skupinách srovnatelná, ale vedlejší účinky se výrazně častěji vyskytovaly ve skupině léčené docetaxelem.

Navzdory těmto povzbudivým výsledkům je vhodná doba pro započítání cytotoxické terapie u pacientů s HRPC stále sporná. Přestože se zdá zřejmé, že by se u pacientů s metastazujícím HRPC chemoterapie nasadit měla, nemáme k dispozici žádné údaje týkající se účinnosti časně chemoterapie u pacientů se zvýšenou hodnotou PSA. Existuje doporučení stanovující léčbu při 2 po sobě následujících zvýšeních hodnoty PSA nad předchozí referenční hodnotu a při zvýšení hladiny PSA nad hodnotu 5 ng/ml [15]. Indikaci pro zahájení chemoterapie je proto zapotřebí stanovit individuálně u každého pacienta.

Některé experimentální studie I. a II. fáze testují kombinovanou aplikaci taxanů s anti-bcl-2, kalcitriolem, exisulidem a talidomidem, což vede k přibližně 60% odezvě PSA [71-74]. V randomizované studii II. fáze zabývající se účinkem aplikace docetaxelu plus talidomid [71], bylo 75 mužů s HRPC randomizováno k aplikaci 30 mg/m² docetaxelu po 5 ze 6 týdnů nebo k aplikaci docetaxelu ve stejné dávce a podle stejného harmonogramu plus perorální aplikaci 200 mg talidomidu 1krát denně. Pokles PSA \geq 50% byl větší ve skupině užívající kombinovanou léčbu (53 %) než ve skupině užívající pouze docetaxel (37 %), statisticky významný výsle-

dek se však nedostavil. Střední doba přežití bez progresu po 18 měsících byla ve skupině s kombinovanou léčbou 5,9 měsíců a 3,7 měsíců ve skupině užívající pouze docetaxel, celková doba přežití byla ve skupině s kombinovanou léčbou 68 % a 43 % ve skupině užívající pouze docetaxel; statisticky významného výsledku však dosaženo nebylo. Výskyt vedlejších účinků však byl významný, tromboembolické příhody postihly 28 % pacientů ve větvi užívající kombinovanou terapii, ve větvi užívající docetaxel k podobné příhodě nedošlo.

Kombinace mitoxantronu a kortikosteroidů [30,75] se studuje zejména u pacientů se symptomatickými kostními lézemi způsobenými HRPC. Ve studii CALGB 9182 [75] bylo 244 pacientů se symptomatickým HRPC randomizováno k aplikaci 12 mg/m² mitoxantronu plus hydrokortizonu každé 3 týdny nebo k samotné aplikaci hydrokortizonu. Nebyl sice pozorován rozdíl v době přežití, ale ve skupině s kombinovanou léčbou došlo k výraznějšímu zlepšení odezvy PSA, prodloužení střední doby do vzniku progresu a zlepšení QoL. V další studii [30] bylo 161 mužů s bolestivými metastázami do skeletu způsobenými HRPC randomizováno k aplikaci mitoxantronu a prednizonu nebo samotnému prednizonu. Ve skupině s kombinovanou léčbou došlo k významnému zmírnění bolesti (29 %) ve srovnání se skupinou užívající pouze prednizon (12 %, $p = 0,01$), zmírnění bolesti vydrželo déle u pacientů užívajících mitoxantron (43 vs 18 týdnů, $p < 0,0001$). Nebyly zjištěny významné rozdíly v odezvě PSA a střední době přežití. Přestože žádná ze studií neprokázala benefit v době přežití, díky zmírnění bolesti se výrazně zvýšila kvalita života.

Alternativní způsob léčby hodnocený v prospektivní klinické studii II. fáze, ve které se ověřovala aplikace pegylovaného doxorubicinu, kombinace paklitaxelu, karboplatiny a estramustinu, kombinace vinblastinu, doxorubicinu a radionuklidů a kombinace docetaxelu a mitoxantronu, přinesl povzbuzující výsledky [76-81]. Hlavním problémem těchto projektů je nedostatek reprezentativních randomizovaných studií III. fáze a neznámé výsledky dlouhodobé aplikace.

V prospektivních klinických studiích se zkoumá působení estramustinu v kombinaci s jinými medikamenty ovlivňujícími účinek mikrotubulů. Výsledky těchto studií jsou slibné [82]. Estramustin a vin-

blastin jsou nejčastěji studovanou kombinací. V prospektivních randomizovaných studiích bylo sice užito různé dávkování estramustinu a vinblastinu, avšak ve 3 na sobě nezávislých studiích byla zaznamenána výrazná odezva PSA. Přestože doba do vzniku progresu a frekvence $\geq 50\%$ poklesu PSA byla významně delší ve skupině s kombinovanou léčbou, střední doba přežití se ve větvi užívající estramustin a větvi užívající estramustin a vinblastin výrazně nelišila. [83]

V četných studiích byla testována intravenózní aplikace cyklofosfamidu. V současnosti se studie zaměřují na orální podávání cyklofosfamidu, které se jeví jako méně toxické než intravenózní aplikace a může dosáhnout lepší účinnosti [84,85]. Studie testující na 20 pacientech kombinaci cyklofosfamidu podávaného per os a etopozidu podávaného tímto způsobem měla podobně povzbudivé výsledky [86,87]. Cisplatina a karboplatina jsou účinné při léčbě karcinomu prostaty i jako samostatné agens; navíc byl prokázán účinek jejich kombinace s etopozidem nebo paklitaxelem, jednak in vitro, jednak při léčbě jiných onemocnění, například karcinomu plic nebo vaječníků. Vzhledem k tomu, že estramustin se dá kombinovat s těmito medikamenty, testuje se jeho kombinace s dalšími agens. Kombinace estramustinu, etopozidu a cisplatin (nebo karboplatiny) má signifikantní účinek na špatně diferencované HRPC. V nedávné době bylo prokázáno, že kombinace estramustinu, etopozidu a paklitaxelu zaznamenává vysokou míru odezvy [77].

Účinek suraminu na HRPC je zřejmě vyvolán zpomalením vazeb růstových faktorů, například růstového faktoru b, na jejich receptory. Skutečná role suraminu při léčbě HRPC není stále definována, ale současné výsledky léčebné možnosti tohoto agens potvrzují [78-80].

16.10 Možnosti paliativní terapie

Většina pacientů s HRPC má bolestivé metastázy do skeletu. Podání 2 beta-radioizotopů (^{89}Sr a ^{153}Sm), může částečně nebo úplně snížit bolestivost kostí až u 70 % pacientů. Časná aplikace může vzhledem k myelosupresi znesnadnit následnou chemoterapii [81,84]. Otázku paliace je třeba si položit při zvažování další systémové léčby, která zahrnuje zvládání bolesti, zácpy, anorexie, nevolnosti, únavy, a deprese. Zvažujeme tedy paliativní radioterapii zevním oza-

řováním, podávání kortizonu, analgetik a antiemetik.

Nejčastější komplikace jsou způsobeny metastázami do skeletu a projevují se bolestmi kostí, deformací obratlů, patologickými frakturami a kompresí míchy. Nedávno se ukázalo, že bisfosfonáty, jejichž užívání mělo u pacientů s HRPC potlačit osteoklastickou resorpci a utlumit aktivitu prekurzorů osteoklastů, vykazují klinicky významné účinky na zmírňování kosterních komplikací, že tlumí bolest nebo ji dokonce odstraňují. V největší studii III. fáze [88] bylo 643 mužů s HRPC metastazujícím do skeletu randomizováno k aplikaci 8 mg nebo 4 mg kyseliny zoledronové každé 3 týdny po dobu 15 po sobě jdoucích měsíců. Kontrolní skupina po tu dobu užívala placebo. Po 15 a 24 měsících sledování došlo ve skupině užívající kyselinu zoledronovou k významnému zmírnění kosterních komplikací ve srovnání se skupinou užívající placebo (44 % vs 33 %, $p = 0,021$). Patologické fraktury se vyskytovaly výrazně méně často ve skupině užívající kyselinu zoledronovou. Tak nastalo i zlepšení QoL v této skupině. V současné době můžeme léčbu bisfosfonáty doporučit pacientům s HRPC s metastázami do skeletu a předejít tak komplikacím, které souvisejí se skeletem.

Pacienty s HRPC nejvíc oslabuje bolest způsobená kostními metastázami. Bylo prokázáno, že účinnou léčbou je podávání bisfosfonátů, které vykazuje 70–80% míru odezvy. Vzhledem k tomu, že vedlejší účinky jsou zde poměrně vzácné, můžeme bisfosfonáty považovat za ideální agens pro paliativní terapii pokročilého HRPC [35,89]. Bisfosfonáty by měly být aplikovány hned na počátku řešení HRPC.

Karcinom prostaty refrakterní na hormonální léčbu je onemocnění velmi vyčerpávající a obvykle postihuje starší muže. Pro jeho léčbu je třeba zvolit multidisciplinární přístup spočívající na znalostech a umu onkologů, radioonkologů, urologů, zdravotních sester a sociálních pracovníků [90].

16.11 Souhrn léčebných možností po hormonální terapii

- Jakmile dojde k progresi PSA, doporučuje se ukončit antiandrogenní terapii (stupeň doporučení B).
- 4 až 6 měsíců po ukončení terapie flutamidem nebo bicalutamidem může dojít k syndromu vysazení antiandrogenů (AAW) (stupeň doporučení B).

- Vzhledem k tomu, že máme pouze malé množství údajů z randomizovaných studií, nelze stanovit jasná doporučení pro nevhodnější volbu medikamentů na sekundární hormonální manipulaci.

16.12 Guidelines a doporučení pro cytotoxickou terapii u HRPC

1. U pacientů, u nichž dojde pouze ke zvýšení PSA, je třeba zaznamenat 2 po sobě se vyskytující zvýšení hladiny PSA v séru nad předchozí referenční hodnotu (stupeň doporučení B).
2. Máme-li si být jisti správnou interpretací účinnosti terapie, měla by být hodnota PSA před léčbou $> 5 \text{ ng/ml}$ (stupeň doporučení B).
3. Potenciální benefit cytotoxické terapie a očekávané vedlejší účinky je třeba osobně probrat s každým pacientem (stupeň doporučení C).
4. U pacientů s metastazujícím HRPC, kteří jsou kandidáty pro cytotoxickou terapii, bylo prokázáno, že aplikace 75 mg/m^2 docetaxelu každé 3 týdny má signifikantní benefit v době přežití (stupeň doporučení A).
5. U pacientů se symptomatickými metastázami způsobenými HRPC jsou možnostmi volby aplikace docetaxelu nebo mitoxantronu s prednisonem nebo hydrokortizonem (stupeň doporučení A).

16.13 Guidelines pro paliativní léčbu HRPC

1. Pacienti se symptomatickými a rozsáhlými metastázami nemůžou mít z medikamentózní léčby benefit prodloužení doby života.
2. Léčba těchto pacientů by se měla zaměřit na zlepšení QoL a zmírnění bolesti.
3. Hlavním cílem je co nejúčinnější medikamentózní léčba a co nejmenší projevy vedlejších účinků.

16.14 Doporučení pro paliativní léčbu HRPC

1. Pacientům s metastázami do skeletu je možné nabídnout léčbu bisfosfonáty (studován byla zejména kyselina zoledronová), která by pomohla předejít kostním komplikacím (stupeň doporučení A).
2. Paliativní léčba, tj. například radionuklidy, radioterapie zevním ozářením a odpovídající podávání analgetik, by měla být zvažována hned při řešení bolestivých metastáz do skeletu (stupeň doporučení B).

16.15 Literatura

1. Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation vs selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res* 1981; 41: 5070-5075.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7307008&dopt=Abstract
2. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JP, Rosenthal H, Chu TM, Mirand EA, Murphy GP. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1983; 43: 1809-1818.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6831420&dopt=Abstract
3. Taplin ME, Bublej GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1393-1398.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7723794&dopt=Abstract
4. Elo JP, Kvist L, Leinonen K, Isomaa V, Henttu P, Lukkarinen O, Vihko P. Mutated human androgen receptor gene detected in a prostatic cancer patient is also activated by estradiol. *J Clin Endocr Metab* 1995; 80: 3494-3500.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8530589&dopt=Abstract
5. Visakorpi T, Hyytinen E, Kovisto P, Tanner M, Palmberg C, Keinänen R, Tammela T, Isola J, Kallioniemi OP. Amplification of the androgen receptor gene is common in recurrent prostate cancer from patients treated with androgen withdrawal. *J Urol* 1995; 153: 379A (Abstract 603).
6. Furuya Y, Krajewski S, Epstein JI, Reed JC, Isaacs JT. Expression of bcl-2 and the progression of human and rodent prostate cancers. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 389-398.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9816182&dopt=Abstract
7. Haldar S, Basu A, Croce CM. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997; 57: 229-233.
8. Navone NM, Troncoso P, Pisters LL, Goodrow TL, Palmer JL, Nichols WW, von Eschenbach AC, Conti CJ. p53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1657-1669.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7692074&dopt=Abstract
9. Stapleton AM, Timme TL, Gousse AE, Li QF, Tobon AA, Kattan MW, Slawin KM, Wheeler TM, Scardino PT, Thompson TC. Primary human prostate cancer cells harboring p53 mutations are clonally expanded in metastases. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1389-1397.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9815823&dopt=Abstract
10. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996; 156: 1511-1516.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8808919&dopt=Abstract
11. Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, Mills SE, Frierson HF Jr. p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 158: 131-137.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9186339&dopt=Abstract
12. MacGrogan D, Bookstein R. Tumour suppressor genes in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 1997; 8: 11-19.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9299577&dopt=Abstract
13. Kim IY, Ahn HJ, Zelner DJ, Shaw JW, Lang S, Kato M, Oefelein MG, Miyazono K, Nemeth JA, Kozlowski JM, Lee C. Loss of expression of transforming growth factor beta type I and type II receptors correlates with tumour grade in human prostate cancer tissues. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1255-1261.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9816295&dopt=Abstract
14. Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998; 160: 1220-1229.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9751323&dopt=Abstract
15. Bublej GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, Figg WD, Freidlin B, Halabi S, Hudes G, Hussain M, Kaplan R, Myers C, Oh W, Petrylak DP, Reed E, Roth B, Sartor O, Scher H, Simons J, Sinibaldi V, Small EJ, Smith MR, Trump DL, Wilding G, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3461-3467.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10550143&dopt=Abstract
16. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001; 39: 121-130.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11223670&dopt=Abstract
17. Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology (Huntingt)* 1997; 11: 1551-1560; discussion 1560-1563, 1567-1568.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9348559&dopt=Abstract
18. Logothetis CJ, Hoosein NM, Hsieh JT. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PCa). *Semin Oncol* 1994; 21: 620-629.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7524155&dopt=Abstract
19. Therasse P, Arbus SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, van Glabbeke M, von Oosterom AT, Christina MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=10655437
20. Figg WD, Ammerman K, Patronas N, Steinberg SM, Walls RG, Dawson N, Reed E, Sartor O. Lack of correlation between prostate-specific antigen and the presence of measurable soft tissue metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Invest* 1996; 14: 513-517.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8951355&dopt=Abstract
21. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer* 1992; 70(1 Suppl): 254-268.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1350941&dopt=Abstract
22. Smith PH, Bono A, Calais da Silva F, Debruyne F, Denis L, Robinson P, Sylvester R, Armitage TG. Some limitations of the radioisotope bone scan in patients with metastatic prostate cancer. A subanalysis of EORTC trial 30853. The EORTC Urological Group. *Cancer* 1990; 66: 1009-1016.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2144203&dopt=Abstract
23. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988; 61: 195-202.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1350941&dopt=Abstract
24. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1623-1634.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8931606&dopt=Abstract
25. Dawson NA, McLeod DG. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: changing endpoints. *Eur J Cancer* 1997; 33: 560-565.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9274435&dopt=Abstract
26. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 607-615.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7683043&dopt=Abstract
27. Sella A, Kilbourn R, Amato R, Bui C, Zukowski AA, Ellerhorst J, Logothetis CJ. Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 683-688.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7512126&dopt=Abstract
28. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, Cummings G, Esper PS, Appel C, Flaherty LE. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2005-2012.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523606&dopt=Abstract
29. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, Fox S, Scher R, Litwin S, Watts P, Speicher L, Tew K, Comis R. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1754-1761.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1383436&dopt=Abstract
30. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone

for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756-1764.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8656243&dopt=Abstract

31. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 303-310.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10361553&dopt=Abstract

32. Scher HI, Curley T, Geller N, Engstrom C, Dershaw DD, Lin SY, Fitzpatrick K, Nisselbaum J, Schwartz M, Bezirdjian L, Eisenberger M. Trimetrexate in prostatic cancer: preliminary observations on the use of prostate-specific antigen and acid phosphatase as a marker in measurable hormone-refractory disease. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1830-1838.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1700078&dopt=Abstract

33. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1835-1843.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9586898&dopt=Abstract

34. Ghossein RA, Rosai J, Scher HI, Seiden M, Zhang ZF, Sun M, Chang G, Berlane K, Krithivas K, Kantoff PW. Prognostic significance of detection of prostate-specific antigen transcripts in the peripheral blood of patients with metastatic androgen-independent prostatic carcinoma. *Urology* 1997; 50: 100-105.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9218026&dopt=Abstract

35. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonates for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001; 165: 136-140.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11125382&dopt=Abstract

36. Scher HI, Eisenberger M, D'Amico AV, Halabi S, Small EJ, Morris M, Kattan MW, Roach M, Kanthoff P, Pienta KJ, Carducci MA, Agus D, Slovin SF, Heller G, Kelly WK, Lange PH, Petrylak D, Berg W, Higano C, Wilding G, Moul JW, Partin AN, Logothetis C, Soule HR. Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of rising prostate-specific antigen: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 537-556.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14752077

37. Klugo RC, Farah RN, Cerny JC. Bilateral orchiectomy for carcinoma of the prostate. Response of serum testosterone and clinical response to subsequent estrogen therapy. *Urology* 1981; 17: 49-50.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7456197&dopt=Abstract

38. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, White-Hersey D, Gordon R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1456-1466.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3047336&dopt=Abstract

39. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2167-2172.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8229130&dopt=Abstract

40. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1868-1875.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8083710&dopt=Abstract

41. Ryan CJ, Small EJ. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent disease. *Urology* 2003; 62 (Suppl 6B): 87-94.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14747046

42. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1993; 149: 607-609.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7679759&dopt=Abstract

43. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1566-1572.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7687666&dopt=Abstract

44. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994; 43: 408-410.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7510915&dopt=Abstract

45. Dawson NA, McLeod DG. Dramatic prostate specific antigen decline in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1995; 153: 1946-1947.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7538601&dopt=Abstract

46. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997; 15: 382-388.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8996165&dopt=Abstract

47. Blackledge GRP, Lowery K. Role of prostate-specific antigen as a predictor of outcome in prostate cancer. *Prostate Suppl* 1994; 5: 34-38.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7513530&dopt=Abstract

48. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, Mazumdar M, Brett C, Schwartz L, Kolvenbag G, Shapiro L, Schwartz M. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2928-2938.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9256137&dopt=Abstract

49. Joyce R, Fenton MA, Rode P, Constantine M, Gaynes L, Kolvenbag G, DeWolf W, Balk S, Taplin ME, Bublely GJ. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998; 159: 149-153.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9400459&dopt=Abstract

50. Kucuk O, Blumenstein B, Moynour C, et al. Phase II trial of Casodex in advanced prostate cancer (CaP) patients who failed conventional hormonal manipulations: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 245.

51. Osborn JL, Smith DC, Trump DL. Megestrol acetate in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 308-310.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9167760&dopt=Abstract

52. Gebbia V, Testa A, Gebbia N. Prospective randomized trial of two dose levels of megestrol acetate in the management of anorexia-cachexia syndrome in patients with metastatic cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 1576-1580.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8664133&dopt=Abstract

53. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winter EP, Small EJ, Lake D, Vogelzang NJ. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukaemia group B study 9181. *Cancer* 2000; 88: 825-834.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10679652

54. McLeod DG. Antiandrogenic drugs. *Cancer* 1993; 71: 1046-1049.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8428326&dopt=Abstract

55. Wilding G. Endocrine control of prostate cancer. *Cancer Surv* 1995; 23: 43-62.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7621473&dopt=Abstract

56. Dawson NA. Treatment of progressive metastatic prostate cancer [published erratum of serious dosage error appears in *Oncology* (Huntingt) 1993 Jun;7(6):2]. *Oncology* 1993; 7: 17-24.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8512779&dopt=Abstract

57. Fowler JE Jr., Pandey P, Seaver LE, Feliz TP. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal deferred flutamide treatment. *J Urol* 1995; 154: 448-453.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7541862

58. Sartor O, Cooper M, Weinberger M, Headlee D, Thibault A, Tompkins A, Steinberg S, Figg WD, Linehan WM, Myers CE. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of 'hormone refractory' prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 222-227.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7506794&dopt=Abstract

59. Dupont A, Gomez JL, Cusan L, Koutsilieris M, Labrie F. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol* 1993; 150: 908-913.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7688437&dopt=Abstract

60. Rochlitz CF, Damon LE, Russi MB, Geddes A, Cadman EC. Cytotoxicity of ketoconazole in malignant cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 21: 319-322.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3370740&dopt=Abstract
61. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Ketoconazole and liarozole in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cancer* 1993; 71(3 Suppl): 1068-1073. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8428329&dopt=Abstract
62. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, Gable P, Torti FM, Kaplan E, Vogelzang N. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1025-1033. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15020604
63. Horton J, Rosenbaum C, Cummings FJ. Tamoxifen in advanced prostate cancer: an ECOG pilot study. *Prostate* 1988; 12: 173-177. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3368405&dopt=Abstract
64. Ferro MA, Gillatt D, Symes MO, Smith PJ. High-dose intravenous estrogen therapy in advanced prostatic carcinoma. Use of serum prostate-specific antigen to monitor response. *Urology* 1989; 34: 134-138. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2476882&dopt=Abstract
65. Robertson CN, Roberson KM, Padilla GM, O'Brien ET, Cook JM, Kim CS, Fine RL. Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 908-917. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8656443&dopt=Abstract
66. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998; 52: 257-260. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9697791&dopt=Abstract
67. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999; 161: 169-172. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10037391&dopt=Abstract
68. Oh WK, Kanthoff PW, Weinberg V, Jones G, Rini BI, Derynck MK, Bok R, Smith MR, Bubley GJ, Rosen RT, DiPaola RS, Small EJ. Prospective, multicentre, randomized phase II trial of the herbal supplement PC-SPES and diethylbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3705-3712. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15289492
69. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin M, Burch PA, Berry D, Mounpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004; 351: 1513-1520. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15470214
70. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger M, and TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004; 351: 1502-1512. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15470213
71. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, Liu Y, Fedenko KM, Steinberg SM, Wright JJ, Parnes H, Chen CC, Jones E, Parker CE, Lineham WM, Figg WD. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2532-2539. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15226321
72. Tolcher AW. Preliminary phase I results of G3139 (bcl-2 antisense oligonucleotide) therapy in combination with docetaxel in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001; 28 (Suppl 15): 67-70. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11685732
73. Beer TM, Hough KM, Garzotto M, Lowe BA, Henner WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in advanced prostate cancer. *Semin Oncol* 2001; 28(4 Suppl 15): 49-55. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11685729&dopt=Abstract
74. Ryan CW, Stadler WM, Vogelzang NJ. Docetaxel and exisulind in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001; 28(4 Suppl 15): 56-61. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11685730&dopt=Abstract
75. Kanthoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2506-2513. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10561316
76. Savarese DM, Halabi S, Hars V, Akerley WL, Taplin ME, Godley PA, Hussain A, Small EJ, Vogelzang NJ. Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol* 2001; 19: 2509-2516. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11331330&dopt=Abstract
77. Smith DC, Chay CH, Dunn RL, Fardig J, Esper P, Olson K, Pienta KJ. Phase II trial of paclitaxel, estramustine, etoposide and carboplatin in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2003; 98: 269-276. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12872344
78. Dawson NA, Cooper MR, Figg WD, Headlee DJ, Thibault A, Bergan RC, Steinberg SM, Sausville EA, Myers CE, Sartor O. Antitumour activity of suramin in hormone-refractory prostate cancer controlling for hydrocortisone treatment and flutamide withdrawal as potential confounding variables. *Cancer* 1995; 76: 453-462. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8625127&dopt=Abstract
79. Kelly WK, Curley T, Liebrecht C, Dnistrian A, Schwartz M, Scher HI. Prospective evaluation of hydrocortisone and suramin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2208-2213. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7545218&dopt=Abstract
80. Small EJ, Halabi S, Ratain MJ, Rosner G, Stadler W, Palchak D, Marshall E, Rago R, Hars V, Wilding G, Petrylak D, Vogelzang NJ. Randomized study of three different doses of suramin administered with a fixed dosing schedule in patients with advanced prostate cancer: results of intergroup 0159, cancer and leukaemia group B 9480. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3369-3375. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12177096
81. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, Sathyanarayana JR, Yakemchuk VN, Thomas GM, Erlich LE, Crook J, Gulenchyn KY, Hong KE, Wesolowski C, Yardlye J. Results of a randomized phase III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 805-813. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8478230&dopt=Abstract
82. Tu SM, Milikan RE, Mengistu B, Delpassand ES, Amato RJ, Pagliani S, Daliano D, Papandreou CN, Smith TL, Kim J, Podoloff DA, Logothetis C. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomized phase II trial. *Lancet* 2001; 357: 336-341. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11210994
83. Heidenreich A, Sommer F, Ohlmann CH, Schrader AJ, Olbert P, Goecke J, Engelmann UH. Prospective randomized phase II trial of pegylated doxorubicin in the management of symptomatic hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 948-956. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15329902
84. Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, Schmidt-Wolf IG, Reinhard D, Ezzidin S, Joe A, Roedel R, Fimmers R, Knapp FF Jr., Guhlke S, Biersack HJ. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2869-2875. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12885803
85. Hudes G, Einhorn L, Ross E, Balsham A, Loehrer P, Ramsey H, Sprandio J, Entmacher M, Dugan W, Ansari R, Monaco F, Hanna M, Roth B. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3160-3166. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10506613
86. Raghavan D, Cox K, Pearson BS, Coorey GJ, Rogers J, Watt WH, Coates AS, McNeil E, Grygiel JJ. Oral cyclophosphamide for the management of hormone-refractory prostate cancer. *Br J Urol* 1993; 72: 625-628. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10071550
87. Meulard-Durdux C, Dufour B, Hennequin C, Chrétien Y, Delanian S, Housset M. Phase II study of the oral cyclophosphamide and oral etoposide combination in hormone-refractory prostate carcinoma patients. *Cancer* 1996; 77: 1144-1148. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8635136

88. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goad JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-1468.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12359855

89. Heidenreich A, Elert A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5: 231-235.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12496987

90. Esper PS, Pienta KJ. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1997; 15: 56-64.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9050140

17. ZKRATKY UŽITÉ V TEXTU

Seznam neobsahuje nejčastěji používané zkratky

AAW	efekt vysazení androgenní terapie
ADT	androgenní deprivativní terapie
ASAP	atypical small acinar proliferation/atypická malá acinární proliferace
ASTRO	American Society of Therapeutic Radiology and Oncology
bNED	actuarial biochemical freedom of disease/biochemická non-evidence of disease/žádný důkaz biochemické recidivy
3D-CRT	3rozměrná konformní radioterapie
CAB	complete androgen blockade/ úplná androgenní blokáda
CaPSURE	Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour
CPA	cyproteron acetát
CSAP	cryosurgical ablation of the prostate/kryochirurgická ablace prostaty
CT	computed tomography/počítačová tomografie
DES	diethylstilbestrol
DHT	dihydrotestosteron
DRE	digital rectal examination/digitální rektální vyšetření

EBM	evidence-based medicine/ medicína založená na důkazech
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPO	erythropoetin
ER-b	estrogen receptor beta
ERSPC	European Randomized Screening for Prostate Cancer
EU	Evropská unie
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
FSH	folikuly stimulující hormon
HIFU	high-intensity focused ultrasound/fokusovaný ultrazvuk o vysoké intenzitě
HRPC	high-intensity focused ultrasound/karcinom prostaty refrakterní na hormonální léčbu
HRQoL	kvalita života související se zdravím
HT	hormonální terapie
IAB	intermitentní androgenní blokáda
IAD	intermitentní androgenní deprivace
ICI	intrakavernózní injekce
IMRT	high-intensity focused ultrasound/radioterapie s modulovanou intenzitou
IPPS	International Prostatic Symptom Score
LH	luteinizační hormon
LHRH	luteinizing hormone-releasing hormone/-hormon uvolňující luteinizační hormon
LTAD	long-term androgen deprivation (ablation/ dlouhodobá androgenní deprivace (ablace))
MRC	Medical Research Council
MRI	magnetic resonance imaging/zobrazovací vyšetření magnetickou rezonancí
NCI	National Cancer Institute
NHT	neoadjuvantní hormonální terapie

NIH	National Institutes of Health
PAP	prostatic acid phosphatase/prostatická kyselá fosfatáza
PET	pozitronová emisní tomografie
PIN	prostatická intraepiteliální neoplazie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal, Ovary studie
PSA	prostatický specifický antigen
PSADT	PSA doubling time
PSMA mRNA	prostate specific membrane antigen for messenger RNA/prostatický specifický membránový antigen pro přenašeč RNA
QoL	quality of life/kvalita života
QUALYs	quality of life adjusted gain in life years/kvalita života přizpůsobená získané době přežití
RECIST group	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours group
RITA	radiofrequency interstitial tumour ablation/radiofrekvenční intersticiální ablace tumoru
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction/obrácená transkriptázo-polymerázová řetězová reakce
SEER (databáze)	Surveillance, Epidemiology, and End Results databáze National Cancer Institute (USA)
STAD	reverse transcriptase-polymerase chain reaction/krátkodobá androgenní deprivace (ablace)
TNM	Tumour Node Metastasis/tumor, uzlina, metastáza (klasifikace)
TRUS	transrektální ultrasonografie
TURP	transuretrální resekcce prostaty
VACURG	Veterans Administration Cooperative Urological Research Group