

EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY

GUIDELINES EAU
PRO
DIAGNOSTIKU
A TERAPII
KARCINOMU
PROSTATY

G. AUS, C.C. ABBOU, D. PACIK, H-P. SCHMID, H. VAN POPPEL, J.M. WOLFF, F. ZATTONI

OBSAH

1. ÚVOD	33	10. TERAPIE: HORMONÁLNÍ TERAPIE POMOCÍ ANTIANDROGENŮ	53
2. KLASIFIKACE	33	10.1 Nesteroidní antiandrogeny	53
3. RIZIKOVÉ FAKTORY	33	Zkušenosti s nilutamidem	
4. DIAGNOSTIKA	33	Zkušenosti s flutamidem	
4.1 DRE	33	Zkušenosti s bicalutamidem	
4.2 PSA	33	10.2 Steroidní antiandrogeny	55
4.3 TRUS	34	CPA	
4.4 Vztah mezi DRE, TRUS a CaP	34	CAB	
4.5 Biopsie prostaty	34	Fenómén vysazení antiandrogenů	
5. STAGING	35	10.3 Literatura	56
5.1 T-staging	35	11. TERAPIE: NEOADJUVANTNÍ HORMONÁLNÍ TERAPIE (NHT) PŘED	
5.2 N-staging	35	KURATIVNÍ TERAPIÍ (OPERAČNÍ NEBO RADIÁČNÍ)	57
5.3 M-staging	35	11.1 Principy neoadjuvantní terapie	57
5.4 Směrnice při diagnostice a stagingu	36	11.2 NHT a radikální prostatektomie	57
5.5 Literatura	36	11.3 NHT a radiační terapie	57
6. TERAPIE: ODLOŽENÁ LÉČBA (WATCHFUL WAITING - WW)	38	11.4 Literatura	58
6.1 Souhrn	38	12. TERAPIE: DRUHÁ LINIE LÉČBY CaP	59
Definice		12.1 Úvod	59
Indikace		12.2 Mechanismy androgenní nezávislosti	59
Možnosti		12.3 Hodnocení výsledků léčby u androgen-independentního CaP	59
6.2 Odložená léčba lokalizovaného karcinomu		12.4 Androgenní deprivace u androgen-independentního CaP	59
prostaty (stadium T1-T2, Nx-NO, M0)	38	12.5 Syndrom vysazení antiandrogenů	59
6.3 Odložená léčba u lokálně pokročilého karcinomu		12.6 Sekundární hormonální terapie	59
prostaty (stadium T3-T4, Nx-NO, M0)	39	12.7 Nonhormonální terapie	60
6.4 Odložená léčba u metastazujícího karcinomu		12.8 Jiná léčba	60
prostaty (stadium M1)	39	12.9 Budoucí vývoj	60
6.5 Literatura	39	12.10 Literatura	60
7. TERAPIE: RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE	40	13. SOUHRN SMĚRNIC O LÉČBĚ KARCINOMU PROSTATY	63
7.1 Souhrn	40	14. SLEDOVÁNÍ: PO LÉČBĚ S KURATIVNÍM ZÁMĚREM	64
Definice		14.1 Proč sledovat?	64
Indikace		Zodpovědná péče o pacienta	
Fakultativní indikace		druhé linie s kurativním záměrem	
Kontraindikace		Časná hormonální terapie po selhání	
7.2 Obecné úvahy	40	Jako součást studijního protokolu	
7.3 Indikace radikální prostatektomie	41	14.2 Jak sledovat	64
Stadium T1a-T1b CaP		Monitorování PSA	
Stadium T1c CaP		Monitorování PSA po radikální prostatektomii	
Stadium T2 CaP		Monitorování PSA po radioterapii	
Stadium T3 CaP		DRE	
Postižení uzlin		TRUS a biopsie	
Výsledky radikální prostatektomie		TRUS a biopsie po radikální prostatektomii	
7.4 Závěry	42	TRUS a biopsie po radioterapii	
7.5 Literatura	43	Scintigrafie kostí	
8. TERAPIE: DEFINITIVNÍ RADIOTERAPIE	44	CT/MRI	
8.1 Konvenční zevní radioterapie	44	14.3 Kdy sledovat	66
Klinicky lokalizovaný CaP (T1-T2, Nx-NO, N0/X)		14.4 Směrnice pro sledování po léčbě s kurativním záměrem	66
Lokálně pokročilý CaP (T3-T4, N0/XNx-NO)		14.5 Odkazy	66
8.2 Trojrozměrná konformní radiační terapie (3D-CRT)	47	15. SLEDOVÁNÍ: PO HORMONÁLNÍ TERAPII	67
8.3 Pooperační radioterapie	47	15.1 Proč sledovat?	67
8.4 Intersticiální radioterapie (brachyterapie)	47	15.2 Jak sledovat	67
8.5 Literatura	48	Monitorování PSA	
9. TERAPIE: HORMONÁLNÍ (KROMĚ ANTIANDROGENŮ)	49	Kreatinin, hemoglobin a monitorování jaterních funkcí	
9.1 Souhrn	49	Monitorování PAP, scan kostí, ultrazvuk a RTG snímek hrudníku	
Definice		15.3 Kdy sledovat	68
Indikace		Pacienti se stadiem M0	
Možnosti		Pacienti se stadiem M1	
9.2 Hormonální léčba u CaP	49	Pacienti refrakterní na hormony	
Základy hormonální terapie u CaP		15.4 Směrnice pro sledování po hormonální léčbě	68
Hlavní kategorie hormonální terapie u CaP		15.5 Odkazy	68
Operační kastrace		PODĚKOVÁNÍ	69
Estrogeny		SEZNAM ZKRATEK	69
LH-RH analogy			
Jiná hormonální léčba			
Vedlejší účinky hormonální léčby			
Kdy s hormonální terapií začít?			
9.3 Literatura	52		

1. ÚVOD

Karcinom prostaty (CaP) je v současné době považován za jeden z hlavních medicínských problémů, týkající se mužské populace. Odhaduje se, že v Evropské unii je každoročně diagnostikováno 85 000 nových případů karcinomu prostaty a v 9 % je příčinou úmrtí na karcinom u mužů [1,2]. Diskrepance mezi klinickou incidencí a patologickou prevalencí však zůstává nevyřešenou záležitostí. V době stanovení diagnózy je 50 % tumorů klinicky lokalizovaných, ve druhé polovině případů se jedná dle *stagingových* vyšetření o tumor, pronikající extrakapsulárně [3,4].

2. KLASIFIKACE

V tab. 1. je uvedena TNM (*Tumour Node Metastasis*) klasifikace z roku 1997.

Tab. 1. *Tumour Node Metastasis (TNM) klasifikace karcinomu prostaty*

T	Primární tumor
Tx	Primární tumor nelze posoudit
T0	Primární tumor neprokázán
T1	Klinicky němý, nepalpovatelný nebo pomocí vyšetření nezobrazitelný tumor
T1a	Histologický nálezu tumoru v méně než 5 % resekované tkáni
T1b	Histologický nálezu tumoru ve více než 5 % resekované tkáni
T1c	Tumor identifikovaný punkční biopsií (např. pro elevaci hodnoty specifického prostatického antigenu)
T2	Tumor lokalizovaný v prostatě ¹
T2a	Tumor postihující jeden lalok
T2b	Tumor postihující oba laloky
T3	Tumor přesahující prostatickou kapsulu ²
T3a	Extrakapsulární rozšíření (unilaterální nebo bilaterální)
T3b	Invaze tumoru do jednoho, příp. obou semenných váčků
T4	Tumor infiltruje nebo je zjištěn v okolních strukturách jiných než semenné váčky: hrdlo močového měchýře, zevní sfinkter, rektum, levátor ani nebo stěna pánve.
N	Regionální lymfatické uzliny ³
Nx	Regionální lymfatické uzliny nelze posoudit
N0	Metastázy v regionálních lymfatických uzlinách nepřítomny
N1	Metastázy v regionálních lymfatických uzlinách přítomny

M	Vzdálené metastázy ⁴
Mx	Vzdálené metastázy nelze posoudit
M0	Vzdálené metastázy nepřítomny
M1	Vzdálené metastázy přítomny
M1a	Mimo-regionální lymfatická uzlina nebo uzliny
M1b	Kost(i)
M1c	Ostatní místa

¹*Tumor zjištěn v jednom nebo obou lalocích při punkční biopsii, který není palpovatelný nebo zobrazitelný pomocí 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*Regionální lymfatické uzliny jsou uzliny malé pánve, které se nacházejí pod bifurkací arteriae iliace communes. Lateralita není do N klasifikace zahrnuta.*

⁴*V případě metastatického postižení jednoho místa by měla být použita co nejpřesnější kategorie.*

3. RIZIKOVÉ FAKTORY

Faktory, určující riziko rozvoje klinického karcinomu prostaty, nejsou známy; několik jich však identifikováno bylo. Nejdůležitějším rizikovým faktorem se zdá být dědičnost - jestliže je nemoc postižený přímý příbuzný (bratr nebo otec), riziko je dvojnásobné. Při onemocnění dvou nebo více přímých příbuzných vzrůstá riziko postižení 5 – 11krát [5,6]. Malá část mužů s karcinomem prostaty (okolo 9 %) má skutečně dědičný karcinom prostaty, definovaný jako postižení 3 a více příbuzných, nebo nejméně 2, u nichž je prokázán časný začátek onemocnění (před 55. rokem věku) [7].

Četnost karcinomů, zjištěných při pitvách (autopsiích), je v různých částech světa přibližně stejná [8]. Toto zjištění je v ostrém kontrastu s incidencí klinického karcinomu prostaty, která je odlišná v různých geografických oblastech a je vysoká zejména v USA, severní Evropě a jihovýchodní Asii [9,10]. Pokud se však Japonci přestěhují z Japonska na Havaj, riziko karcinomu prostaty se zvyšuje, a pokud se dále přestěhují do Kalifornie, riziko se blíží riziku postižení u Američanů [11].

Tyto nálezy potvrzují hypotézu, že riziko progresu z tzv. latentních ke klinickým karcinomům prostaty ovlivňují exogenní faktory. O určení těchto faktorů se dosud diskutuje, na zvýšeném riziku karcinomu

prostaty se však může podílet vysoký obsah živočišného tuku ve stravě. Mezi další diskutované faktory patří nízký příjem vitamínu E, vlákniny a izoflavonoidů [12].

Rovněž se diskutuje vliv slunečního záření; jedna z hypotéz předpokládá, že riziko rozvoje karcinomu prostaty nepřímo souvisí se sluneční expozicí a že sluneční záření může mít protektivní účinky proti karcinomu prostaty [13].

Stručně shrnuto, na zvýšení rizika postižení karcinomem prostaty mají nesporný vliv faktory dědičnosti a předpokládá se též vliv faktorů exogenních. Klíčovou otázkou zůstává, zda je, či není dostatek důkazů k doporučení změn v životním stylu (snížení příjmu živočišného tuku a zvýšení příjmu ovoce, cereálií, zeleniny a červeného vína) ke snížení tohoto rizika.

4. DIAGNOSTIKA

Mezi základní diagnostické metody užívané při pátrání po přítomnosti karcinomu prostaty, patří digitální rektální vyšetření (DRE - *digital rectal examination*), sérová koncentrace specifického prostatického antigenu (PSA) a transrektální ultrasonografie (TRUS) [14]. Diagnóza se opírá o prokázání karcinomu ve vzorcích biopsie prostaty nebo aspirační jehlové cytologie. Histopatologické vyšetření také dovoluje určit *grading* tumoru. Mnohočetné systematické biopsie pod ultrazvukovou kontrolou odhalí více karcinomů než digitálně nebo ultrazvukem řízené biopsie hypoechoгенních zón [15-17].

4.1 DRE (vyšetřením per rectum)

Většina karcinomů prostaty je lokalizována v periferní zóně prostaty, a pokud je objem karcinomu cca 0,2 ml nebo větší, může být detekován pomocí vyšetření *per rectum*. Přítomnost abnormality při DRE vyšetření znamená karcinom v 15 – 40 % případů, v závislosti na zkušenostech vyšetřujícího. Pokud se pomocí DRE vyšetření zjistí u asymptomatických mužů nálezu nesuspektní z karcinomu prostaty, odhalí se karcinom u 0,1 – 4 % takto vyšetřených [18,19].

4.2 PSA

Určení hladiny PSA mělo převratný význam v diagnostice karcinomu prostaty [4]. PSA je kallikreinu podobná serinová proteáza, produkovaná téměř výhradně

epiteliálními buňkami prostaty. Pro praktické účely - prostatický antigen je specifický orgánově, ne však specifický pro karcinom a sérové hladiny mohou být zvýšené při benigní prostatické hypertrofii, prostatitidě nebo i u dalších nemaligních afekcí. Význam PSA v diagnostice a *stagingu* karcinomu prostaty vzrůstá. Hladina PSA, jako nezávislá proměnná, je lepším předpovědním faktorem karcinomu, než suspektní nálezy při DRE vyšetření nebo TRUS [20,21].

V současné době je k dispozici celá řada komerčních testovacích kitů, určená k měření PSA, neexistují však obecné mezinárodní standardy [22,23]. V diagnostice karcinomu prostaty neposkytují hodnoty dalších tumorových markerů, pokud jsou měřeny spolu s PSA, jako je kyselá prostatická fosfatáza (PAP), další informace [24]. Proto je třeba definovat prahovou hodnotu PSA, která by ukázala maximální riziko, svědčící pro karcinom prostaty [25,26]. U hodnot PSA mezi 4 až 10 ng/ml (užitím kvantitativního rozboru monoklonálních protilátek) je prediktivní hodnota PSA přibližně 25 – 35 %, u hodnot nad 10 ng/ml 50 – 80 %, v závislosti na nálezech při DRE vyšetření [27].

Obecně je přijímáno, že při odhalování nepalpovatelného karcinomu prostaty by měla být provedena biopsie prostaty u hodnot PSA nad 10 ng/ml a pravděpodobně u hodnot nad 4 ng/ml. Přestože nedávné studie ukázaly řadu orgánově lokalizovaných karcinomů, zvláště u hodnot mezi 4 a 10 ng/ml, většina pacientů v tomto rozmezí hodnot má benigní onemocnění [20]. U mladších mužů ve věku 50 – 66 let s PSA v rozmezí 3 – 4 ng/ml byl poměr detekce karcinomu 13,2 % a většina těchto karcinomů byla posuzována jako klinicky signifikantní [28].

Se snižováním prahové hodnoty PSA je spojena důležitá otázka: vyvarovat se detekce nesignifikantních karcinomů, u nichž je nepravděpodobné, že budou život ohrožující. Dlouhodobá data, ze kterých by vzniklo doporučení pro optimální prahovou hodnotu PSA, potřebnou k detekci nepalpovatelného, ale klinicky signifikantního karcinomu prostaty, nejsou dosud k dispozici.

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

- PSA denzita [29-33]
- PSA denzita tranzitorní zóny [34]

- Věkově specifické referenční rozmezí [35-37]
- Molekulární formy PSA [21,38-42]
- PSA velocita [43-46]
- PSA *doubling time* - čas, za který dojde ke zdvojnásobení hodnoty PSA [46]

Všechny výše uvedené modifikace mohou pomoci rozlišit mezi karcinomem prostaty a benigním onemocněním prostaty, zvláště v přechodném rozmezí PSA (4 – 10 ng/ml). Nicméně shody ve využití těchto modifikací v rutinní praxi nebylo dosaženo.

Všeobecné rozšíření užívání hladiny PSA v časně detekci karcinomu prostaty vedlo k zavedení nového klinického stadia (T1c), které popisuje tumory rozpoznané provedenou biopsií na základě zvýšené hladiny PSA při normálním vyšetření DRE a TRUS. Přehled klinické závažnosti a patologické korelace tumoru tohoto stadia ukazuje, že v 11 až 26 % případů je karcinom nesignifikantní, ale 18 – 49 % reprezentuje lokálně pokročilé onemocnění [47].

4.3 TRUS (transrektální ultrasonografie)

Nález u karcinomu prostaty nemusí být při TRUS jednoznačný. Není vždy viditelný klasický obraz hypoechogenní arey v periferní zóně prostaty [48]. Malé tumory často vypadají jako hypoechogenní léze, zatímco větší tumory bývají smíšené z hypo- a hyperechogenních ložisek [49]. Je však nutné zdůraznit, že mnohé karcinomy jsou izoechogenní a jsou detekovatelné pouze systematickou biopsií. Ellis et al potvrdili, že v izoechogenních areách prostaty detekovali 37,6 % karcinomů [17]. TRUS v diagnostice karcinomu prostaty umožňuje zejména:

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

Jeví se, že ve zmiňované populaci detekuje TRUS o 50 % pacientů s karcinomem prostaty více než pomocí digitálního vyšetření [50,51]. Nicméně ultrasonografické nálezy karcinomu prostaty jsou variabilní a zdá se, že v případě, kdy jsou DRE a hladina PSA normální, je detekován pouze velmi malý počet karcinomů [17,51,52]. Využití barevné dopplerovské sonografie se dosud vyhodnocuje, a její rutinní využití zatím neprokázalo zlepšení poměru detekce nebo *stagingu* [49,53].

4.4. Vztah mezi DRE, PSA, TRUS a karcinomem prostaty

Pozitivní prediktivní hodnota různých kombinací vyšetřovacích postupů, užívaná ve *screeningu* populace, se pohybuje v rozmezí 20 až 80 % [14,50,51]. Jestliže je při užití 1 ze 3 modalit výsledek abnormální, je pozitivní poměr biopsie 6 – 25 %; při 2 abnormálních 18 – 60 % a jestliže jsou abnormální všechny 3 modalities, je biopsie pozitivní v 56 – 72 %.

4.5 Biopsie prostaty

Digitálně řízená aspirační biopsie tenkou jehlou umožňuje určit diagnózu a cytologický *grading* tumoru s minimálním rizikem komplikací [54]. Aby však mohly být výsledky reprodukovatelné, vyžaduje tato metoda speciálně vyškoleného cytologa a nedoznala, mimo Skandinávii, všeobecného rozšíření.

Standardní metodou k získání materiálu pro histopatologické vyšetření se stala ultrazvukem řízená transrektální 18G biopsie.

Za předpokladu antibiotické profylaxe lze bez anestezie a s nízkým rizikem komplikací odebrat mnohočetné vzorky [55,56].

Při palpačním nálezu uzlů a současně elevaci PSA nad 10 ng/ml lze využít cílené biopsie lézí. Je-li však pacient kandidátem kurativní terapie, nejsou-li přítomny léze nebo je-li hladina PSA nižší než 10 ng/ml, je metodou volby biopsie systematická [57]. V takových případech se prováděly sextantové biopsie, jak byly popsány Hodgem et al [15]. Ke zlepšení poměru detekce karcinomu prostaty byl později standardní způsob získání sextantové biopsie nahrazen sextantovou biopsií orientovanou laterálně [58]. Biopsické vzorky získané tímto způsobem zahrnují posterolaterální stranu periferní zóny jako nejčastější předpokládanou lokalizaci časného karcinomu prostaty.

Jestliže je první biopsie negativní, doporučuje se biopsie opakovat. V případech přetrvávající indikace a negativní první biopsii se při druhé biopsii uvádí poměr detekce okolo 20 % [59,60]. V případě vysokého stupně prostatické intraepiteliální neoplazie (PIN) je indikována neodkladná rebiopsie, protože v 50 – 100 % prostat se současně vyskytuje karcinom [61,62].

5. STAGING

Primární posouzení rozsahu onemocnění karcinomem prostaty je prováděno pomocí DRE, měřením PSA a scintigrafickým vyšetřením skeletu, za určitých okolností doplněným CT-vyšetřením (počítačovou tomografií)/MRI (magnetickou rezonancí) a RTG-snímek hrudníku.

5.1 T-staging

Nejdříve se zaměřujeme na zhodnocení lokálního stadia tumoru, přitom nejzávažnější dopad na rozhodnutí o další léčbě má zjištění, zda jde o onemocnění intrakapsulární (T1-T2) nebo extrakapsulární (T3-T4). DRE vyšetření často podhodnocuje rozsah tumoru a ve studiích byla pozitivní korelace mezi DRE vyšetřením a patologickým stadiem tumoru nalezena méně než u 50 % tumorů [63]. Rozsáhlejší vyšetřování adekvátního T-stagingu je však doporučováno pouze ve vybraných případech, kdy přesně stanovený staging přímo ovlivní léčebné rozhodnutí, tj. v případě možnosti kurativní terapie.

S pokročilostí stadia vzrůstají sérové hladiny PSA. Když je však hladina PSA měřena u jednotlivého pacienta, ukazuje se omezená schopnost přesně předpovědět konečné patologické stadium. V důsledku produkce PSA jak benigní, tak i maligní prostatickou tkání, neexistuje přímý vztah mezi sérovou koncentrací PSA a klinickým nebo patologickým stadiem tumoru [64-66].

Ukazuje se však, že v predikci konečného patologického stadia je prospěšnější kombinace sérové hodnoty PSA, Gleason-skóre prostatické biopsie a klinického T-stadia, než samotné individuální parametry [67].

TRUS může odhalit nesuspektní extrakapsulární invazi, ale neurčuje rozsah s takovou přesností, aby mohl být doporučen pro rutinní využití v rámci stagingu. Při TRUS není předoperačně detekováno okolo 60 % tumorů pT3 [68]. Diferenciace mezi tumory T2 a T3 by neměly být založeny pouze na samotném TRUS vyšetření [49,69].

Ke zvýšení přesnosti předoperačního stagingu lze využít biopsii semenných váčků. Nedoporučuje se však provádět jako vyšetření první linie, měla by zůstat spíše rezervována pro pacienty s vysokým rizikem invaze do semenných váčků, u kterých by pozitivní biopsie mohla vést ke změně způsobu léčby. Významná je

skutečnost, že i negativní biopsie semenných váčků nevyklučuje přítomnost mikroskopické invaze. Všeobecně jsou kandidáty biopsie ze semenných váčků pacienti s klinickým stadiem T2a a hladinou sérového PSA nad 10 ng/ml [70,71]. Pozitivní biopsie ze semenných váčků je pravděpodobnější u pacientů s pozitivní biopsií karcinomu prostaty kdekoliv z oblasti báze prostaty [72]. Pro další zlepšení stagingu karcinomu prostaty před zahájením léčby může být očekávaným přínosem detailnější analýza multiplicitní biopsie prostaty (počet, stupeň a rozsah ložisek karcinomu prostaty, kapsulární perforace) [73-75].

Vysokým technickým standardem disponují v současnosti metody CT a MRI, ale ani jejich nálezy nejsou dostatečně spolehlivé k jednoznačnému posouzení invaze lokálního tumoru [76-79]. Extrémně vysokou přesnost zobrazení prostaty a periprostatické tumorózní infiltrace poskytuje dynamická, kontrastem potencionaná, endorektální MRI, která zlepšuje přesnost stagingu v porovnání s celotělovou MRI až o 16 % [80] a je považována za nejpřesnější neinvazivní metodou v identifikaci lokálně pokročilého onemocnění, zvláště s postižením semenných váčků [49]. Její rutinní využití v předléčebném stagingu však zůstává kontroverzní pro omezenou dostupnost MRI.

Pro plánování dávky zevní radioterapie ozařováním je nejužitečnější CT.

2. N-staging

N-staging by měl být prováděn pouze tehdy, pokud budou výsledky přímo ovlivňovat rozhodování o léčebném postupu. To je obvykle u pacientů s plánovanou kurativní léčbou. Zvýšené riziko přítomnosti metastáz v uzlinách je u vysokých hodnot PSA, stadia onemocnění T2b-T3, u tumorů málo diferencovaných a při perineurální invazi tumoru [67,81,82]. Pro předpověď postižení lymfatických uzlin metastázami u jednotlivého pacienta je samotné měření hladiny PSA málo přínosné [24]. To platí i o dalších předoperačně známých prognostických faktorech. Riziko skrytých metastáz v lymfatických uzlinách se spolehlivěji odhaduje kombinací výsledků PSA, DRE vyšetření a klasifikací (*gradem*) tumoru [67,81,82].

Tyto výsledky pomáhají definovat skupinu pacientů s nízkým rizikem metastáz v lymfatických uzlinách (< 10 %). V případech hladiny sérového PSA nižší než 20 ng/ml, stadia T2a nebo nižšího

a Gleason-skóre 6 nebo méně, je možné pacienty plánované ke kurativní léčbě bez rizika ušetřit vyšetření na případné postižení lymfatických uzlin [67].

Zlatým standardem N-stagingu je operační lymfadenektomie, provedená buď přístupem otevřeným nebo laparoskopicky.

Využití jak CT, tak MRI se považuje v důsledku jejich nízké senzitivity, která kolísá mezi 0 - 70 %, za omezené [76,83,84]. Přesnost CT zvyšuje současně provedená aspirační biopsie [85]. CT-vyšetření může být opodstatněné u pacientů s velmi vysokým rizikem skrytých metastáz v lymfatických uzlinách, protože specifita pozitivního CT-scanu je vysoká - v rozmezí 93 - 96 %. Pacienti s uzlinovými metastázami na CT nebo pozitivní aspirační biopsií tak mohou být ušetřeni operační lymfadenektomie [86].

5.3 M-staging

Axiální skelet je postižen u 85 % pacientů, umírajících na karcinom prostaty [87]. U jednotlivého pacienta přítomnost a rozsah kostních metastáz přesně odráží prognózu. U 70 % postižených pacientů indikuje přítomnost kostních metastáz elevace hladin kostní alkalické fosfatázy [88]. Časná detekce kostních metastáz upozorňuje na možnost komplikací, vyplývajících z destrukce skeletu. Nejcitlivější metodou ke zjištění kostních metastáz zůstává scintigrafické vyšetření skeletu, které poskytuje spolehlivější výsledky než klinické vyšetření, rentgenové vyšetření kostí, měření sérové alkalické fosfatázy a určení PAP [89,90].

V současné době jsou k dispozici jako optimální radiofarmaka difosfonáty technicia pro jejich extrémně příznivý poměr kumulace do kostní tkáně oproti měkkým tkáním [91]. Bylo zjištěno, že semikvantitativní systém hodnocení, založený na rozsahu onemocnění zaznamenaného na scanu kostí, koreluje s dobou přežívání [92]. Kromě kostí může karcinom prostaty metastazovat do kteréhokoliv orgánu, nejčastěji postihuje vzdálené lymfatické uzliny, plíce, játra, mozek a kůži. Jestliže symptomy naznačují možnost metastáz do měkkých tkání, je vhodné provést klinické vyšetření, RTG plic a hrudníku, ultrazvuk, CT a MRI-vyšetření.

Po dlouhou dobu byl hledán spolehlivý sérový marker ke zlepšení stagingu pacientů s karcinomem prostaty před léčbou. V současné době je markerem

volby PSA. Bylo zjištěno, že hladina sérového PSA nad 100 ng/ml před léčbou je jeden z nejdůležitějších indikátorů metastatického onemocnění, s pozitivní prediktivní hodnotou 100 % [93]. Na druhé straně, u pacientů s nízkou hladinou sérové koncentrace PSA byly skryté metastázy, detekovatelné ve skeletu, zjištěny velmi ojediněle. U hladiny sérového PSA pod 20 ng/ml je negativní prediktivní hodnota okolo 99 % [4]. Také se zkoumala korelace mezi sérovým PSA a scintigrafií skeletu u pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty [93-97]. Výsledky nasvědčují, že u pacientů se sérovou koncentrací PSA nižší než 10 ng/ml a s dobře nebo středně diferencovanými tumory, je scintigrafie skeletu v rámci *stagingu* zbytečná.

5.4 Směrnice při diagnostice a *stagingu* - shrnutí

1. Abnormální výsledek DRE vyšetření nebo elevace sérového PSA může být známkou karcinomu prostaty.
2. Diagnóza karcinomu prostaty závisí na histopatologickém (nebo cytologickém) potvrzení. Biopsie a další vyšetřování v rámci *stagingu* je indikováno, po individuálním zhodnocení zejména předpokládané délky života pacienta.
3. Lokální *staging* (T-*staging*) karcinomu prostaty je založen na výsledcích DRE a zobrazovacích vyšetření. Další informace poskytuje počet a lokalizace pozitivních prostatických biopsií, stupeň diferenciace tumoru a hladina sérového PSA.
4. Posouzení lymfatických uzlin (N-*staging*) je důležité jedině, když je plánována kurativní terapie. Přesný *staging* lymfatických uzlin je možno určit pouze bilaterální pánevní lymfadenektomií; CT/MRI mají omezený význam pro nízkou senzitivitu. Nicméně u pacientů s vysokým rizikem uzlinových metastáz je CT/MRI přínosné při zjišťování zvětšených lymfatických uzlin a při řízení aspirační biopsii, kdy umožňuje změnit rozhodnutí v neprospěch operačního postupu
5. Metastázy do skeletu (M-*staging*) jsou nejlépe verifikovatelné pomocí scintigrafie skeletu. U pacientů asymptomatických, s hladinou sérového PSA nižší než 10 ng/ml, současně s dobře nebo středně dobře diferencovaným tumorem, není toto vyšetření indikováno.

5.5. Literatura

1. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 1990; 26: 1167-1256.
2. 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.
3. Catalona WJ, Stein AJ. Staging errors in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1982; 127: 452-454.
4. Oesterling JE. Prostate-specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907-923.
5. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17: 337-347.
6. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nation-wide register cohort study. *Cancer* 1996; 77: 138-143.
7. 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.
8. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Stenby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 1977; 20: 680-688.
9. Zaridze DG, Boyle P. Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. *Br J Urol* 1987; 59: 493-502.
10. Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990; 143: 742-746.
11. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984; 33: 223-230.
12. Denis L, Morton MS, Griffiths G. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999; 35: 377-387.
13. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992; 70: 2861-2869.
14. Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 329-335.
15. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-75.
16. Brawer MK, Nagle RB. Transrectal ultrasound guided prostate biopsy following negative digitally guided biopsy. *J Urol* 1989; 141: 278A.
17. 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.
18. Chodak GW. Early detection and screening for prostatic cancer. *Urology* 1989; 34 (Suppl 4): 10-12.
19. Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E, Lofman O, Berglund K. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ* 1990; 300:1041-1044.
20. 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 multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283-1290.
21. Elgamal AA, Petrovich Z, van Poppet H, Baert L. The role of prostate specific antigen in the management of prostate cancer. In: *Carcinoma of the Prostate. Innovations in Management*. Petrovich Z, Baert L and Brady LW et al. (eds). Springer Verlag; Berlin, 1996; 179-196.
22. Semjonow A, Brandt BF, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate* 1996; 7 (Suppl): 3-16.
23. Semjonow A, Oberpenning F, Brandt B, Zechel C, Brandau W, Hertle L. Impact of free prostate-specific antigen on discordant measurement results of assays for total prostate-specific antigen. *Urology* 1996; 48 (Suppl): 10-15.
24. Wirth MP, Frohmuller HG. Prostate-specific antigen and acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and the prediction of regional lymph node metastases. *Eur Urol* 1992; 22: 27-32.
25. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petrol 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.
26. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147: 841-845.
27. Haas GP, Montle JE, Pontes JE. The state of prostate cancer screening in the United States. *Eur Urol* 1993; 23: 337-347.
28. 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.
29. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooney WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 815-816.
30. Benson MC, Olsson CA. Prostate specific antigen density - roles in patient evaluation and management. *Cancer* 1994; 74: 1667-1673.
31. Schmid H-P, Ravery V, Billebaud T, Toublanc M, Boccon-Gibod LA, Hermieu JF, Delmas V, Boccon-Gibod L. Early detection of prostate cancer in men with prostatism and intermediate prostate-specific antigen levels. *Urology* 1996; 47: 699-703.
32. Paul R, Breul J, Hartung R. Prostate-specific antigen density and age-specific prostate specific antigen values: the solution of prostate cancer screening? *Eur Urol* 1995; 27: 286-291.
33. Wolff JM, Boeckmann W, Effert PJ, Handt S, Jakse G. Evaluation of patients with diseases of the prostate using prostate-specific antigen density. *Br J Urol* 1995; 76: 41-46.
34. 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.

35. 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.
36. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993; 42: 365-374.
37. Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: a pathological analysis. *J Urol* 1996; 155: 1336-1339.
38. 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.
39. Luderer AA, Chen Y, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuny C, Sharp T, Smith W, Petteway J, Brawer MK, Thiel R. Measurement of the proportion of free to total prostatic-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology* 1995; 46: 187-194.
40. 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.
41. Demurs T, Shinohara N, Tanaka M, Enami N, Chiba H, Togashi M, Ohashi N, Nonomura K, Koyanagi T. The proportion of free to total prostate specific antigen - a method of detecting prostate carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1137-1143.
42. Wolff JM, Borchers H, Effert PJ, Habib FK, Jakse G. Free-to-total prostate specific antigen concentrations in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1996; 78: 409-413.
43. 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.
44. Oesterling JE, Chute CG, Jacobsen SJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal changes in serum PSA (PSA velocity) in a community-based cohort of men. *J Urol* 1993; 149: 412A.
45. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL. Value of measurements of the rate of change of serum PSA levels in prostate cancer screening. *J Urol* 1993; 149: 300A.
46. 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.
47. Elgamal AA, van Poppet HP, van de Voorde JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable, invisible stage T1 c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens - a different view. *J Urol* 1997; 157: 244-250.
48. 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.
49. Oyen RH. Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. In: *Carcinoma of the Prostate. Innovations in Management*. Petrovich Z, Baert L and Brady LW et al. (eds). Springer Verlag Berlin 1996; 65-96.
50. Gustavsson O, Norming U, Almgård L-E, Fredriksson A, Gustavsson G, Harvig B, Nyman CR. Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2400 men. *J Urol* 1992; 148: 1827-1831.
51. 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. *Cancer* 1996; 77: 150-159.
52. Jones WT, Resnick MI. Prostate ultrasound in screening, diagnosis and staging of prostate cancer. *Probl Urol* 1990; 4: 343-357.
53. Patel U, Richards D. The diagnostic value of colour Doppler flow in the peripheral zone of the prostate, with histological correlation. *Br J Urol* 1994; 74: 590-595.
54. Esposti PL, Elman A, Norlén H. Complications of transrectal aspiration biopsy of the prostate. *Scand J Urol Nephro* 1975; 9: 208-213.
55. 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.
56. Collins GN, Lloyd SN, Hekir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided biopsies - true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol* 1997; 79: 460-463.
57. Aus G, Ahlgren G, Hugosson J, Pedersen K, Rensfeldt K, Soderberg R. Diagnosis of prostate cancer: optimal number of prostate biopsies related to serum PSA and findings on digital rectal examination. *Scand J Urol Nephro* 1997; 131: 541-544.
58. Stamey TA. Making the most out of six systemic sextant biopsies. *Urology* 1995; 45: 2-12.
59. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostate biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1994; 151: 1571-1574.
60. Roerhord CG, Pickers GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated ultrasound guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnosis and prostate specific antigen levels. *Urology* 1996; 47: 347-352.
61. Zlotta AR, Raviv G, Schulman CC. Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma in patients with isolated prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996; 30: 249-255.
62. 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.
63. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in the volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986; 136: 1228-1230.
64. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989; 142: 1011-1017.
65. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate-specific antigen in the determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989; 141: 873-879.
66. 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 tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143: 747-753.
67. Partin AW, Yoo J, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 110-114.
68. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radio* 1990; 31: 597-600.
69. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol* 1993; 73: 65-69.
70. 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.
71. Allepuz Losa CA, Sans Velez JI, Gil Sanz MJ, Plaza Mas L, Rioja Sanz LA. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol* 1995; 154: 1407-1411.
72. Guillonnet B, Debras B, Veillon B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G. Indications for preoperative vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. *Eur Urol* 1997; 32: 160-165.
73. Ackermann DA, Barry JA, Wicklund RA, Olson N, Lowe BAI. 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.
74. 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.
75. Ravery V, Schmid H-P, Toubanc 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.
76. Bezzi M, Kressel HY, Allen KS, Schiebler ML, Altman HG, Wein AJ, Pollack HM. Prostatic carcinoma: Staging with MR imaging at 1.5T. *Radiology* 1988; 169: 339-346.
77. Platt JF, Bree RL, Schwab RE. The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate. *Am J Roentgenol* 1987; 149: 315-318.
78. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, Hamper U, Walsh PC, McNeil BJ. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. *N Engl J Med* 1990; 323: 621-626.
79. Schiebler ML, McSherry S, Keefe B, Mittelstaedt CA, Mohler JL, Dent GA, McCartney WH. Comparison of digital rectal examination, endorectal ultrasound, and body coil magnetic resonance imaging in the staging of adenocarcinoma of the prostate. *Urol Radiol* 1991; 13: 110-118.
80. Schnell MD, Imai Y, Tomaszewski J, Pollack H, Lenkinski RE, Kressel HY. Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging. *Radiology* 1991; 178: 797-802.
81. 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: 1722-1736.

82. 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.

83. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Schulman Y. CAT scanning and staging of prostate cancer: *Urology* 1981; 23: 505-508.

84. 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.

85. Van Poppet H, Amey F, Oyen R, Van de Voorde WM, Baert L.

Accuracy of combined computer tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostate carcinoma. *J Urol* 1994; 151: 1310-1314.

86. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, Presti JC, 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.

87. Whitmore WF Jr.

Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984; 11: 209-220.

88. 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(4A): 2653-2655.

89. 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.

90. O'Donoghue EPN, 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.

91. Buell U, Kleinhans E, Žörn-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.

92. 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.

93. Rana A, Karamanis K, Lucal 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.

94. 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.

95. Oesterling JE, Martin SK, Bergstrahl EJ, Lowe FC. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993; 269: 57-60.

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

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

6. TERAPIE: ODLOŽENÁ LÉČBA (Watchful waiting - WW - pečlivé sledování)

6.1. Souhrn

Definice

Termín odložené léčby neboli pečlivé sledování (WW) bývá používán u léčebné strategie, která zahrnuje aktivní stanovisko k odložené léčbě až do doby, než je potřebná. Neznamená to, že vlivem okolností nebude probíhat léčba paliativní nebo hormonální, pokud se objeví symptomatická progresse (lokální nebo systémová). Ve vybraných případech může také vzácně zahrnovat mladší pacienty s lokalizovaným onemocněním, u nichž je léčba s kurativním záměrem odložena do doby, kdy se objeví známky aktivity tumoru (např. vzestup hladiny sérového PSA). Pacienti, jimž je nabízeno WW musí být pečlivě sledováni. Stojí za zmínku, že pacientovy obavy jsou také symptomem a mohou indikovat aktivní léčbu.

Indikace

Za předpokladu lokalizovaného karcinomu prostaty (Nx-NO, MO):

- Stadium T1a - dobře a středně dobře diferencované tumory. U mladých pacientů s očekávanou délkou života více než 10 let se doporučuje opakované vyšetření PSA, TRUS a biopsie zbývající prostatické tkáně.
- Stadium T1b-T2b - dobře a středně dobře diferencované tumory. U asymptomatických pacientů s očekávanou délkou života kratší než 10 let.

Možnosti volby

Za předpokladu lokalizovaného karcinomu prostaty (Nx-NO, MO):

- U pacientů ve stadiu T1b-T2b, kteří jsou dobře informováni a mají karcinom

prostaty dobře diferencovaný nebo Gleason-skóre 2 – 4 a jejichž očekávaná délka života je 10 – 15 let. Ne všichni pacienti jsou ochotni akceptovat vedlejší účinky aktivní léčby. Dobře informovaní, asymptomatické pacienti s vysokými hladinami PSA, u nichž je vyléčení nepravděpodobné.

Při lokálně pokročilém onemocnění (stadium T3-T4):

- Asymptomatické pacienti s dobře a středně diferencovaným karcinomem prostaty a krátkou očekávanou délkou života.

Při metastatickém postižení (M1):

- Vzácně u pacienta bez symptomů a s možností ukončit sledování.

6.2 Odložená léčba lokalizovaného karcinomu prostaty (stadium T1-T2, Nx-NO, MO)

Bylo učiněno několik pokusů o shrnutí klíčových studií zabývajících se odloženou léčbou u pacientů s předpokládaným lokalizovaným karcinomem prostaty [1-6]. Většina z nich dospěla ke stejným závěrům, protože analyzovaly přibližně stejné série, ale s poněkud odlišnou metodikou.

Studie Chodaka et al je analýzou originálních dat nashromážděných od 828 pacientů vedených v pečlivém sledování [1]. Je založena na souboru pacientů ze 6 nerandomizovaných studií [6-13]. Výsledky této hromadné analýzy popisují karcinom specifické přežívání a přežívání bez metastáz po 5 a 10 letech sledování (tab. 2) [1]. Význam diferencovanosti tumoru je zřejmý, s velmi nízkým poměrem přežívání u tumorů grade 3. Dokonce, jestliže je 10letý poměr karcinom specifického přežívání stejně dobrý (87 %) pro tumory grade 1 a 2, u grade 3 je signifikantně vyšší poměr progresse a u 42 % pacientů se vyvinou metastázy.

Tab. 2. Výsledek odložené léčby u lokalizovaného karcinomu prostaty v závislosti na diferencovanosti tumoru (tumour grade) [1].

	Procento pacientů (95 % konfidenční interval - CI)	
	5 let	10 let
Pro onemocnění specifické přežívání		
Grade 1	98 (96-99)	87 (81-91)
Grade 2	97 (93-98)	87 (80-92)
Grade 3	67 (51-79)	34 (19-50)
Přežívání 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)

Význam stupně diferenciacie tumoru na prežívání při konzervativním přístupu ke karcinomu prostaty byl také vyzvednut v rozsáhlém seznamu studií, využívajících databáze SEER [14]. Pacienti s tumory grade 1, 2 a 3 měli poměr karcinom specifického prežívání 92 %, 76 %, respektive 43 %.

Studie Chodaka et al také specificky popisuje výsledky pro pacienty se stadiem T1a [1]. Ti mají karcinom specifický 10letý poměr prežívání 96, respektive 94 % pro tumory grade 1 a 2. Poměr prežívání bez metastáz byl 92 % u pacientů s tumory grade 1, ale 78 % pro pacienty s tumory grade 2, což ukazuje vyšší riziko progresu v případech tumorů středně diferencovaných. Tento rozdíl v poměru progresu je v souladu s dalšími studii onemocnění stadia T1a [15,16]. Aby byl u pacientů přesně určen *staging* a nebyla přehlédnuta přítomnost expanzivnějších nebo špatně diferencovaných tumorů, jsou oprávněná opakovaná vyšetření PSA, TRUS a punkční biopsie, zvláště u mladších mužů s dlouhou očekávanou délkou života [17].

Ve studii Albertsena et al je navíc popisován vliv diferenciacie na riziko progresu tumoru a nakonec smrti z důvodu onemocnění karcinodem prostaty [18]. Autoři znovu vyšetřili všechny bioptické vzorky všeobecně akceptovaným Gleason-*grading*ovým systémem a prokázali, že riziko smrti na karcinom prostaty je velmi vysoké u tumorů s Gleason 7-10, střední u Gleason 6 a nízké u karcinomů s Gleason 2-5 (tab. 3) [18,19]. Tato studie rovněž ukazuje, že tumory s Gleason 6-10 představují, při více než 15letém sledování, kontinuálně narůstající riziko smrti pacienta při konzervativním způsobu léčby. K posouzení výsledků léčby lokalizovaného karcinomu prostaty byly

nedávno publikovány v diskusním článku o rozmanitých metodách křivky specifického prežívání týkající se této skupiny pacientů [19].

Výše uvedená data ukazují vysoké riziko progresu tumoru při konzervativní léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty. Výsledky dalších studií prokázaly, že pacienti s očekávanou délkou života více než 10 let, kteří zůstali bez kurativní léčby, měli vyšší poměr mortality na karcinom prostaty [20-22].

Existující riziko odložené hormonální terapie až do progresu onemocnění se zdá být nízké, ačkoliv bylo u lokalizovaného karcinomu prostaty po 15letém sledování při odložené léčbě popsáno kratší karcinom-specifické prežívání v porovnání s bezprostřední hormonální terapií [23].

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

Literární údaje o odložené léčbě lokálně pokročilého karcinomu prostaty jsou skromné. Neexistují randomizované studie porovnávající agresivnější léčbu, jakou je radiační terapie nebo operace, eventuálně v kombinaci s léčbou hormonální. Většina pacientů s lokálně pokročilým karcinodem prostaty, u nichž dojde při odložené léčbě k progresi onemocnění, je kandidátem hormonální léčby. Některé nerandomizované studie uvádějí, že hormonální léčba může být bez rizika odložena až do doby, kdy dojde k metastazování, protože při porovnání pacientů léčených neodkladnou orchiektomií a odloženou léčbou nebyla potvrzena delší doba prežívání [24,25]. Nicméně při srovnání velkých, randomizovaných studií provedených *Medical Research Council*

(MRC), byl prokázán benefit prežívání při neodkladné hormonální terapii [26] srovnatelný s výsledky Lundgren et al, uvedených výše [23].

Po dobu 169 měsíců bylo sledováno 50 vybraných asymptomatických pacientů (průměrný věk 71 let) s dobře nebo středně dobře diferencovaným karcinodem prostaty ve stadiu T3 MO [27]. Poměr 5- a 10letého karcinom-specifického prežívání byl 90%, respektive 74% a pravděpodobnost, že byli pacienti po 5 a 10 letech bez léčby, byla 40%, respektive 30%. Autoři docházejí k závěru, že pečlivé sledování (WW) může být volbou léčby u vybraných pacientů s tumorem T3, pokud není málo diferencovaný a očekávaná délka života pacientů je kratší než 10 let.

6.4 Odložená léčba u metastazujícího karcinomu prostaty (stadium M1)

Na toto téma existuje velmi málo údajů. Jedinými kandidáty pro tento způsob léčby by měli být asymptomatictí pacienti se silnou touhou vyhnout se vedlejším účinkům spojeným s léčbou. Ve většině případů je čas bez léčby (před výskytem symptomů) velice krátký, protože medián prežívání je okolo 2 let. Studie MRC zdůrazňuje na riziko rozvoje symptomů (patologické fraktury, komprese míchy), a dokonce úmrtí na karcinom prostaty, pokud pacient neobdrží hormonální léčbu [26,28]. Jestliže je u pacienta s karcinodem prostaty zvolena léčba odložená, musí být možnost přerušit sledování.

6.5 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.
2. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooney 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.
3. Thompson IM. Observation alone in the management of localized prostate cancer: the natural history of untreated disease. *Urology* 1994; 43: 41-46.
4. Schelhammer PF. Contemporary expectant therapy series: a viewpoint. *Urology* 1994; 44: 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.
6. Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF Jr. Recent results on management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer* 1993; 72: 310-322.

Tab. 3. Riziko úmrtí na karcinom prostaty do 15 let ve vztahu ke Gleason-skóre v době stanovení diagnózy u pacientů ve věku 55 – 74 let a s lokalizovaným onemocněním [17,18].

Gleason-skóre	Riziko úmrtí na karcinom	Karcinom-specifická mortalita ¹
2 – 4	4 – 7 %	8 %
5	6 – 11 %	14 %
6	18 – 30 %	44 %
7	42 – 70 %	76 %
8 – 10	60 – 87 %	93 %

¹Ve studované populaci se míra rizika úmrtí na karcinom liší pro různé věkové kategorie a představuje skutečné riziko (v úvahu jsou brána aktuální, vzájemně neslučitelná úmrtí z jiných příčin). Karcinom specifická mortalita kompenzuje rozdíly ve vzájemně neslučitelné mortalitě a ukazuje, zda pacient skutečně žil 15 let.

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.

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: 1091-1096.

9. Jones GW. Prospective, conservative management of localized prostate cancer. *Cancer* 1992; 70 (Suppl): 307-310.

10. Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM. Expectant management of localized prostate cancer. *Cancer* 1991; 67: 1091-1096.

11. Adolfsson J, Carstensen J, Lowhagen T. Deferred treatment in clinically localised prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1992; 69: 183-187.

12. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Krusemo UB, Kranz W. Natural history of localized prostate; A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989; 1: 799-803.

13. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992; 267: 2191-2196.

14. Lu-Yao GL, Yao S-L. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997; 349: 906-910.

15. Lowe BA. Management of stage T1 a prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1996; 14: 178-182.

16. Loughlin KR, Renshaw AA, Kumar S. Expectant management of stage A-1 (T1 a) prostate cancer utilizing serum PSA levels: a preliminary report. *J Surg Oncol* 1999; 70: 49-53.

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.

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.

19. Albertsen P, Hanley JA, Murphy-Setzko M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol* 1999; 162: 439-444.

20. Aus G, Hugosson J, Norlén L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995; 154: 460-465.

21. 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.

22. Brasso K, Friis S, Juel K, Jorgensen T, Iversen P. Mortality of patients with clinically localised prostate cancer treated with observation for 10 years or longer: a population based study. *J Urol* 1999; 161: 524-528.

23. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K, The South Sweden Prostate Cancer Study Group. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: a randomized multicenter study with 15 years of follow-up. *J Urol* 1995; 153: 1580-1586.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced nonmetastatic prostate cancer: a long-term follow-up. *J Urol* 1999; 161: 505-508.

28. Walsh PC, 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. *J Urol* 1997; 158: 1623-1624.

7. LÉČBA: RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE

7.1 Souhrn

Definice

Operativní léčba karcinomu prostaty spočívá v radikální prostatektomii, jejímž smyslem je odstranění celé prostatické žlázy mezi uretrou a močovým měchýřem, i s odstraněním obou semenných váčků. Operace se rutinně provádí z přístupu buď retropubického nebo transperineálního.

Indikace

Pravděpodobně kurabilní karcinom prostaty u pacientů s očekávanou délkou života více než 10 let:

- Stadium T1a, kdy je očekávané přežívání 15 nebo více let, nebo při vysokém *grade*
- Stadium T1b, T2
- Stadium T1c, pokud není pravděpodobnost, že je klinicky nevýznamný

Fakultativní indikace

- Stadium T3, jestliže je omezená extrakapsulární expanze, Gleason-skóre nižší než 8 a hladina PSA pod 20 ng/ml

Kontraindikace

Jestliže není očekáván přínos v přežívání:

- Očekávaná délka života kratší než 10 let
- Stadium onemocnění T1a s omezenou očekávanou délkou život a Gleason-skóre 7 nebo vyšší

Jestliže je malá pravděpodobnost vyléčení:

- Stadium onemocnění T3 s rozsáhlou extrakapsulární expanzí, vysoká hladina PSA nebo nízká diferenciace.

7.2 Obecné úvahy

Ačkoliv se předpokládalo, že časný karcinom prostaty může být bez léčby pouze sledován, mají pacienti s klinicky lokalizovaným karcinomem značné riziko úmrtí na toto onemocnění [1]. Standardní operační technikou v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty je radikální prostatektomie. Tento postup byl použit na začátku 20. století Youngem [2], který zvolil perineální přístup, zatímco Memmelaar a Millin provedli poprvé radikální prostatektomii retropubicky [3]. Radikální prostatektomie byla pro její přidruženou morbiditu značně nepopulární. Velké krevní ztráty, častá inkontinence moči a jistá erektilní impotence se považovaly za příliš vysokou cenu léčby onemocnění, které mělo často protrahovaný průběh. V roce 1982 publikovali Walsh a Donker anatomii dorzálního venózního komplexu a technické operační aspekty potřebné k dramatickému snížení krevních ztrát a ušetření neurovasikulárních svazků k vyvarování se definitivní erektilní dysfunkce [4].

V současné době celá řada odborníků považuje radikální prostatektomii za léčbu první volby k dosažení eradikace časného karcinomu prostaty [5]. Častěji je volen přístup retropubický, protože umožňuje současné zhodnocení pánevních lymfatických uzlin - výhoda oproti přístupu perineálnímu. Předpokládalo se, že perineální radikální prostatektomie má oproti retropubickému přístupu častěji pozitivní chirurgické okraje, ale nebylo to potvrzeno [6,7]. Je pravděpodobné, že laparoskopická lymfadenektomie a perineální prostatektomie mají nižší morbiditu než operace retropubická, ale randomizované studie nejsou k dispozici.

Pooperační komplikace radikální prostatektomie jsou uvedeny v tab. 4. Úmrtnost je 0 - 1,5 % [8], píštěle močového traktu se vyskytují u 1,2 - 4 % pacientů [9] a inkontinence moči, která přetrvává více jak 1 rok u 7,7 % [10]. Erektální dysfunkce se vyskytuje téměř u všech pacientů, ale nervy šetřící techniky se zaměřují na časná stadia onemocnění [11]. Pacienti, kteří mají prospěch z nervy šetřící radikální prostatektomie, mají vyšší pravděpodobnost lokální recidivy onemocnění, a proto by měli být pečlivě vybíráni. Pacienti s málo diferencovanými tumory, apikální expanzí tumoru a peroperačně palpovatelným tumorem nejsou vhodnými kandidáty pro nervy šetřící přístup [12].

Tab. 4. Komplikace radikální prostatektomie.

Komplikace	Incidence (%)
úmrtí při operaci	0,0 - 2,1
velké krvácení	1,0 - 11,5
poranění rekta	0,0 - 5,4
hluboká žilní trombóza	0,0 - 8,3
plicní embolizace	0,8 - 7,7
lymfokéla	1,0 - 3,0
odkapávání moči, fistula	0,3 - 15,4
mírná stresová inkontinence	4,0 - 50,0
výrazná stresová inkontinence	0,0 - 15,4
impotence	29,0 - 100,0
obstrukce hrdla močového měchýře	0,5 - 14,6
ureterální obstrukce	0,0 - 0,7
striktura uretry	2,0 - 9,0

7.3 Indikace radikální prostatektomie

Cílem postupu u mužů s lokalizovaným karcinomem prostaty a očekávanou délkou života 10 a více let, musí být eradikace onemocnění [13]. Pečlivé sledování (WW) může být oprávněné u pacientů s kratší očekávanou délkou života při nízkém stadiu a nízkém *grade* tumoru, ale u mladších mužů není pro riziko progresu tumoru akceptabilní [14]. Pokud pacienti s klinicky lokalizovaným karcinomem prostaty nejsou vhodnými kandidáty kurativní léčby, může jim být poskytnuta primární léčba hormonální. Ve skutečnosti neexistuje pro radikální prostatektomii věkový limit, proto by pacientovi neměl být odepřen tento přístup pouze na podkladě jeho věku [15].

Stadium T1a-T1b CaP

Stadium karcinomu prostaty T1a je vedlejší nález karcinomu v 5 % nebo méně resekované prostatické tkáni (*transuretrální resekcí prostaty* - TURP nebo otevřenou prostatektomií), zatímco T1b stadium obsahuje více než 5 % karcinomu. Přestože riziko progresu neléčeného T1a karcinomu prostaty je po 5 letech pouze 5 %, po 10 - 13 letech jich progreduje přibližně 50 %. U mladších mužů s očekávanou délkou života 15 a více let je reálná šance progresu onemocnění, zvláště u málo diferencovaných tumorů.

Naproti tomu se u většiny pacientů s tu-

mory T1b po 5 letech očekává progresu onemocnění a agresivní léčba je často oprávněná [16]. Je proto velmi důležité rozlišovat mezi tumory T1a a T1b. Co se týče špatně diferencovaných T1a tumorů, je pacientům s očekávanou délkou života 10 a více let nabízena radikální prostatektomie. Radikální prostatektomie může být velmi obtížná po důkladné TURP, při níž není ponechána téměř žádná reziduální prostata [17]. V těchto případech by jako alternativní léčba s kurativním záměrem mohla být nabídnuta radioterapie.

Stadium T1c CaP

Představuje klinicky nezřetelný tumor odhalený punkční biopsií obvykle na základě zvýšení hladiny PSA. Je obtížné u jednotlivého pacienta odlišit klinicky nesignifikantní a život ohrožující karcinom prostaty. Většina studií však zdůrazňuje, že tumory detekované elevací PSA jsou nejčastěji signifikantní a neměly by zůstat neléčeny [18]. Podíl nesignifikantních tumorů, detekovaných díky elevaci PSA, kolísá mezi 11 % až 16 % [19,20]. Kromě toho je 30 % T1c tumorů lokálně pokročilých. Výskyt PIN není indikací k léčbě, přestože u 30 % pacientů s vysokým *grade* PIN je do 5 let a u 80 % do 10 let přitomen invazivní adenokarcinom. Přesto bez průkazu invazivního karcinomu není radikální prostatektomie doporučována.

Velkým problémem je, jak při punkční biopsii prostaty rozpoznat tumory, které nevyžadují radikální prostatektomii, protože budou při definitivním patologickém vyšetření resekovanych vzorků nesignifikantní. Nedávno bylo prokázáno, že u tumorů dobře diferencovaných, zjištěných pouze ve 3 nebo méně ze 6 bioptických vzorků, s invazí omezenou na méně než 50 % vzorku a při poměru volného k celkovému PSA 0,15 nebo vyšší, je 94% pozitivní prediktivní hodnota, že tumor je nesignifikantní [21,22].

U pacientů s vysokou pravděpodobností nesignifikantních tumorů tak může být přijatelné pouhé sledování. Obecně by však měl být u pacientů s tumory T1c zastáván přístup radikální prostatektomie; je dobré si uvědomit, že ve většině případů bude zjištěn signifikantní tumor.

Stadium T2 CaP

Pokud tumor zasahuje 1 lalok nebo méně a je ohraničen na prostatu, je progresu onemocnění očekávána u většiny dlouhodobě přežívajících pacientů. Uvádí se, že časový medián k progresu neléčeného T2 onemocnění je 6 - 10 let. T2a pacien-

tům s očekávanou délkou života 10 let by měla být nabídnuta radikální prostatektomie, protože 35 - 55 % z nich bude mít, pokud zůstanou neléčeni, do 5 let progresu onemocnění [23]. Karcinom T2b, ještě omezený na prostatu, ale zasahující více než polovinu jednoho nebo oba laloky progreduje do 5 let u více než 70 % pacientů.

U pacientů se stadiem karcinomu T2 a očekávanou délkou života více než 10 let je radikální prostatektomie jedním z doporučovaných standardů terapie. Jestliže je diagnóza stanovena dostatečně brzy a tumor je při patologickém vyšetření omezený na prostatu, je prognóza po radikální prostatektomii výborná [24,25].

U tumorů T2 byla navržena taktika pečlivého sledování (WW) [26]. Jestliže je pro T2 karcinomy nízkého *grade* navrženo pečlivé sledování, měli bychom mít na paměti, že předoperační hodnocení *grade* tumoru z punkční biopsie je často nespolehlivé [27].

Bylo však jasně prokázáno, že většina špatně diferencovaných tumorů expanduje mimo prostatu. Prognóza pacientů s vysokým *grade* tumoru, který je ještě omezený na prostatu, je dobrá [28].

Stadium T3 CaP

T3a karcinom je definován jako kapsulu perforující a T3b karcinom jako infiltrující semenné vajíčky. V minulosti byl lokálně pokročilý karcinom patrný přibližně u 40 % klinicky diagnostikovaných tumorů. Tento počet musí dnes být nižší, ale přístup k léčbě zůstává kontroverzní [29]. U extrakapsulárních tumorů je výsledkem radikální prostatektomie často nekompletní excize tumoru. U těchto tumorů je, v porovnání s tumory omezenými na prostatu, vyšší morbidita a podstatně vyšší riziko lokální recidivy. U většiny pacientů nakonec onemocnění systémově progreduje. Proto zůstává otázkou, zda by mělo, či nemělo být uvažováno o operativní léčbě. Je jen málo studií o výsledcích léčby pacientů s klinickým T3 karcinomem [30-38].

Výsledky operační léčby karcinomu prostaty klinického stadia T3 jsou tradičně odrazující [39], hlavně proto, že pacienti mají zvýšené riziko jak metastáz v lymfatických uzlinách, tak lokálního nebo vzdáleného relapsu onemocnění [40]. Oblíbená se stala kombinovaná léčba s hormonální a radiační terapií [39,41].

U těchto pacientů chybí dostatečné údaje z randomizovaných klinických

studii, porovnávající možnosti výběru definitivní terapie, uvažovat lze pouze o jednotlivých nebo multicentrických studiích, které popisují roli radikální prostatektomie v tomto stadiu. Většina studií prokázala, že přibližně 15 % všech klinických karcinomů T3 bylo stadiem nadhodnoceno (cT3, pT2), zatímco pouze 8 % podhodnoceno (cT3, pT4) [30,32]. Zatímco pacientům s nadhodnoceným stadiem se vedlo evidentně dobře, u většiny pacientů s pT3b karcinomem se zanedlouho projevila progresse onemocnění. U klinického karcinomu T3 jako celku je totální poměr přežívání bez elevace PSA po 5 letech přibližně 20 %. Je však těžké odmítnout radikální prostatektomii všem pacientům s klinickým T3 karcinomem prostaty, protože přinejmenším vybraná skupina z nich by mohla být samotnou radikální prostatektomií vyléčena. Ve většině studií, zabývajících se léčbou klinického T3 karcinomu prostaty, je dalším problémem „kontaminace“ následnou léčbou, buď adjuvantní radioterapií nebo bezprostřední nebo odloženou hormonální terapií. Gleason-skóre má jednoznačný vliv na progresi [28], ale ne vždy je korelace mezi biopsií a vzorky Gleason-skóre spolehlivá.

Na druhé straně jsou nezávislými prognostickými faktory přežívání bez elevace PSA infiltrace semenných váčků, infiltrace lymfatických uzlin, pozitivní chirurgické okraje a vysoká hodnota PSA. Někteří autoři použili hodnotu sérového PSA k vyhodnocení výsledků [21,30,37]. Další prokázali, že u pacientů s klinickým karcinomem T3a a koncentrací PSA pod 10 ng/ml lze očekávat poměr přežívání bez elevace PSA po 5 letech ve více 60 % [38].

Operační řešení je jako volba léčby zvažováno ještě u pacientů s klinickým T3a karcinomem prostaty, kteří mají hodnoty PSA nižší než 10 nebo 25 ng/ml. Prospěch z této terapeutické volby nemusí mít pouze pacienti s klinicky nadhodnoceným stadiem (pT2), ale také jednotlivci, kteří mají skutečně pT3a tumor.

Problémem zůstává předoperační výběr pacientů, kteří nemají infiltrované uzliny nebo semenné váčky. V předpovědi patologického stadia onemocnění mohou být užitečné nomogramy, zahrnující hladinu PSA, stadium a Gleason-skóre [22]. Při rozhodování o pacientech, kteří by neměli prospěch z operačního přístupu, může být nápomocno také CT-vyšetření uzlin a vyšetření semenných váčků pomocí MRI nebo přímo biopsií vlastních uzlin nebo semenných váčků.

Aby se udržela přijatelná úroveň morbidity, vyžaduje radikální prostatektomie u klinického T3 karcinomu dostatečnou operační kvalifikaci. Nárůst celkových operačních zkušeností u radikální prostatektomie klinického T3 karcinomu jistě přispívá ke snížení poměru operační morbidity [34].

Postižení uzlin

Indikace radikální prostatektomie u všech výše popsaných stadií předpokládá průkaznou absenci infiltrace uzlin.

Postižení lymfatických uzlin - jejich pozitivita (N+) vede k systémové progresi onemocnění. U všech pacientů, pokud jsou sledováni dostatečně dlouhou dobu, dochází po určitém čase k selhání. Přesto se prokázalo, že při kombinaci radikální prostatektomie a simultánní hormonální léčby má 10letý karcinom-specifický poměr přežívání 80 % [42]. Je však diskutabilní, zda by těchto výsledků mohlo, či nemohlo být dosaženo samotnou hormonální terapií.

Většina urologů se zdráhá provést radikální prostatektomii u klinického N+ postižení nebo předčasně ukončí radikální prostatektomii v případě, že se na peroperačním vyšetření „na zmrzlo“ prokáže infiltrace uzlin. Je třeba poznamenat, že i po radikální prostatektomii se může prokázat v konečném patologickém vyšetření mikroskopická infiltrace v uzlinách. Incidence progresse tumoru je nižší u pacientů s menším počtem pozitivních lymfatických uzlin a s infiltrací pouze

mikroskopickou. Pacienti s N+ mají obvykle signifikantní postižení uzlin a bývají léčeni pouze hormonálními manipulacemi. U pacientů, u nichž se potvrdí pN+ po radikální prostatektomii, by měla být obhajována adjuvantní hormonální terapie, ačkoliv do dneška neexistuje randomizovaná studie, která by prokázala jakékoliv prodloužení přežívání při časně versus odložené léčbě.

Výsledky radikální prostatektomie

Výsledky týkající se radikální prostatektomie dosažené v řadě studií jsou zaznamenány v tab. 5 [43-47].

7.4 Závěr

Radikální prostatektomie by měla být vyhrazena pro pacienty, kteří mají vysokou pravděpodobnost vyléčení a kteří budou žít dostatečně dlouho (10 let), aby měli z této léčby prospěch. Samotná operace vyléčí většinu mužů s orgánově ohraničeným onemocněním nebo se středně diferencovanými tumory, které perforovaly prostatickou kapsulu v rozsahu, kde je ještě možné získat zdravé chirurgické okraje. Role radikální prostatektomie u pozitivních okrajů a u špatně diferencovaných extrakapsulárních tumorů zůstává pochybná. Kromě toho je ještě předmětem zkoumání využití kombinace léčby s hormonálními manipulacemi a/nebo radioterapií v neoadjuvantním nebo adjuvantním režimu. Pomoc v určení úloh těchto různorodých terapeutických přístupů přinesou dobře naplánované, prospektivní, randomizované studie.

Radikální prostatektomie je účinný a bezpečný způsob léčby lokalizovaného karcinomu prostaty, přičemž vzrůstá význam detekce karcinomů posuzováním hodnot PSA. U tumorů T1, které vyžadují léčbu, by měla být nabídnuta nervy šetřící radikální prostatektomie. U karcinomů T2a, jejichž stadium je často podhodnoceno, by měla být navržena oboustranná, nervy šetřící procedura. U karcinomu T2b pokus o nervy šetřící postup může vést

Tab. 5. Výsledky radikální prostatektomie.

Studie	Počet pacientů	Průměrná doba sledování (měsíce)	5leté přežívání bez elevace PSA (%)	10leté přežívání bez elevace PSA (%)
Partin et al 1993 [43]	894	53	87	77
Catalona a Smith 1994 [44]	925	28	78	65
Ohori et al 1994 [45]	500	36	76	73
Trapasso et al 1994 [46]	601	34	69	47
Zincke et al 1994 [47]	3170	60	70	52

k pozitivním chirurgickým okrajům a dát podnět k lokální recidivě. Radikální prostatektomií mohou být léčeny i některé dobře nebo středně diferencované karcinomy T3 s nízkou hladinou PSA. U pacientů s pozitivními okraji může být přínosná adjuvantní radioterapie a u pacientů s pN+ nebo infiltrací semenných váčků zase léčba hormonální. Radikální prostatektomie, jako většina operací pro karcinom, je jedinečnou možností léčby a měl by ji proto provádět zkušený urolog, který je schopen dosáhnout vyváženosti mezi rozsáhlou lokální resekci při současném vyloučení operačních komplikací.

7.5 Literatura

- Lerner SP, Seale-Hawkins C, Carlton CE, Scardino PT. The risk of dying of prostate cancer in patients with clinically localized disease. *J Urol* 1991; 146: 1040-1045.
- Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905; 16: 315-321.
- Memmler J, Millin T. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949; 62: 340-348.
- Walsh PC, Donkey PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128: 492-497.
- Van Poppet H, De Ridder D, Goethuys HH, Elgamal AA, Baert L. Surgical treatment of carcinoma of the prostate. In: *Carcinoma of the Prostate. Innovations in Management* Petrovich Z, Baert L, Brady LW (eds), Petrovich Z et al. (eds). Springer Verlag: Berlin, 1996; 105-124.
- Boccon-Gibod L, Ravery V, Vortos D, Toubanc M, Delmasse 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.
- 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: 1565-1568.
- Davidson PJ, Van den Ouden D, Schroeder FH. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol* 1996; 29: 168-173.
- Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994; 43: 47-51.
- 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.
- 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.
- Huland H, Hubner D, Henke RP. Systemic biopsies and digital rectal examination to identify the nerve-sparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage T1, T2, NO prostatic carcinoma. *Urology* 1994; 44: 211-214.
- 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). Scientific Communication International Ltd., Jersey, Channel Islands, 1997, 227-257.
- 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.
- 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.
- Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988; 140: 1340-1344.
- Van Poppet H, Ameys F, Van de Voorde WM, Baert L. Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 456-462.
- Elgamal AA, Van Poppet HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable invisible stage T1 prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1997; 157: 244-250.
- Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, Bostwick DG. PSA detected (clinical stage T1 c or B0) prostate cancer: pathologically significant tumors. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 687-693.
- Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1721-1729.
- Epstein JI, Chan DW, Sokoli LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB. Nonpalpable stage T1 prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total PSA levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998; 160: 2407-2411.
- Partin AW, Kaftan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson J. 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.
- Graverson PH, Nielsson KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A 15 year follow-up. *Urology* 1990; 36: 493-498.
- Gibbons RP. Total prostatectomy for clinically localized "prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. *NCI Monogr* 1988; 7: 123-126.
- Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 395-406.
- Johansson JE, Andersson SO. Deferred treatment in localized prostatic cancer. *Acta Oncol* 1991; 30: 221-223.
- Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low grade prostate cancer on needle biopsy. *Cancer* 1990; 66: 1927-1932.
- Ohuri 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.
- 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.
- Morgan WR, Bergstralh EJ, Zincke H. Long-term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C (T3) prostate cancer. *Urology* 1993; 41: 113-120.
- 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.
- 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.
- Di Silverio F, D'Eramo G, Buscarini M. Gleason score, pathological stage and serum PSA levels as predictors of disease free survival in C-D1 prostate cancer patients submitted to radical prostatectomy. *Eur Urol* 1996; 30: 316-321.
- Blute ML, Lerner SE, Bergstralh EJ, Eickholt JT, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 1995; 153: 313A.
- Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AW, Rukstalis DB, Smith JA, 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.
- Theiss M, Langer W, Hofmockel G, Frohmuller H. Radikale Prostatektomie als primäre Monotherapie bei kapselÜberschreitendem Prostatakarzinom, 15Jahres-Ergebnisse. *Urologe A* 1997; 36: 343-347.
- 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.
- Van Poppet H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuysel L, Van de Voorde WM, Baert L. Radical prostatectomy can provide cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 372-379.
- Hodgson D, Wardle P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 1998; 4: 3-12.
- Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 853-866.
- Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierer M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295-300.
- Zincke H. Extended experience with surgical treatment of stage D1 adenocarcinoma of prostate. Significant influences of immediate adjuvant hormonal treatment (orchiectomy) on outcome. *Urology* 1989; 33: 27-36.
- Partin AW, Pound CR, Clemens JO, Epstein JL, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical prostatectomy: the Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 713-725.
- Catalona WJ, Smith DJ. Five-year tumor recurrence rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1837-1842.
- Ohuri M, Goad JR, Wheeler TM, Easton JA, Thompson TC, Scardino PT. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 1994; 152: 1843-1849.

46. Trapasso JG, DeKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum PSA after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1821-1825.

47. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstahl 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.

8. TERAPIE: DEFINITIVNÍ RADIOTERAPIE

8.1 Konvenční zevní radioterapie

Klinicky lokalizovaný CaP (T1-T2, Nx-NO, NO/X)

Radiační terapie může vést k výsledkům léčby, srovnatelným s výsledky dosaženými při radikální prostatektomii. Toto tvrzení je podpořeno řadou starších prospektivních i retrospektivních studií, ve kterých bylo lokální kontroly dosaženo u 70 – 90 % pacientů [1,2]. Obdobně, dlouhodobý (10 – 15 let) poměr přežívání bez onemocnění byl 70 – 90 %. Dokonce ještě zajímavější jsou výsledky vybraných sérií analyzujících 10leté přežívání vztahené k přesné příčině (tab. 6) [3-10].

Kromě přežívání je styčným bodem, který činí radioterapii téměř, ale ne zcela, srovnatelnou s radikální prostatektomií, počet pacientů, kteří nemají biochemické selhání (elevaci PSA). Nicméně neexistují randomizované studie, které by porovná-

valy výsledky mezi radikální prostatektomií a radioterapií, učinit taková srovnání je ne snadné. Horní hranice hodnoty PSA byla v rámci biochemických kontrol různými autory definována odlišně (1,1 ng/ml [11]; 1,0 ng/ml [12,13]). Kromě toho jiní autoři vyzpozovali, že nejnižší hodnota PSA (PSA nadir) předpovídá riziko relapsu, které progresivně roste, pokud nejnižší hodnoty narůstají na více než 1,0 ng/ml [14,15].

Dosud nebyla jasně definována optimální hodnota PSA po radiaci, která předpovídá vyléčení bez selhání. Nicméně Americká společnost terapeutické radiologie a onkologie (ASTRO) se shodla na definici biochemického selhání (3 následná zvýšení hodnoty PSA po léčbě, po dosažení nejnižší hodnoty), které dobře koreluje s klinickým intervalem přežívání bez vzdálených metastáz, s přežíváním bez onemocnění a kauzálně specifickým přežíváním [16]. Vybrané série, vyjadřující přežívání a biochemické kontroly shrnuje tab. 7 [4,5,7,9,16,17].

U pacientů s karcinomem prostaty, kteří nejsou hned od začátku léčeni, je obtížné spolehlivě posoudit vliv radioterapie na dobu přežívání. Za významné prognostické faktory, vhodné k posouzení pacientů, kteří budou mít s největší pravděpodobností prospěch z léčby, se považují také kvalifikovaná volba pacienta, jeho očekávaná délka života, Gleason-skóre a hodnota PSA před léčbou. Zagars

et al analyzovali výsledky 283 T1, 360 T2 a 295 T3-T4 pacientů, kteří podstoupili zevní radioterapii (box technika; elektivní ozáření lymfatických uzlin nebylo prováděno) jako jedinou iniciační léčbu [9]. V multivariantní regresivní analýze korelovala nezávisle, vysoce signifikantně, hodnota PSA před léčbou, T-klasifikace a Gleason-skóre, s incidencí relapsu/růstu hladiny PSA, s lokální recidivou a metastázami. Autoři formulovali index rizika (*Hazard Index*), který se vztahuje k riziku nárůstu hodnoty PSA vzhledem k hodnotám PSA před léčbou a Gleason-skóre (tab. 8).

Na základě těchto faktů navrhuji autoři zařadit pacienty ze skupin s klinickým karcinomem T1-T2 do prognostických skupin, jak je uvedeno v tab. 9.

Terapeutické přístupy, navrhované pro karcinom prostaty T1-T2 jsou:

- Kategorie I: výborná prognóza: WW
- Kategorie II-III: výsledky se jeví 6 let po radioterapii srovnatelné s nedávno publikovanými výsledky po radikální prostatektomii a činí radioterapii realizovatelnou volbou léčby, zvláště pro pacienty s očekávanou délkou života 10 – 15 let.
- Kategorie IV: pacienti s T1-T2 ve špatném stavu, s prognózou podobnou T3-T4; takoví pacienti jsou kandidáty radioterapie s adjuvantní androgenní deprivací nebo k experimentálním léčebným postupům.

Tab. 6. Vybrané série konvenční radioterapie podle klinického stadia.

Studie	Počet pacientů	Stadium	Délka přežívání	Přežívání bez onemocnění
Hanks et al 1994 [3]	104	T1b-T2	67 % 10 let	86 % 10 let
Fowler et al 1995 [4]	138	A2	43 % 10 let	86 % 10 let
Zietman et al 1995 [5]	504	T1-T2	65 % 10 let	
Perez 1995 [6]	16	A1	100 % 10 let	
	112	A2	69 % 10 let	
	373	B	57 % 10 let	
Kuban et al 1995 [7]	27	A2	66 % 10 let	83 % 10 let
	60	B1	57 % 10 let	93 % 10 let
	246	B2	48 % 10 let	78 % 10 let
Hahn et al 1996 [8]	16	T1a	100 % 10 let	
	135	T1b	98 % 10 let	
	77	T2a	88 % 10 let	
	269	T2b	63 % 10 let	
Zagars et al 1997 [9]	643	T1-T2	66 % 6 let	
Pollack a Zagars 1998 [10]	643	T1-T2	> 67 Gy: 87 % 4 roky bez selhání < 67 Gy: 67 % 4 roky bez selhání	

Tab. 7. Vybrané studie konvenční radioterapie: klinicky lokalizované onemocnění.

Studie	Počet pacientů	Délka přežívání bez onemocnění	Kauzálně specifické přežívání	PSA bFFF kritéria
Fowler et al 1995 [4]	138	43 % 10 let	67 % 10 let	34 % PSA < 1 ng/ml po 10letém dosažení minima
Zietman et al 1995 [5]	504	65 % 10 let		52 % PSA < 4 ng/ml 10 let 40 % PSA < 1 ng/ml 10 let
Kuban et al 1995 [7]	27 (A2) 60 (B1) 264 (B2)	66 % 10 let 57 % 10 let 48 % 10 let	83 % 10 let 93 % 10 let 78 % 10 let	35 % PSA < 4 ng/ml 18 % PSA < 4 ng/ml 21 % PSA < 4 ng/ml
Zagars et al 1997 [9]	643	66 % 6 let DFS a bFFF (< 2 ng/ml po dosažení minima)		
Horwitz et al 1998 [16]	568	99 %* 5 let 64 %* 5 let	98 % 5 let 89 % 5 let	bFFF ASTRO kritéria nezdařená ASTRO kritéria
Kupelian et al 2000 [17]	509 222	(< 72 Gy 8 let) (≥ 72 Gy 8 let)		51 %* bFFF ASTRO 87 %* bFFF ASTRO

Vysvětlivky: PSA = specifický prostatický antigen; bFFF = biochemicky bez relapsu; ASTRO = Americká společnost terapeutické radiologie a onkologie - American Society of Therapeutic Radiology and Oncology;

* $p < 0,001$ porovnává pacienty, kteří biochemicky selhali, s pacienty, kteří podle kritérií ASTRO nesehali.

Tab. 8. Index rizika podle faktorů signifikantně korelujících s relapsem nebo vzestupem hladiny specifického prostatického antigenu u tumorů T1-T2 (převzato ze Zagars et al 1997 [9]).

Gleason skóre	PSA ≤ 4 ng/ml	PSA 4 - 10 ng/ml	PSA 10 - 20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml
2 - 6	1	2,7	4,3	11,1
7	1,3	3,5	5,7	14,5
8 - 10	2	5,3	8,6	22

Tab. 9. Prognostické kategorie pro pacienty s karcinomem prostaty stadia T1-T2, léčených zevní radioterapií (převzato od Zagars et al 1997 [9]).

Kategorie	Gleason-skóre	PSA	6 let po radioterapii		
			Relaps nebo vzestup PSA	Lokální recidiva	Metastázy
I	2 - 6	≤ 4	6 %	3 %	0 %
II	7 - 10 2 - 7	≤ 4 4 - 10	30 %	24 %	1 %
III	8 - 10 2 - 7	4 - 10 10 - 20	40 %	26 %	4 %
IV (nepříznivé)	8 - 10 2 - 10	10 - 20 >20	88 %	43 %	12 %

Lokálně pokročilý CaP (T3-T4, N0/X Mx-M0) Chronologicky seřazené série lokálně pokročilých tumorů, které zahrnují samostatnou radioterapii jako iniciální léčbu bez hormonální blokády, shrnuje tab. 10 [5, 7-9, 18-20]. V současné době

se téměř všeobecně akceptuje, že připojení hormonální manipulace k radioterapii u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty je jedna z nejslibnějších vyhlídek na zlepšení výsledků léčby u zevně ozářených pacientů. Tato zjištění jsou

podporována jak experimentálními (kapacita indukované apoptózy, synergické interakce na myším modelu), tak i klinickými výsledky (redukce extrakapsulární expanze nebo pozitivní okraje randomizovaných operačních studií).

Tab. 10. Vybrané série samostatně prováděné definitivní radioterapie: lokálně pokročilé onemocnění.

Série	Celkové přežívání (roky)			Přežívání bez onemocnění (roky)		
	5	10	15	5	10	15
Bagshaw et al 1988 [18]: T3	64 %	35 %	18 %	46 %	28 %	23 %
Perez et al 1993 [19]: T3	65 %	42 %	58 %	38 %		
Arcangeli et al 1995 [20]: T3					39 %	
Zietman et al 1995 [5]: T3-4					18 % (PSA < 1 ng/ml)	
Kuban et al 1995 [7]: T3-4					29 % 11 % (PSA < 4 ng/ml)	
Hahn et al 1996 [8]: T3					44 %	22 %
Zagars et al 1997: T3-4	IPSA < 10 ng/ml				46 % 6leté RRPSA	
	IPSA 10-20 ng/ml a Gleason-skóre < 8				57 % 6leté RRPSA	
	PSA > 20ng/ml nebo Gleason-skóre 8-10				88 % 6leté RRPSA	

Vysvětlivky: PSA = specifický prostatový antigen; IPSA = iniciační PSA; RRPSA = relaps nebo nárůst PSA.

V roce 1988 Zagars et al [21] uvedli v údajích délky přežívání bez onemocnění výhody diethylstilbestrolu (DES) u karcinomu stadia C jako adjuvantní léčby po radioterapii. Pacienti, kteří obdrželi adjuvantní estrogen, měli poměr přežívání bez onemocnění 63 % v 10 a 15 letech v porovnání s 43 %, respektive 35 % u pacientů, kteří byli pouze ozáření ($p = 0,008$). Celková doba přežívání se však nezvýšila pro vyšší kardiovaskulární mortalitu u pacientů s podávaným estrogenem.

Lavardiere et al publikovali v prospektivní randomizované studii pozitivní poměr biopsií po 2 letech při samostatném ozáření v 65 % [22]. To porovnali s 28 %, kdy byl podáván 3 měsíce agonista LHRH plus flutamid a s 5 %, kdy pokračovala kombinovaná androgenní blokáda 6 měsíců po radioterapii ($p = 0,00001$).

Horwitz et al uvedli v práci prezentované na 41. výroční konferenci ASTRO dlouhodobé výsledky RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) studií 85-31 a 86-10 (575 pacientů T3N0M0 a 418 pacientů T2b-T4N0M0) [23]. Pacienti byli randomizováni a v RTOG 85-31 dostávali dlouhodobou hormonální léčbu goserelinem s počátkem v posledním týdnu radioterapie a pokračováním na neurčitě dlouhou dobu. Pacienti v RTOG 86-10 byli léčeni hormony krátkodobě: 2 měsíce před a v průběhu radioterapie dostávali goserelin a flutamid. Sledované společné body zahrnovaly poměr celkového 8letého přežívání, kauzálně specifické selhání, vzdálené metastázy a 5leté biochemické

přežívání bez onemocnění, definované jako hladina PSA po léčbě nižší než 1,5 ng/ml déle než 1 rok po randomizaci. Statisticky významné rozdíly ve výsledcích byly zaznamenány v poměru biochemického přežívání bez onemocnění a v poměru vzdálených metastáz mezi skupinami samostatně prováděné radioterapie a radioterapie s hormonální léčbou. Hraniční statisticky významné rozdíly byly zaznamenány při porovnání kauzálně specifického selhání, ve výskytu vzdálených metastáz a v 5letém biochemickém přežívání bez onemocnění. U pacientů, kteří obdrželi dlouhodobou hormonální léčbu, byly poměry v jejich prospěch omezeny na tumory s Gleason-skóre 7 a 8-10, a to v biochemickém přežívání bez onemocnění ($p = 0,0002$), ve výskytu vzdálených metastáz ($p = 0,05$) a v kauzálně specifickém selhání ($p = 0,02$). Autoři uzavírají studii konstatováním, že u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty dochází ke zlepšení poměru biochemického přežívání bez onemocnění a výskytu vzdálených metastáz v případě, že jsou léčeni adjuvantní hormonální terapií a radioterapií. Ukázalo se, že dlouhodobá adjuvantní blokáda je lepší než hormonální terapie krátkodobá.

Na stejné konferenci ASTRO Bolla et al aktualizoval výsledky fáze III Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC - *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) studie 22863 (415 pacientů T1-T2G3/T3-T4Nx-N0N0-X; radioterapie + goserelin po dobu 3 let +

cyproteron acetát [CPA] po dobu 1 měsíce) [24]. Výsledky autor shrnuje následovně:

- Výsledky ve skupině s radioterapií a hormonální léčbou byly signifikantně lepší než výsledky ve skupině se samotnou radioterapií.
- 5leté lokální kontroly bylo dosaženo u 79 % ve skupině radioterapie samotné versus 97 % ve skupině léčby kombinované ($p < 0,001$).
- Poměr klinického přežívání bez onemocnění se zlepšil ze 40 % na 75 % ($p < 0,001$).
- Celkové 5leté přežívání bylo ve prospěch kombinované skupiny (78 % vs 62 % u skupiny radioterapie samotné; $p < 0,001$).
- Nebyl rozdíl v akutní nebo pozdní toxicitě, s výjimkou *hot flushes* (návalů horka), které se objevilo ve 33 % ve skupině léčené hormonálně a radioterapií a v 1 % u skupiny radioterapie samotné.
- Na základě dlouhodobých výsledků této studie by pacienti s lokálně pokročilým, vysoce rizikovým adenokarcinomem prostaty měli být velmi vážně zvažováni pro kombinovanou léčbu hormonální plus radioterapie.
- Slibné výsledky pro stejnou skupinu pacientů byly nedávno publikovány u samostatně prováděné konformní radioterapie stupňovanou dávkou.

8.2 Trojrozměrná konformní radiační terapie (3D-CRT)

Nedávné pokroky v diagnostických metodách, tumorových markerech a technikách biopsií vedly oproti minulosti ke zpřesnění předoperačního *stagingu* a zlepšení pochopení prostorových vztahů mezi tumorem a normální tkání. Tyto pokroky zvyšují naši schopnost přizpůsobit předpis dávky do cílového objemu s ušetřením sousední kritické normální tkáně, redukovat toxicitu léčby a současně aplikovat do oblasti zájmu vyšší dávku radiace. Cílem 3D-CRT a jejího technologického rozvoje je radiační terapie odlišné intenzity.

Někteří autoři navrhují využít neoadjuvantní androgenní deprivaci k redukcí cílového objemu před radioterapií. To by mohlo vést ke snížení dávky dodávané do přiléhající normální tkáně a minimalizovat tak riziko morbidit při vysoké dávce radioterapie [25]. Nedávné série 3D-CRT shrnuje tab. 11 [13,25,26].

V těchto velkých sériích uvedl Zelefský et al [27] celkem 743 pacientů T1-T2 léčených vrůstající dávkou; odevza tumoru byla hodnocena pomocí PSA hodnoty 1 ng/ml nebo nižší a sextantovou biopsií 2 nebo více let po léčbě. Klinická odpověď byla závislá na dávce: pacienti, kteří byli ozáření 75,6 nebo 81 Gy dosáhli nejnižší hodnoty PSA 1 ng/ml nebo nižší v 90 %, zatímco pacienti léčení dávkou 70,2 Gy a 64,8 Gy v 76 %, respektive 56 % ($p < 0,001$). Poměr 5letého přežívání bez

relapsu koreloval s prognostickými ukazateli (hodnota PSA před léčbou a Gleason-skóre) a signifikantně se zlepšil při ozáření dávkou 75,6 Gy nebo vyšší u pacientů s hodnotami PSA před léčbou vyššími než 10 ng/ml nebo Gleason-skóre vyšším než 6 ($p < 0,05$). Pozitivní biopsie byla zaznamenána pouze u 7 % pacientů (1/15), kteří byli ozáření 81 Gy versus 48 % (12/25) po 75,6 Gy, 45 % (19/42) po 70,2 Gy a 57 % (13/23) po 64,8 Gy ($p < 0,05$). Nicméně riziko potenciálního úmrtí do 5 let bylo 60 %; s pozdní toxicitou korelovaly dávky 75,6 Gy nebo vyšší (RTOG stupnice 2 a 3, gastrointestinální 11 % a 0,75 %; urogenitální 10 % a 3 %).

Hanks et al [28] také uvedli studii s eskalovanou dávkou. Uzavírají, že pacienti s PSA hladinami nižšími než 10 ng/ml nemají z eskalace dávky prospěch. Vážná pozdní morbidita konformní radiace při dávce 70 Gy byla nižší než 3 %. Užitek z eskalace dávky nad 70 Gy měli pacienti s PSA hodnotami vyššími než 10 ng/ml, dávky nad 75 Gy však měly za následek více než 10 % závažnou morbiditu. Horwitz et al publikovali u série 160 pacientů s tumorem T1c (nepalpovatelný, pomocí PSA detekovaný) 86% poměr 5letého biochemického přežívání bez onemocnění (ASTRO-kritéria) a toxicitu stupně 3 - 4 ve 4 % (6/160). Přesto je k dosažení skutečného poměru ceny a užitku žádoucí prokázat randomizovanými studiemi, že vyšší radiační dávky jsou efektivnější a stejně bezpečné jako dávky obvyklé.

8.3. Pooperační radioterapie

Obdobně jako i u 50 % pacientů podstupujících operaci se zjistilo v některých sériích patologické stadium karcinomu pT3 (expanze tumoru za prostatickou kapsulu; průkaz karcinomu v nabarvených chirurgických okrajích; přítomnost karcinomu v semenných váčcích). V těchto případech se poměr lokální recidivy odhaduje na 25 - 68 % [30]. Zdá se, že pooperační radioterapie redukuje jak poměr lokálních recidiv, tak hladiny PSA [30,31], dokonce i při nevelké dávce (48 Gy) [32]. Vliv na délku přežívání však zůstává neprokázán. Valicenti et al [33] postavili proti sobě 52 pacientů s adjuvantní radioterapií 3 - 6 měsíců po operaci proti 97 pacientům, kteří podstoupili radikální prostatektomii samotnou a byli sledováni až do selhání PSA. Do analýzy bylo zahrnuto 72 pacientů. U pacientů, kteří podstoupili adjuvantní radioterapii, byl 5letý interval PSA bez relapsu 89 % v porovnání s 55 % u pacientů, kteří podstoupili samotnou radikální prostatektomii. Ačkoliv se zdá, že pooperační radioterapie ovlivňuje riziko relapsu PSA, její vliv na přežívání nebyl v literatuře dosud publikován.

8.4 Intersticiální radioterapie (brachyterapie)

Aby mohly být do prostaty dodány vyšší dávky radiace při ušetření okolní tkáně, byla v průběhu posledních několika let vylepšena a popularizována technika

Tab. 11. Souhrn výsledků z nedávných sériích trojrozměrné konformní radiační terapie (3D-CRT).

Série	Pacienti	Biochemický interval bez selhání (PSA <1 ng/ml)
Roach et al 1996 [13]	501 T1-T2 IPSA < 4 ng/ml IPSA 4-10 ng/ml IPSA 10-20 ng/ml IPSA > 20 ng/ml	90 % 4 roky 60 % 4 roky 35 % 4 roky 30 % 4 roky
Zelefsky et al 1998 [25]	213 T1-T2 (leuprolid a flutamid podávaný 3 měsíce před 3D-CRT). IPSA ≤ 10 ng/ml IPSA > 10 ≤ 20 ng/ml IPSA > 20 ng/ml	93 % 5 let 60 % 5 let 40 % 5 let
Anderson et al 1998 [26]	172 T1-T2a,b: Gleason skóre 2-6: bez PNI° 94 T2c-T3 nebo Gleason skóre 7-10 nebo PNI°	91 %* 5 let 74 %* 5 let

Vysvětlivky: IPSA = iničiální PSA; PNI° = perineurální invaze; * $p = 0,0024$ (definice selhání byla PSA ≥ 1,5 ng/ml a vzestup ve 2 následných odběrech)

intersticiální radioterapie. Existují 2 hlavní přístupy k provádění brachyterapie. Léčba vysokou dávkou (HDR - *high dose rate*) intersticiální radioterapie znamená, že radiační zdroj zůstává v prostatě po velmi krátkou dobu. Nejběžněji užívaným izotopem je iridium-92 (Ir-92). HDR se nejčastěji používá v kombinaci se zevním ozářením ke zvýšení dávky. Pro pacienta to znamená nejprve několik týdnů zevní radioterapie, potom jsou operačně implantovány radiační jehly Ir-92, po 2 týdnech se implantace opakuje a další 2 týdny následuje zevní radiace [34]. Výsledky se zdají být srovnatelné s výsledky operačními a lepší než u konvenční zevní radioterapie, k dispozici jsou však pouze výsledky krátkodobé [34,35]. Incidence vedlejších účinků, zvláště proktitidy, se zdá být vyšší než po implantaci samotné. Uvažuje se, že metoda by mohla mít nejlepší využití u pacientů s tumory T3 [36].

Léčba nízkou dávkou (LDR - *low dose rate*) intersticiální radioterapie je praktičtější postup v jedné době. Zdroje radiace jsou permanentně uloženy v prostatě. 2 nejčastěji užívané izotopy jsou palladium-103 (Pd-103) a jód-125 (I-125). Poločas rozpadu je 17 dní (Pd-103) až 60 dní (I-125), v závislosti na použitém izotopu je tedy většina radiace vyzářena do 3 - 10 měsíců. Radioaktivní zrna jsou zaváděna pod ultrazvukovou kontrolou. Operační zákrok trvá 1 - 2 hodiny a může být prováděn ambulantně. Profil dlouhodobých vedlejších účinků vypadá příznivě, s popisovanou inkontinencí moči < 1 - 2 % a prodělanými proktitidami v 1 - 2 % [37].

Je však nutné zdůraznit, že pacienti po předchozí transuretrální operaci nejsou dobrými kandidáty pro tuto léčbu pro vysoké riziko vzniku inkontinence. Impotence je popisována v přibližně 25 %, ale může být věkově dependentní [38]. Biochemické kontroly po 9 letech bylo dosaženo při monoterapii Pd-103 u 83,5 % pacientů se stadiem T1-T2 karcinomu prostaty [39]. Jako samostatnou léčbu lze implantaci radioaktivních zrn doporučit u pacientů se stadiem T1c-T2a, Gleasonskóre nižším než 3-4 a hodnotou PSA méně než 10 ng/ml [40].

Závěrem lze shrnout, že brachyterapii je možné oprávněně považovat za kuraativní léčbu u lokalizovaného karcinomu prostaty. Tento způsob léčby však, pro nedostatečnou dobu sledování v současných sériích a pro absenci srovnávacích studií, vyžaduje další vyhodnocení [41].

8.5 Literatura

- Leibel SA, Hanks GE, Kramer S. Patterns of care outcome studies: results of the national practice in adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 401-409.
- Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1299-1305.
- Hanks GE, Hanlon A, Schultheiss T, Corn B, Shipley WU, Lee WR. Early prostate cancer: the national results of radiation treatment from the Patterns of Care and Radiation Therapy Oncology Group studies with prospects for improvement with conformal radiation and adjuvant androgen deprivation. *J Urol* 1994; 152: 1775-1780.
- Fowler JE, Braswell NT, Pandey P, Seaver L. Experience with radical prostatectomy and radiation therapy for localized prostate cancer at a Veterans Affairs medical center. *J Urol* 1995; 153: 1026-1031.
- Zietman AL, Coen JJ, Dallow KC, Shipley WU. The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 287-292.
- Perez CA. Carcinoma of the prostate: a model for management under impending health care system reform. *Radiology* 1995; 196: 309-322.
- Kuban DA, El-Mahdi AM, Schellhammer PF. Prostate-specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 23: 307-316.
- Hahn P, Baral E, Cheang M, Math M, Kostyra J, Roelss R. Long-term outcome of radical radiation therapy for prostatic carcinoma: 1967-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 41-47.
- Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1370-1380.
- Pollack A, Zagars GK. External beam radiotherapy for stage T1/T2 prostate cancer: how does it stack up? *Urology* 1998; 51: 258-264.
- Ritter MA, Messing EM, Shanahan TG, Potts S, Chappell RJ, Kinsella TJ. Prostate-specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1208-1217.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D. A method for determining a prostate-specific antigen cure after radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 473-477.
- Roach M III, Burton E, Kroll S, Bevins S, Ryu JK, Holland JM, Hunter DC, Rosenthal S, Margolis LW, Phillips TL. 501 men irradiated for clinically localized prostate cancer (1987-1995): preliminary analysis of the experience at UCSF and affiliated facilities [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 248.
- Zagars GK. The prognostic significance of a single serum prostate-specific antigen value beyond six months after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 39-44.
- Kavadi VS, Zagars GK, Pollack A. Serum prostate-specific antigen after radiation therapy for clinically localized prostate cancer: prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 279-287.
- Horwitz EM, Vicini FA, Ziaja EL, Dmuchowski CF, Strmberg JS, Martinez AA. The correlation between the ASTRO Consensus Panel definition of biochemical failure and clinical outcome for patients with prostate cancer treated with external beam irradiation. *American Society of Therapeutic Radiology and Oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 267-272.
- Kupelian PA, Mohan DS, Lyons J, Klein EA, Reddy CA. Higher than standard radiation doses (> or = 72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 567-574.
- Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of radiation therapy of prostate cancer at Stanford University. *Monogr Natl Cancer Inst* 1988; 7: 47-60.
- Perez CA, Hanks GE, Leibel SA, Zietman AL, Fuks Z, Lee WR. Localized carcinoma of the prostate (stages T1 B, T1 C, T2, and T3). Review of management with external beam radiation therapy. *Cancer* 1993; 72: 3156-3173.
- Arcangeli G, Micheli A, Verna L, Saracino B, Arcangeli G, Giovinazzo G, D'Angelo L, Pansadoro V, Sternberg CN. Prognostic impact of transurethral resection on patients irradiated for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1995; 35: 123-128.
- Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate. Long-term results of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 1085-1091.
- Laverdière J, Gomez JL, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Lemay M, Candau B, Fortin A, Labrie F. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 247-252.
- Horwitz EM, Winter K, Hanks GE, Byhardt RW, Russell AH, Machtay M, Pilepich MV. Long-term outcome for patients with locally advanced non-metastatic prostate cancer treated with adjuvant hormones and radiation therapy versus radiation therapy alone: subset analysis of RTOG 8531 and 86-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (Suppl): 220-221.
- Bolla M, Collette L, Gonzalez D, Wardle P, Dubois JB, Mirimanoff R, Storme G, Bernier J, Kuten A, Pierart M. Long term results of immediate adjuvant hormonal therapy with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy (phase III EORTC study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 147.
- Zelesky MJ, Lyass O, Fuks Z, Wolfe T, Burman C, Ling CC, Leibel SA. Predictors of improved outcome for patients with localized prostate cancer treated with neoadjuvant androgen ablation therapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3380-3385.
- Anderson PR, Hanlon AL, Patchefsky A, Al-Saleem T, Hanks G. Perineural invasion and Gleason 7-10 tumors predict increased failure in prostate cancer patients with pre-treatment PSA < 10 ng/mL treated with conformal external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 1087-1092.
- Zelesky MJ, Leibel SA, Graudin PB, Kutcher GJ, Flesher NE, Venkatraman ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z. Dose escalation with three dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 491-500.
- Hanks GE, Schultheiss TE, Hanlon AL, Hunt M, Lee WR, Epstein BE, Coia LR. Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 543-550.
- Horwitz EM, Hanlon AL, Pinover WH, Hanks GE. The treatment of nonpalpable PSA-detected adenocarcinoma of the prostate with 3-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 519-523.

30. Zietman AL. Locally advanced or recurrent prostate cancer. In: Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Vogelzang NJ and Miles BJ et al. (eds). Williams & Wilkins: Baltimore, 1996, pp. 782-790.
31. Anscher MS, Robertson CN, Prosnitz LR. Adjuvant radiotherapy for pathologic stage T3/4 adenocarcinoma of the prostate: ten-year update. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33: 37-43.
32. Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B, Formenti S, Baert L, Streeter O, Skinner DG. Radical prostatectomy and postoperative irradiation in patients with pathological stage C (T3) carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 139-147.
33. Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, Strup SE, Mulholland SG, Dicker AP, Petersen RO, Newschaffer CJ. The efficacy of early adjuvant radiation therapy for pT3N0 prostate cancer: a matched-pair analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 53-58.
34. Borghede G, Hedelin H, Holmång S, Johansson KA, Aldenborg F, Pettersson S, Sembo G, Wallgren A, Mercke C. Combined treatment with temporary short-term high dose rate 192Ir brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. Radiother Oncol 1997; 44: 237-244.
35. Khan K, Thompson W, Bush S, Stidley C. Transperineal percutaneous 192 Ir interstitial template implant of the prostate: results and complications in 321 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 22: 935-939.
36. Kovacs G, Galalae R, Loch T, Bertermann H, Kohr P, Schneider R, Kimming B. Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy in nodal negative prostate cancer. Strahlenther Onkol 1999; 175 (Supp 2): 87-88.
37. Blasko J, Ragde H, Luse RW, Sylvester JE, Cavanagh W, Grimm PD. Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostate cancer? Urol Clin North Am 1996; 23: 633-650.
38. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester JE, Hoak DC, Landin K, Cavanagh W. Interstitial 125I radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. Cancer 1997; 80: 442-453.
39. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Badiozamani KR, Hoak D, Cavanagh W. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 839-850.
40. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 789-799.
41. Peneau M. Radiotherapie interstitielle et cancer prostatique. Analyse de la literature. Sous-Comite Cancer de Prostate du CCAFU. Prog Urol 1999; 9: 440-451.

9. TERAPIE: HORMONÁLNÍ (KROMĚ ANTIANDROGENŮ)

9.1 Souhrn

Definice

K vývoji karcinomu prostaty je nezbytný testosteron, proto se každá léčba, která snižuje hladinu testosteronu buď v séru, nebo na úrovni prostaty, nazývá hormo-

nální. Hlavní kategorie hormonální terapie zahrnují operační kastraci, estrogény, analoga hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (*Luteinizing Hormone Releasing Hormone analogues* - LHRHa) a antiandrogeny.

Indikace

Hormonální léčba je indikována u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.

Volby

Hormonální léčba je volbou u symptomatických pacientů s lokalizovaným CaP, kteří nejsou vhodní pro kurativní léčbu.

Pro různá stadia onemocnění jsou platné následující možnosti:

- T1a: není volbou
- T1b-T2: symptomatičtí pacienti nevhodní pro kurativní léčbu
- T3-T4: symptomatičtí pacienti s pokročilým onemocněním
- N+/M+: standardní terapie.

9.2 Hormonální léčba u karcinomu prostaty (CaP)

V roce 1941 Huggins et al a Hodges [1] popsali příznivý efekt orchiektomie a podávání estrogenu na progresi metastatického CaP a poprvé přesvědčivě prokázali citlivost karcinomu prostaty na androgenní deprivaci. Přestože v té době nebyl ještě plně chápán mechanismus endokrinní závislosti CaP, začala nová éra v přístupu k pacientům s CaP. Od té doby zůstává endokrinní manipulace androgenní ablaci hlavní součástí v přístupu k metastazujícímu CaP.

Základy hormonální léčby u CaP

Přestože testosteron není karcinogenní, je pro existenci karcinomu prostaty nezbytný [2]. Varlata jsou zdrojem naprosté většiny androgenních substancí, které podporují CaP, pouze přibližně 5 % androgenů v oběhu je odvozeno z produktů nadledvin - androstendionu a dihydroepiandrosteronu. Jakákoliv léčba, která snižuje hladinu testosteronu, je nazývána „hormonální terapií“ [3].

Tento druh léčby využívá hormony nebo léčiva, která imitují hormony a zasahují do řetězce tvorby testosteronu, nebo do tvorby hormonů vůbec nezasahují. Časná léčba využívá orchiektomii, diethylstilbestrol (DES) nebo kombinaci obou k omezení přísunu testosteronu do prostaty [1,4,5]. Ačkoliv na hormonech založená terapie není schopná CaP vyléčit, je

schopna poměrně dramaticky zmenšit velikost tumoru i jeho metastázování, stejně jako zpomalit jeho růst. Výsledkem chirurgické nebo medikamentózní androgenní deprivace u pacientů s karcinomem prostaty a kostními metastázami je střední čas přežívání bez progresu 12 – 33 měsíců a střední čas celkového přežívání 23 – 37 měsíců [6]. Ačkoliv mechanismus vývoje hormonální rezistence není kompletně vysvětlen, je jisté, že se většina karcinomů prostaty stává po určitém čase rezistentní na hormonální léčbu. Buněčné kolonie CaP jsou složeny z androgen senzitivních buněk (vyžadujících dihydrotestosteron - DHT pro růst a zachování životaschopnosti) a na androgen-necitlivých buněk (nevyžadujících DHT pro zachování existence). Hormonální léčba potlačuje androgen-senzitivní buňky, ale po čase androgen-independentní buňky dále rostou a odolávají programované buněčné smrti, až nakonec převládnou.

Nedávné nálezy nasvědčují tomu, že rozvoj hormonálně refrakterního CaP je spojen s mutací androgenních receptorů. U pacientů s pokročilým CaP dochází k tomuto vývoji nevyhnutelně, proto je hormonální terapie považována spíše za paliativní než kurativní. Tyto poznatky jsou neustále upřesňovány. Jedním z poznatků je intermitentní androgenní blokáda, která napomáhá zachovávat citlivost tumorózních buněk na androgeny. Léčba se v pravidelných cyklech pozastavuje a je znovu zahajována až při dosažení určité hodnoty PSA. Předběžné údaje ukazují, že intermitentní androgenní blokáda, prováděná u pacientů s hormon-senzitivními tumory, může zlepšit kvalitu života. K určení vlivu tohoto přístupu na prodloužení délky života probíhají randomizované klinické studie [7].

Hlavní kategorie hormonální léčby u CaP

Přesto, že hormonální terapie je již dlouho považována za léčebný standard u metastatického CaP, stále existují nejasnosti a kontroverze. Například:

- Kdy by měla být léčba zahájena?
- Jaký typ terapie by měl být zvolen a proč?

Nicméně jsou předkládány důkazy o tom, že u pacientů s metastatickým onemocněním je časná léčba lepší než léčba odložená [8-10].

Operační kastrace

Zlatým standardem, se kterým jsou porovnávány i další způsoby léčby, je bilaterální orchiektomie. Bezprostředně po

bilaterální orchiektomií neboli operační kastrací dochází k eliminaci cirkulujícího testosteronu. Dochází ke značnému snížení sérové hladiny testosteronu. Přesto však velmi nízká hladina testosteronu zůstává - kastrační úroveň. Po operaci prostata atrofuje a přestává fungovat a androgen-dependentní části CaP se zmenšují nebo mizí. Operační zákrok je dobře tolerován téměř všemi pacienty a lze ho snadno provést v lokální anestezii. Příznivou odpověď lze očekávat u přibližně 80 % pacientů a účinnost přetrvává průměrně 2,5 roku [11]. Přestože některé starší studie ukazují, že výsledky orchiektomie jsou mírně horší než terapie estrogenu [12], novější studie nezjišťují odlišnosti v poměru úspěšnosti těchto dvou způsobů androgenní blokady. Bilaterální orchiektomie je proto považována za zlatý standard [13]. Musíme však mít na paměti, že kastrace je pro některé muže nepřijatelným útokem na jejich mužství a že tento názor musíme respektovat.

Estrogeny

Estrogeny působí především aktivací mechanismu zpětné vazby hypofyzogonadální osy. V mechanismu zpětné vazby imitují testosteron, blokují sekreci hormonů luteinizačního (LH) a folikuly stimulujícího (FSH), a tím i produkci testosteronu. Výsledkem je, že hladina testosteronu se sníží na kastrační úroveň. Také přímé účinky estrogenů na varlata mohou přispět k potlačení syntézy androgenů.

Nejčastěji užívaným estrogenem je DES. Užívání estrogenní léčby v dávce 5 mg/den vyvolává kardiovaskulární onemocnění [11,14,15]. Dávka 1 mg/den rizika omezuje, ale sérové hladiny testosteronu se nenesní na hodnoty pozorované u pacientů

po orchiektomii [16]. Kromě toho často dojde po 6 – 12 měsících k nárůstu hladiny testosteronu. Dávka 3 mg/den zajišťuje lepší účinnost, i když ve srovnání s dávkou 1 mg je riziko vedlejších účinků zvýšené. DES však není vyhovující volba z důvodu medikamentózně podmíněných komorbidit u starší populace s přidruženým kardiovaskulárním onemocněním [17]. Agregační účinky DES na trombocyty by teoreticky mohly být eliminovány denním užíváním kyseliny acetylsalicylové. Neexistuje však studie, která by tuto praxi podpořila.

V randomizovaných studiích, prováděných *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group* (VACURG - Kooperativní výzkumná skupina pro urologické problémy státního úřadu pro veterány) [11,14], Skupinou pro studium leuprolidu (*the Leuprolide Study Group*) [15] a urologickou skupinou EORTC [18,19] byla porovnávána kardiovaskulární toxicita DES s ostatní hormonální terapií. V porovnání s jinou nonestrogenní terapií byla při užívání DES frekvence a typ kardiovaskulární toxicity vyšší. Byl publikován komplexní přehled estrogeny indukované toxicity [20].

K minimalizaci vedlejších kardiovaskulárních účinků byly nedávno zkoumány parenterální estrogenu. Finnprostatická skupina (*the Finnprostate Group*) hodnotila klinickou účinnost a kardiovaskulární komplikace orchiektomie a polyestradiol fosfátu (PEP) v léčbě pokročilého CaP. Bylo zjištěno, že parenterální PEP je stejně účinný jako orchiektomie; avšak u pacientů, kterým byl podáván PEP, byly kardiovaskulární komplikace častější [21]. Naproti tomu, skupina ve Švédském karolín-

ském institutu (*the Swedish Karolinska Institute*) porovnávali PEP a orchiektomii, ale zvýšenou kardiovaskulární morbiditu nezjistili [22]. Proto se nadále diskutuje o přidání nízké dávky kyseliny acetylsalicylové v rámci prevence kardiovaskulárních onemocnění. Tento názor je podporován *Antiplatelet Trialists' Collaboration* [23-25], kteří popsali u pacientů léčených kyselinou acetylsalicylovou výrazně nižší incidenci srdečních příhod, iktů, venózních a pulmonálních trombóz. Kromě toho se zdá, že estrogenu, ale nikoliv orchiektomie nebo LHRH agonisté, mají u pacientů s CaP protektivní vliv na osteoporózu. Ke stanovení budoucí úlohy estrogenů při léčbě pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prostaty jsou nezbytné další studie [26].

LH-RH analogy

Nedávno se začal v léčbě diseminovaného karcinomu prostaty používat analog hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRHa). Ukázalo se, že LHRHa, jako jsou leuprolid, goserelin a buserelin, jsou stejně účinné jako DES, ale bez rizika vážných vedlejších kardiovaskulárních účinků [17]. LHRHa jsou chemicky podobné. LHRH je uvolňován z hypotalamu a zasahuje do mechanismu zpětné vazby, která stimuluje a kontroluje produkci testosteronu ve varletech. Vyvolává počáteční zvýšení LH a FSH uvolňovaných z hypofýzy, s následným krátkodobým zvýšením produkce testosteronu v Leydigových buňkách (3-5 dní). Zvýšené hladiny LH a FSH vyvolají regulační snížení gonadotropinových receptorů ve varletech. Důsledným dlouhodobým podáváním je dosaženo snížení receptorů v hypofýze (*down-regulace*). To následně omezuje sekreci LH a FSH z hypofýzy. Produkce

Tab. 12. Prospektivní, randomizované studie porovnávající možnosti endokrinní léčby.

Forma	Počet pacientů	Sledování (medián)	Přežívání bez progrese (medián)	Přežívání
Orchiektomie versus goserelin (28)	144 148	24 měsíců	40 týdnů 27 týdnů není signifikantní	104 týdnů 115 týdnů není signifikantní
Orchiektomie versus estrogenu (29)	76 74	96 měsíců	49 % 64 % v 5 letech p = 0,04	47 % 51 % není signifikantní
Orchiektomie versus estrogenu (30)	131 146	> 60 měsíců	54 % 68 % v 5 letech p = 0,06	34 % 31 % není signifikantní
Oserelin versus diethylstilbestrol (31)	124 126	43 měsíců	14,5 měsíce 11,4 měsíce p = 0,06	27,4 měsíce 27,7 měsíce není signifikantní

testosteronu v Leydigových buňkách se snižuje až na kastracní úroveň, a to obvykle za 21-28 dní [15,27].

LHRHa však mohou mít, v důsledku schopnosti testosteron před jeho supresí stimulovat, škodlivé účinky. Tomuto tzv. „fenoménu vzplanutí“ (*flare phenomenon*) je možné předcházet podáváním antiandrogenů před a v průběhu prvních týdnů terapie LHRHa.

Novou cestou suprese testosteronu, která je v současné době ve vývoji, je využití LHRH antagonistů. Tyto chemické látky jsou přímými antagonisty LHRH receptorů a okamžitě zastaví sekreci gonadotropinů. V současné době se zkoumá několik LHRH antagonistů. Jejich výhodou je překonání fenoménu vzplanutí.

Souhrn prospektivních randomizovaných studií porovnávající rozdílnou endokrinní léčbu je uveden v tab. 12 [28-31].

Jiná hormonální terapie

Další hormonální terapie se používá u pacientů s metastatickým CaP jako terapie 2., někdy i 1. linie.

Gestageny: používají se v léčbě karcinomu prostaty pro jejich inhibiční metabolismu steroidů. Mají antigonadotropní vlastnosti, tudíž suprimují LH a FSH. Kromě toho soutěží s testosteronem na cílových buňkách jako substrát pro 5 alfa-reduktazu. Megestrol acetát a medroxyprogesteron acetát jsou ve fázi III klinických studií, jejich účinnost se ale zdá být nižší než u DES nebo antiandrogenů [19].

Estramustin: Tento lék je jak estrogen, tak cytotoxický. Byl vyzkoušen jako adju-

vantní terapie k orchiektomii s určitým prospěchem u mladších pacientů s kostními metastázami [32]. Jeho hlavní indikace je u hormonálně refrakterního CaP jako léčba 2., případně 3. linie. Kromě toho se zjistilo, že u hormonálně refrakterního onemocnění má aspoň malý efekt kombinace estramustinu a cytotoxické chemoterapie (např. vinblastin) [33]. Nežádoucí účinky jsou převážně shodné jako u estrogenů a riziko kardiovaskulární morbidit je značné [34].

Ketokonazol: jedná se o antimykotický lék, který ve vyšších dávkách zasahuje do syntézy androgenů. Byl použit ve studiích u pacientů s CaP [35], vedlejší účinky jsou však značné a je nezbytné pečlivě monitorování funkce jater a nadledvin [36]. V praxi může být podáván pouze s hydrokortizonem, aby byla kompenzována insuficience nadledvin.

Aminoglutethimid: Podáváním aminoglutethimidu lze dosáhnout medikamentózní ablace nadledvin. Aminoglutethimid blokuje syntézu androgenů inhibiční aktivitou desmolázy a destrukcí cytochromu P450. Vedlejší účinky jsou závažné a je nutné přidávat kortizol k inhibiční uvolňování adrenokortikotropního hormonu, který je indukován mechanismem zpětné vazby [37].

Vedlejší účinky hormonální léčby

Hlavními vedlejšími účinky jakékoliv hormonální léčby, která eliminuje testosteron, jsou ztráta libida a impotence. V různé intenzitě se v souvislosti s touto terapií objevují návaly horka, alterace a ztráta ochlupení a citlivost prsních bra-

davek. Návaly horka se objevují častěji u pacientů s LHRHa nebo po bilaterální orchiektomii. U pacientů s hydronefrózou nebo kostními metastázami je důležité upozornit, že v souvislosti se zahájením léčby s LHRHa často dochází k přechodné elevaci sérového testosteronu, která může při metastatickém postižení vyústit ve zhoršení symptomů. Proto se k vyloučení tohoto účinku léčba 1 měsíc kombinuje s antiandrogeny, které se začínají podávat 1 týden před první injekcí LHRHa.

Následkem vysokého poměru odezvy a časté důkladné remise navozené kontinuální androgenní blokadou bylo dosud málo podnětů k vyšetření méně nápadných fyziologických změn, které potlačení androgenů provázejí a mohou mít vliv na vnímání pocitu zdraví.

Kromě ztráty libida a potence zůstávají zdrojem těžkostí a klinických symptomů dlouhodobě nežádoucí účinky na kosti (osteoporóza), svaly (atrofie), prsa (gynekomastie), krev (anémie), lipidy (HDL - *high-density lipoprotein*) a náladu (deprese) [38-44].

Souhrn vedlejších účinků hormonální terapie je uveden v tab. 13 [45].

Kdy s hormonální terapií začít?

Zdánlivý prospěch neodkladné terapie byl převážně kardiovaskulárními vedlejšími účinky [26], i když dřívější studie zjistily, že účinky opožděné a časné endokrinní terapie jsou ekvivalentní. Avšak novější randomizovaná kontrolovaná studie pacientů s lokálně pokročilým onemocněním porovnávala radiační terapii plus 3 roky adju-

Tab. 13. Komplikace hormonální terapie u karcinomu prostaty (převzato podle Catalony, 1994 [45] a upraveno).

Léčba	Komplikace (incidence)	Komentář
Orchiektomie	návaly horka, snížení libida a erektilní potence, gynekomastie, infekce ran (1 – 3 %)	návaly horka se léčí klonidinem, megestrol acetátem, cyproteron acetátem nebo nízkou dávkou diethylstilbestrolu
Diethylstilbestrol	gynekomastie, tromboembolická choroba, retence tekutin, gastrointestinální nevolnost, snížené libido a erektilní potence	prevence gynekomastie je možná ozářením prsou před vlastní léčbou
Analoga hormonu uvolňující luteinizační hormon	návaly horka, snížení libida a erektilní potence, gynekomastie	počáteční „vzplanutí“ (5 – 10 %) se blokuje antiandrogenem
Gestageny	retence tekutin, dechová insuficience, gynekomastie, tromboembolická choroba	kardiovaskulární vedlejší účinky bývají méně závažnější než u estrogenů
Ketokonazol Aminoglutethimid	nauzea hepatotoxicita	inhibice tvorby steroidů v nadledvinách; musí být substituován kortizon
Estramustin	gynekomastie, vedlejší účinky gastrointestinální	prevence gynekomastie je možná ozářením prsou před vlastní léčbou

vantní hormonální terapie s počáteční radiační terapií plus hormonální terapií pouze při recidivě onemocnění. Signifikantně lepší celkový 5letý poměr přežívání byl popsán u první skupiny [46].

Kromě toho výsledky studie MRC, při porovnání časně a odložené endokrinní terapie u pacientů s pokročilým CaP, také podpořily používání neodkladné terapie [10].

Nashromážděné důkazy potvrzují, že zahájení hormonální terapie ihned po stanovení diagnózy lokálně pokročilého, recidivujícího nebo metastatického CaP může mít význam pro délku přežívání. U individuálního pacienta by však měly být zvažovány výše uvedené vedlejší účinky léčby.

9.3 Literatura

- 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.
- McConnell JD.
Physiologic basis of endocrine therapy for prostatic cancer. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 1-13.
- Garnick MB.
Prostate cancer: screening, diagnosis and measurement. *Ann Int Med* 1993; 118: 804-818.
- Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV
Studies on prostatic cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209-223.
- Huggins C, Scott WW, Hodges CV
Studies on prostatic cancer. III. The effect of fever, of desoxycortisone and of estrogen on clinical patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1941; 46: 997-1006.
- Denis L, Murphy GP.
Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993; 72: 3888-3895.
- Rambeaud JJ.
Intermittent complete androgen blockade in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1999; 35: 32-37.
- Sarosdy MF. Do we have a rational treatment plan for stage D1 carcinoma of the prostate? *World J Urol* 1990; 8: 27-33.
- Kozłowski JM, Ellis WJ, Grayhack JT
Advanced prostatic carcinoma. Early versus late endocrine therapy. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 15-21.
- The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group.
Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: the initial results of the Medical Research Council trial. *Br J Urol* 1997; 79: 235-246.
- Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 124: 1011-1017.
- Emmett LF, Greene LF, Papantoniou A.
Endocrine therapy in carcinoma of the prostate gland: 10 year survival studies. *J Urol* 1960; 83: 471-484.
- Murphy GP, Beckley S, Brady MF, Chu TM, deKernion JB, Dhabuwala C, Gaeta JF, Gibbons RP, Loening SA, McKiel CF, McLeod DG, Pontes JE, Prout GR, Scardino PT, Schlegel JU, Schmidt JD, Scott WW, Slack NH, Soloway MS.
Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 1983; 51: 1264-1272.
- Byar DP, Corle DK.
Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *Natl Cancer Inst Monogr* 1988; 7: 165-170.
- Garnick MB, Glode LM for the Leuprolide Study Group.
Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1986; 311: 1281-1286.
- Shearer RJ, Hendry WF, Sommerville IF, Fergusson JD.
Plasma testosterone: an accurate monitor of hormonal treatment in prostatic cancer. *Br J Urol* 1973; 45: 668-677.
- Blithe B, McRae CU, Espiner EA, Nicholls MG, Conaglen JV, Gilchrist N.
Effect of stilbestrol on sodium balance, cardiac state and renin-angiotensin-aldosterone activity in prostatic carcinoma: *BMJ* 1985; 291: 1461-1464.
- De Vooght HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, dePauw M, Suci S and members of the EORTCGU group.
Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine Ohsophate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from EORTC trials 30761 and 30762. *J Urol* 1986; 135: 303-307.
- Pavone-Macaluso M, de Vooght 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 EORTC-GU group. *J Urol* 1986; 136: 624-631.
- Cox RL, Crawford ED.
Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 1995; 154: 1991-1998.
- Mikkola AK, Ruutu ML, Aro JL, Rannikko SA, Salo JO.
Parenteral polyestradiol phosphate vs orchidectomy in the treatment of advanced prostatic cancer Efficacy and cardiovascular complications: a 2-year follow-up report of a national, prospective prostatic cancer study. *Finnprostate Group. Br J Urol* 1998; 82: 63-68.
- Henriksson P, Carlstrom K, Pousette A, Gunnarsson PO, Johansson CJ, Eriksson B, AltersgardBrorsson AK, Nordle O, Stege R.
Time for revival of estrogens in the treatment of advanced prostatic carcinoma? Pharmacokinetics, and endocrine and clinical effects, of a parenteral estrogen regimen. *Prostate* 1999; 40: 76-82.
- Antiplalett Trialists' Collaboration.
Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
- Antiplalett Trialists' Collaboration.
Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy II. *BMJ* 1994; 308: 159-168.
- Antiplalett Trialists' Collaboration.
Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy III. *BMJ* 1994; 308: 235-246.
- Iversen P.
Orchidectomy and estrogen therapy revisited. *Eur Urol* 1998; 34: 7-11.
- Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, Moulouguet A, Fiet J, Grise P, Louis JF, Costa P, Husson JM, Dahan R, Bertagna C, Edelstein R.
Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (busirelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N Engl J Med* 1989; 321: 413-418.
- Peeling WB.
Phase III studies to compare goserelin with orchidectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma. *Urology* 1989; 33 (Supp 5): 45-52.
- Johansson JE, Andersson SO, Holmberg L, Bergström R.
Primary orchidectomy versus oestrogen therapy in advanced prostatic cancer - a randomized study: results after 7-10 years of follow-up. *J Urol* 1991; 145: 519-523.
- Haapiainen R, Ranniko S, Ruutu M.
Orchiectomy versus oestrogen in the treatment of advanced prostate cancer. *Br J Urol* 1991; 67: 184-187.
- Waymont B, Lynch TH, Dunn JA, Emtage LA, Arkell DG, Wallace DM, Blackledge GR.
Phase III randomized study of Zoladex versus stilbestrol in the treatment of advanced prostate cancer. *Br J Urol* 1992; 69: 614-620.
- Janknegt RA, Boon TA, van de Beek C, Grob P, The Dutch Estracyt Study Group.
Combined hormone/chemotherapy as primary treatment for metastatic prostate cancer: a randomised, multicenter study of orchiectomy alone versus orchiectomy plus estramustine phosphate. *Urology* 1997; 49: 411-420.
- Seidman AD, Scher HI, Petrylak D, Dershow DD, Curley T.
Estramustine and vinblastine: use of prostate-specific antigen as a clinical trial end point for hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 931-934.
- Newling DDW, Fossa SD, Turin UW, Kurth KH, de Pauw M, Sylvester R.
Mitomycin C versus estramustine in the treatment of hormone resistant metastatic prostate cancer: the final analysis of the EORTC-GU group prospective randomized phase II study (30865). *J Urol* 1993; 150:1840-1844.
- Trachtenberg J, Halpern N; Pont A.
Ketoconazole: a novel and rapid treatment for advanced prostatic cancer. *J Urol* 1983; 130: 152-153.
- Pont A.
Long-term experience with high dose ketoconazole therapy in patients with D2 prostate carcinoma. *J Urol* 1987; 137: 902-904.
- Harnett DR, Raghavan D, Caterson I.
Aminoglutethimide in advanced prostate carcinoma. *Br J Urol* 1987; 59: 323-327.
- Da Silva FC, Fossa SD, Aaronson NK, Serbouti S, Denis L, Casselman J, Whelan P, Hetherington J, Fava C, Richards B, Robinson MR.
The quality of life of patients with newly diagnosed M1 prostate cancer: experience with EORTC clinical trial 30853. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 72-77.
- Daniell HW.
Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997; 157: 439-444.
- Herman SM, Robinson JT, McCredie RJ, Adams MR, Boyer MJ, Celermajer DS.
Androgen deprivation is associated with enhanced endothelium-dependent dilatation in adult men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2004-2009.
- 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.
- Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W.
The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. *Cancer* 1998; 83: 1561-1566.
- Mahler C, Verhelst J, Denis L.
Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clin Pharmacokin* 1998; 34: 405-417.
- Wie JT, Gross M, Jaffe CA, Gravlín K, Lahaie M, Faerber GJ, Cooney KA.
Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in a significant loss of bone density. *Urology* 1999; 54: 607-611.
- Catalona WJ.
Management of cancer of the prostate. *N Engl J Med* 1994; 331: 996-1004.
- Bolla M, Gonzales D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storne 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: 295-300.

10. TERAPIE: HORMONÁLNÍ TERAPIE POMOCÍ ANTIANDROGENŮ

Základním způsobem v přístupu k lokálně pokročilému nebo metastatickému CaP zůstává potlačení androgenní stimulace prostaty.

Androgenní deprivace lze dosáhnout supresí sekrece testikulárních androgenů pomocí chirurgické nebo medikamentózní kastrace, nebo inhibicí androgenů, působících na buněčné úrovni použitím sloučenin, známých jako antiandrogeny. Nebo mohou být tyto 2 léčebné způsoby kombinovány k dosažení tzv. maximální androgenní blokády (MAB) nebo kompletní androgenní blokády (CAB).

Antiandrogeny jsou klasifikovány podle chemické struktury buď jako antiandrogeny steroidní (např. cyproteron acetát (CPA) nebo medroxyprogesteron acetát), nebo antiandrogeny nesteroidní (např. nilutamid, flutamid nebo bicalutamid). Obě skupiny se na úrovni receptorů chovají jako konkurenti androgenů, ale zatímco u nesteroidních antiandrogenů je toto působení jediné, mají antiandrogeny steroidní ještě vlastnosti progestační s centrálním působením na hypofýzu [1]. Praktické důsledky jejich vzájemné odlišnosti spočívají v tom, že nesteroidní antiandrogeny snižují sérový testosteron, ale mají tendenci jej zvýšit, zatímco steroidní antiandrogeny signifikantně snižují hladinu jak sérového testosteronu, tak LH, které snižuje libido a sexuální potenci. Díky účinkům nesteroidních antiandrogenů na sérové androgeny se uroonkologové zdráhali použít tyto látky mimo CAB z obavy, že trvale vysoké normální nebo nadnormální hladiny cirkulujících androgenů nakonec mohou mít na tumor stimulační účinky [1]. Je však nutno zdůraznit, že klinické nebo experimentální údaje tuto hypotézu nikdy neprokázaly [2].

10.1 Nesteroidní antiandrogeny

V současné době jsou k dispozici 3 nesteroidní antiandrogeny:

- nilutamid: 150 – 300 mg/den
- flutamid: 250 mg 3krát denně (kratší poločas)
- bicalutamid: 150 mg/den (režim monoterapie není dosud jasně definován, ale tato látka má poločas delší než flutamid [3].

Monoterapie antiandrogeny byla ve vybraných případech doporučena jako efektivní způsob v přístupu k pokročilému

CaP, jako terapie první volby, např. u mladších pacientů s lokálně pokročilým onemocněním nebo metastatickým onemocněním malého rozsahu (PSA < 100 ng/ml), kdy je důležitá kvalita života a zachování sexuálních funkcí [4].

Zkušenosti s nilutamidem

Nilutamid není výrobcem doporučen pro užívání v monoterapii. Zkušenost s touto sloučeninou je omezena na jedinou studii, v níž bylo léčeno nilutamidem 100 mg 3krát denně 26 pacientů s metastazujícím CaP. Výsledky ukázaly, že 38,5 % pacientů částečně reagovalo; průměrný čas přežívání bez progresu byl 9 měsíců a sledovaný medián přežívání 23 měsíců. Celkem 50 % pacientů zůstalo sexuálně potentních. Nejčastěji popisovanými vedlejšími účinky byly poruchy zraku, intolerance alkoholu, poruchy respirační (které mohou mít vztah k intersticiální pneumopatii) a hepatální dysfunkce [5].

Zkušenosti s flutamidem

Flutamid byl první dostupný antiandrogen a byl studován v monoterapii více než 20 let. Dříve relativně krátké fáze II studií v rámci monoterapie prokázaly, že flutamid je v léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického CaP účinný, i když popisovaný poměr reakce je obtížné dát do vzájemného vztahu se současně užívanými měřítky. Hlavní výhodou tohoto léku v dříve prováděných studiích bylo nepochybně zachování sexuálních funkcí, pozorované u více než 80 % pacientů, kteří byli před začátkem léčby potentní [6-11].

Fáze III studií s flutamidem jsou často obtížně hodnotitelné pro jisté nedostatky, jako je nevhodné porovnávání, neadekvátní cíl sledování, omezená doba sledování a nedostatečná schopnost odhalit signifikantní rozdíly v závěrech. Mezi flutamidem 750 mg/den nebo 1500 mg/den a DES 1 mg/den [12] nebo 3 mg/den [13] nebyly v dřívějších malých studiích nalezeny rozdíly v intervalech do progresu nebo v poměrech přežívání bez progresu. Při porovnání estramustin fosfátu 280 mg 2krát denně s flutamidem 250 mg 3krát denně měli pacienti léčení flutamidem vyšší poměr relapsu, ale v mortalitě nebyl rozdíl [14]. 3 nedávné randomizované fáze III studií porovnávaly flutamid s DES, orchiektomií nebo MAB [15-17].

Chang et al rozdělili mezi 92 pacientů randomizovaně DES 1 mg 3krát denně a flutamid 250 mg 3krát denně a zjistili, že DES je lepší než flutamid jak v intervalech času do progresu, tak v celkovém

přežívání [15]. Boccon-Gibod et al randomizovali 104 pacientů, kteří dostávali buď flutamid 250 mg 3krát denně, nebo podstoupili orchiektomii. Mezi těmito 2 skupinami nebyla v přežívání bez progresu nebo v celkovém přežívání zjištěna rozdílnost [16]. Pavone-Macaluso zjistil u randomizovaných pacientů, kteří dostávali flutamid nebo MAB, stejný efekt [17].

Hlavními vedlejšími účinky flutamidu jsou citlivost prsních bradavek, hepatální dysfunkce a průjmy.

Zkušenosti s bicalutamidem

Bicalutamid je vysoce selektivní nesteroidní antiandrogen s omezenou schopností prostupovat hematoencefalickou bariérou. To znamená, že bicalutamid má malý efekt na hladinu sérového LH a testosteronu, přinejmenším u zvířecího modelu. U léčených pacientů však byla prokázána zvýšená hladina sérového LH a testosteronu [18].

Efekt bicalutamidu 50 mg/den, 100 mg/den a 150 mg/den byl v několika studiích porovnáván s medikamentózní nebo operační kastrací. Přehledná analýza více než 1 000 pacientů ukázala signifikantní rozdíl v intervalu času do progresu i v mediánu přežívání ve prospěch kastrace [19]. Stejně účinný jako kastrace byl bicalutamid 150 mg/den u M0 pacientů, se signifikantním zlepšením sexuálního zájmu a fyzické kapacity. U M1 pacientů nebyl bicalutamid 150 mg/den stejně účinný jako kastrace [20].

Vedlejší účinky bicalutamidu jsou běžnější při monoterapii (gynekomastie u 25 – 49 % a bolesti prsou u 34 – 40 % pacientů) než při podávání v kombinaci s LHRHa. Také byla popsána elevace jaterních enzymů [20].

10.2 Steroidní antiandrogeny

CPA (cyproteron acetát)

CPA je silný steroidní antiandrogen, má gestagenní vlastnosti, které vedou k potlačení LH a produkce testosteronu. K terapii CaP byl stanoven v řadě dřívějších studií, včetně EORTC protokolu 30761, který porovnával CPA 250 mg/den s DES 3 mg/den. Jak u M0, tak u M1 pacientů nebyl rozdíl s ohledem na čas do progresu karcinomu nebo na celkové přežívání [21]. Výsledky EORTC protokolu 30 892 ještě čekají na zhodnocení, je zde porovnávána monoterapie flutamidem s monoterapií CPA u neléčených metastazujících CaP. Předběžné výsledky ukazují, že u flutamidu se častěji vyskytuje gynekomastie,

průjmy, nauzea a jaterní dysfunkce, zatímco u CPA jsou častěji trombotické příhody [22].

CAB

Přes celou řadu studií hodnotících CAB, u kterých jsou LHRHa nebo operační orchiektomie doplněny přidáním nějakého antiandrogenu, se zdá, že chybí shoda, pokud jde o význam CAB v přístupu ke karcinomu prostaty. Z 22 studií o CAB prokázaly pouze 3 studie statisticky významnou delší dobu do progresu onemocnění a delší průměrnou dobu přežívání u skupin CAB při porovnání s operační nebo medikamentózní hormonální ablací samotnou [23-25]. Nicméně metaanalýza zahrnující téměř všechny studie, publikované i nepublikované, neprokázala významnou delší dobu do progresu onemocnění a delší průměrnou dobu přežívání u skupin CAB při porovnání s operační nebo medikamentózní hormonální ablací samotnou [26]. V souladu s tím ve velké randomizované studii porovnávající orchiektomii s a bez flutamidu nebyl v rámci kombinované léčby zaznamenán benefit v přežívání, dokonce ani v podskupině pacientů s minimálním metastatickým onemocněním [27].

Fenomén vysazení antiandrogenů

U pacientů s metastazujícím CaP léčených androgenní supresí dochází obvykle v mediánu 2 let po zahájení léčby k vzestupu hodnoty PSA. Jakmile dojde u pacienta k relapsu, může krátkodobou klinickou odpověď ve 20 – 40 % navodit endokrinní terapie 2. linie, ale všechny karcinomy progredují a stávají se androgen independentní a na hormony necitlivé (hormonálně refrakterní CaP). Medián přežití u těchto pacientů je kratší než 1 rok. Bylo prokázáno, že pacienti s relapsem při CAB mohou mít až v jedné třetině případů významný klinický prospěch po dobu 4 – 6 měsíců při přerušení užívání flutamidu. Tento fenomén, známý jako „syndrom vysazení androgenů“, byl také popsán u bicalutamidu i u dalších antiandrogenů. Na molekulární úrovni není tento syndrom kompletně pochopen, ale získané údaje naznačují, že za pozorovaný paradoxní efekt mohou být zodpovědné mutace na androgenních receptorech [28].

10.3 Literatura

- Soloway MS, Matzkin H. Antiandrogenic agents as monotherapy in advanced prostatic carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 1083-1088.
- Schroeder FH. Pure antiandrogens as monotherapy in prospective studies of prostatic carcinoma. In: *Treatment of Prostatic Cancer - Facts and Controversies*. EORTC Genitourinary Group Monograph 8, 1990; 93-103.
- Blackledge GR. Clinical progress with a new antiandrogen, Casodex (bicalutamide). *Eur Urol* 1996; 29: 96-104.
- Kaisary AV. Antiandrogen monotherapy in the management of advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1997; 31 (Suppl 2): 14-19.
- Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D. Monotherapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 146: 377-381.
- Sogani PC, Vagaiwala MR, Whitmore WE. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 1984; 54: 744-750.
- Lundgren R. Flutamide as primary treatment for metastatic prostatic cancer. *Br J Urol* 1987; 59: 156-158.
- Prouc GR, Keating MA, Griffin PP, Schiff SF. Long term experience with flutamide in patients with prostatic carcinoma. *Urology* 1989; 34 (Suppl): 37-45.
- Pavone-Macaluso M, Pavone C, Serretta Y, Daricello G. Antiandrogens alone or in combination for treatment of prostate cancer: the European experience. *Urology* 1989; 34: 27-36.
- DeLaere KPJ, Van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1991; 18:13-18.
- Narayana AS, Loening SA, Culp DA. Flutamide in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1981; 53: 152-153.
- Jacobo E, Schmidt JD, Weinstein SH, Flocks RH. Comparison of flutamide and diethylstilbestrol in untreated advanced prostatic cancer. *Urology* 1976; 8: 231-233.
- Lund F, Rasmussen F. Flutamide versus stilboestrol in the management of advanced prostatic cancer. A controlled prospective study. *Br J Urol* 1988; 61: 140-142.
- Johansson JE, Andersson SO, Beckman Lingardh G, Zador G. Clinical evaluation of flutamide and estramustine as initial treatment of metastatic carcinoma of prostate. *Urology* 1987; 24: 55-59.
- Chang A, Yeap B, Davis T, Blum R, Hahn R, Khanna O, Fisher H, Rosenthal J, Witte R, Schinella R, Trump D. Double blind randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2250-2257.
- Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, Hubert J, Soret JY, Mangin P, Mallo C, Fraysse CE. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of patients with metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997; 32: 391-395.
- Pavone-Macaluso M. Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. Interim report of an Italian multicenter, randomized study. *Società International d'Urologie (SIU) 23rd Congress 1994; abstract 354: 170.*
- Furr BJA. The development of Casodex (bicalutamide): preclinical studies. *Eur Urol* 1996; 29: 83-95.
- Bales GT, Chodek GW. A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. *Urology* 1996; 47: 38-43.
- Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. A randomised 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.
- Pavone-Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardennois B, de Pauw M, Sylvester R. Comparison of DES, CPA and MAP in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomised phase III trial of the EORTC. *J Urol* 1986; 136: 624-631.
- Schroeder FH, Whelan P, Kurth KH, Sylvester R, Depauw M. Antiandrogens as monotherapy for metastatic prostate cancer: a preliminary report on EORTC protocol 30892. In: *Recent Advances in Prostate Cancer and BPH*. Schroeder FH (ed.). Parthenon: London, 1997, pp. 141-146.
- 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.
- Denis LJ, Carmelro de Moura JC, Bono A, Sylvester R, Whelan P, Newling D, Depauw M. Goserelin acetate flutamide versus bilateral orchiectomy. A phase III EORTC trial (30853). EORTC GU Group and EORTC Data Center. *Urology* 1993; 42: 119-129.
- Dijkman GA, Janknegt RA, De Reijke TM, Debruyne FM. Long term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer and the significance of early PSA normalization. *J Urol* 1997; 158: 160-163.
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995; 346: 265-269.
- Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, Wilding G, Sears K, Culkin DJ, Thompson IM, Bueschen AJ, Lowe BA. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1036-1042.
- Kelly WK. Endocrine withdrawal syndrome and its relevance to the management of hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 34 (Suppl 3): 18-23.

11. TERAPIE: NEOADJUVANTNÍ HORMONÁLNÍ TERAPIE (NHT) PŘED KURATIVNÍ TERAPIÍ (OPERAČNÍ NEBO RADIČNÍ)

11.1 Principy neoadjuvantní terapie

Neoadjuvantní terapie je obecně definována jako terapie podávaná před definitivní lokální léčbou s kurativním záměrem (operace, radiace, brachyterapie). Protože CaP je tumor androgen-dependentní, je svým pojetím neoadjuvantní hormonální terapie (NHT - *neoadjuvant hormonal therapy*) přitažlivá. Suprimována je proliferace jak normálních, tak tumorózních buněk a při odstranění androgenů je aktivována apoptóza [1]. Pokusy o zmenšení velikosti prostaty před radikální prostatektomií byly poprvé popsány již v roce 1944 Valletem [2]. Bylo to však více než o 40 let dříve, než se objevila možnost reverzibilního odstranění androgenů. Až prudce narůstající počet prováděných radikálních prostatektomií oživil zájem o kombinovanou terapii [3]. I přes pokroky v diagnostice karcinomu prostaty zůstává velkým klinickým problémem pochopení patologie očividně lokalizovaného karcinomu [4]. Možné odůvodnění NHT zahrnuje především indukci časné regrese primárního tumoru (zmenšení velikosti tumoru). Spolu s radikální prostatektomií to může vést ke snížení frekvence pozitivních chirurgických okrajů, a následně ke zvýšení poměru orgánově lokalizovaného karcinomu. Spolu se zevním ozářením může redukovat akutní i dlouhodobé vedlejší účinky zmenšením objemu tkáně a počtu klonů, které vyžadují ozáření, a musí být

zaměřeny. Kromě toho mohou NHT přesunout tumorové buňky z aktivní cyklické fáze do fáze klidové a mohou potencovat radiační účinky na apoptózu [5]. Za druhé společně s primární lézí může být také společně léčeno mikrometastatické onemocnění. Nakonec mohou být rozpoznáni pacienti, kteří na NHT reagují, a mohou se tak stát po operaci nebo radiaci kandidáty adjuvantní systémové terapie.

Nevýhoda NHT spočívá v odložení definitivní lokální léčby, která v průběhu hormonální přípravy může vést k progresi onemocnění, ve zvýšení celkové incidence vedlejších účinků a též je nevýhodná vyšší cena terapie. Navíc se mohou při časném použití hormonů vyvinout rezistentní klony a kvůli jizvení a fibrózám se může ztížit patologický *staging* s následnou nepředvídatelnou prognózou.

11.2 NHT a radikální prostatektomie

V několika studiích NHT v klinickém stadiu karcinomu T2 a T3 bylo po hormonálních manipulacích popsáno zmenšení objemu prostaty a pokles hodnoty sérového PSA. Tyto studie však nebyly randomizované, neměly standardní protokol a délka NHT byla značně rozdílná. Doposud bylo publikováno pouze 5 prospektivních randomizovaných studií s dostatečně velkým počtem pacientů (tab. 14) [8-12]. Zhodnocením vzorků z radikální prostatektomie se v 1 studii prokázal srovnatelný počet infiltrovaných semenných váčků (15 % u NHT versus 22 % u samotných operací) [11] a v jiné studii nevýhodnost NHT (28 % u skupiny NHT versus 14 % u kontrolní skupiny) [12]. Ani v jedné ze studií nebyl mezi 2 rameny terapie zjištěn

rozdíl v incidenci metastáz do lymfatických uzlin. Nejnápadnějším patologickým znakem u všech 5 studií byl ve skupině NHT signifikantně nižší počet pozitivních chirurgických okrajů. Při sledování však tento příznivý nález nevyšel ve snížení poměru selhání PSA (tab. 14).

Pouze ve švédské studii v části sledování se ukázalo, že interval do biochemického selhání byl delší u NHT (24 měsíců versus 13 měsíců v kontrolní skupině) [13]. Při použití elevace hladiny PSA nebyl zjištěn u těchto 2 ramen léčby signifikantní rozdíl v poměru selhání po 6 a 24 měsících [9,14,15]. Zatím nejsou k dispozici údaje o poměru přežívání bez onemocnění nebo o poměru celkového přežívání.

Při zvažování operační techniky bylo pozorováno, že operace mají tendenci být obtížnější u předléčených pacientů, ale délka výkonu radikální prostatektomie, krevní ztráty a počet transfuzí u NHT léčených pacientů a kontrol byl obdobný [10,11].

11.3 NHT a radiační terapie

Studie na myších prokázaly určitý stupeň synergické interakce hormonální terapie, která následovala po ozáření [16]. Retrospektivní analýza a fáze II studií svědčí o určitém benefitu při kombinované léčbě [17,18]. Nedávno byla publikována data ze 2 prospektivních studií NHT, po které následovala radioterapie (tab. 15) [19,20]. V 1. studii byli pacienti s klinickým CaP T2-T4 randomizováni a podstupovali buď radioterapii samotnou, nebo radiaci v kombinaci s MAB (LHRHa plus antiandrogen)

Tab. 14. Randomizované studie neoadjuvantní hormonální terapie (NHT) u pacientů léčených radikální prostatektomií.

Studie	Počet pacientů	Klinické stadium	Hormonální terapie	Záznamy o sledování (selhání PSA)*
Labrie et al, 1994 [8]	161	B-C	LHRHa: 3 měsíce Antiandrogeny: 3 měsíce	není zaznamenáno
Van Poppel et al, 1995 [9]	130	T2b-T3	Estramustin: 6 týdnů	Po 6 měsících: 14 % u NHT, 15 % u kontrol
Hugosson et al, 1996 [10]	126	T1b-T3a	LHRHa: 3 měsíce CPA: 3 týdny	Interval do selhání: 24 měsíců u NHT, 13 měsíců u kontrol
Soloway et al, 1995 [11]	303	T2b	LHRHa: 3 měsíce Antiandrogeny: 3 měsíce	Ve 24 měsících: 21 % u NHT i kontrol
Goldenberg et al, 1996 [12]	213	T1b-T2c	CPA: 3 měsíce	Ve 24 měsících: 28 % u NHT, 20 % u kontrol

Vysvětlivky: PSA = prostatický specifický antigen; LHRHa = analoga hormonu uvolňujícího luteinizační hormon; NHT = neoadjuvantní hormonální terapie; CPA = cyproteron acetát; * jak je definováno ve studii.

2 měsíce před a v průběhu radioterapie [19]. Při průměrném sledování 4,5 roku byla lokální kontrola a poměr přežívání bez progresu signifikantní ve prospěch skupiny NHT. Nicméně nedávná aktualizace neprokázala zlepšení celkového přežívání [21]. V jiné studii byli pacienti s klinickými tumory T2b-T3 randomizováni do 1 ze 3 skupin: 1. - pouze radioterapie; 2. - NHT 3 měsíce před ozářením a 3. - NHT 3 měsíce před, v průběhu a 6 měsíců po ozářování [20]. 2 roky po radioterapii byla pozitivní biopsie ve skupině 1 v 69 %, ve skupině 2 ve 29 % a ve skupině 3 v 6 %, interpretace těchto výsledků však není dosud jasná a období sledování příliš krátké na to, aby se z těchto dat rýsovaly významné závěry.

Za upozornění stojí, že dosud nebyla vyhodnocena monoterapie s nesteroidními antiandrogeny před kurativní léčbou. U NHT i radioterapie se musí vzít v úvahu několik problémů. Budoucí studie by měly zahrnovat rameno léčby hormonální terapie samotné (tj. bez ozáření). Navíc trvání a časové rozvržení NHT není dosud jasně definováno. Musí být vyhodnocena kombinace NHT a adjuvantní hormonální terapie; výsledky dosud uvádějí příznivý efekt u adjuvantního ramene pacientů s málo diferencovaným nebo lokálně pokročilým CaP [22].

11.4 Literatura

1. Kyprianou N, English HF, Isaacs JT. Programmed cell death during regression of PC-82 human prostate cancer following androgen ablation. *Cancer Res* 1990; 50: 3748-3753.
2. Vallett BS. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. *Delaware Med J* 1944; 16: 19-20.

3. Monfette G, Dupont A, Labrie F. Temporary combination therapy with flutamide and tryptex as adjuvant to radical prostatectomy for the treatment of early stage prostate cancer. *Early Stage Prostate Cancer: Diagnosis and Choice of Therapy*. Labrie F, Lee F, Dupont A et al. (eds). Elsevier:New York, 1989, pp. 41-51.
4. Schmid H-P, Oberpenning F, Pummer K. Diagnosis and staging of prostatic carcinoma: what is really necessary? *Urol Int* 1999; 63: 57-61.
5. Widmark A, Damber JE, Bergh A, Henriksson R. Estramustine potentiates the effects of irradiation on the Dunning (R3327) rat prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 1994; 24: 79-83.
6. Fair WR, Aprikian A, Sogani P, Reuter V, Whitmore WE. The role of neoadjuvant hormonal manipulation in localized prostatic cancer. *Cancer* 1993; 71(Suppl): 1031-1038.
7. Oesterling JE, Andrews PE, Suman VJ, Zincke H, Myers RP. Preoperative androgen deprivation therapy: artificial lowering of serum prostate specific antigen without downstaging the tumor. *J Urol* 1993;149: 779-782.
8. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, 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* 1994; 44 (Symposium suppl): 29-37.
9. Van Poppet H, De Ridder D, Elgamel AA, Van de Voorde W, Werbrouck P, Ackaert K, Oyen R, Pittonvils G, Baert L, The Belgian Uro-Ontological Study Group. 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. *J Urol* 1995; 154: 429-434.
10. 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.
11. Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP, Puras-Baez A, The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (f2bNxM0) prostate cancer. *J Urol* 1995; 154: 424-428.

12. Goldenberg SL, Klotz LH, Srigley J, Jewett MA, Mador D, Fradet Y, Barkin J, Chin J, Paquin JM, Bullock MJ, Laplante S, The Canadian Urologic Oncology Group. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 1996; 156: 873-877.
13. Aus G, Abrahamsson P-A, 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: 2013-2017.
14. Soloway M, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood D, Puras-Baez A. Radical prostatectomy alone vs radical prostatectomy preceded by androgen blockade in cT2b prostate cancer - 24 month results (abstract). *J Urol* 1997; 157 (Suppl): 160.
15. Goldenberg SL, Klotz L, Jewett M, Barkin J, Chenter M, Fradet Y, Chin J. A randomized trial of neoadjuvant androgen withdrawal therapy prior to radical prostatectomy: 24 month post-treatment PSA results (abstract). *J Urol* 1997; 157 (Suppl): 92.
16. Zietman AL, Nakfoor BM, Prince EA, Gerweck LE. The effect of androgen deprivation and radiation therapy on an androgen-sensitive murine tumor: an in vitro and in vivo study. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 31-36.
17. Pilepich MV, Krall JM, Sause WT, Johnson RJ, Russ HH, Hanks GE, Perez CA, Zininger M, Martz KL. Prognostic factors in carcinoma of the prostate - analysis of RTOG study 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 339-349.
18. Pollack A, Zagars GK, Kopplin S. Radiotherapy and androgen ablation for clinically localized high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 13-20.
19. Pilepich MV, Krall JM, Al-Sarraf M, John MJ, Doggett RL, Sause WT, Lawton CA, Abrams RA, Rotman M, Rubin P, Shipley WU, Grignon D, Caplan R, Cox JD, Radiation Therapy Oncology Group. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of *Urology* 1995; 45: 616-623.
20. Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Lemay M, Candas B, Fortin A, Labrie F. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 247-252.

Tab. 15. Randomizované studie neoadjuvantní hormonální terapie u pacientů léčených ozářením.

Studie	Počet pacientů	Klinické stadium 1	Hormonální terapie	Lokální progresse*	Vzdálené metastázy
Pilepich et al 1995 [19]	471	T2-T4	maximální androgenní blokáda 2 měsíce před a v průběhu radioterapie	průměrně po 4,5 letech 46 % u neoadjuvantní hormonální terapie, 71 % u kontrol (p < 0,001)	po 5 letech: 34 % u neoadjuvantní hormonální terapie, 41 % u kontrol (p = 0,09)
Laverdiere et al 1997 [20]	120	T2b-T3	(a) maximální androgen. blokáda 3 měsíce před radioterapií (b) maximální androgen. blokáda 3 měsíce před, v průběhu a 6 měsíců po radioterapii	biopsie pozitivní po 2 letech: 69 % u kontrol a 29 % u (a) a 6 % u (b)	

*Jak je definována ve studii.

21. Pilepich MV, Winter K, Roach M, Russell AH, Sause W, Rubin P, Byhardt R, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation before and during radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 308a.

22. Bolla M, Gonzales 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: 295-300.

12. TERAPIE: DRUHÁ LINIE LÉČBY CaP

12.1 Úvod

Požadavek zabránění růstu a progresu karcinomu, přes počáteční androgenní ablační terapii a přístup k hormonálně refrakternímu stadiu karcinomu prostaty, představuje nadále pro ošetřujícího lékaře závažný problém. Neexistují významné léčebné strategie se stejným účinkem jako u androgenní ablace. Lepší pochopení biologie hormonálně refrakterního stavu, vývoj nových druhů léků a přezkoušení léků starších - to vše dokumentuje skutečnost, že se na zlepšení péče o pacienty s hormonálně refrakterním CaP intenzivně pracuje. Při relapsu počáteční hormonální ablační léčby byla pro takový karcinom používána řada různých výrazů, jako je CaP hormonálně-refrakterní, androgen-independentní nebo hormonálně independentní [1]. Přesná definice recidivy nebo relapsu CaP zůstává kontroverzní. Přijatelné navrhované kritérium zahrnuje opakovaný odběr PSA, který je proveden alespoň s odstupem 2 týdnů a jehož výsledkem je v obou případech 50% nárůst nad minimální dosaženou hodnotu PSA [2].

12.2 Mechanismy androgenní nezávislosti

CaP je heterogenní onemocnění a porozumění mechanismu nezávislosti na androgenech zůstává neúplné [3,4]. Androgenní ablace zajišťuje selektivně výhodu buňkám nezávislým na androgenech, které rostou a eventuálně tvoří velkou část tumoru [5]. V patogenezi na androgenech nezávislého CaP má ústřední roli pravděpodobně změna v normálních projevech androgenů. Nezávislost androgenů může být zprostředkována mutacemi genu androgenového receptoru, který mění expresi androgenových receptorů nebo jejich senzitivitu na androgeny [6-8]. Skutečnost, že se mutace androgenových receptorů nachází pouze

u subpopulace buněk tumoru, nasvědčuje tomu, že tyto změny samotné pravděpodobně nelze považovat za kompletní spektrum stavu nezávislého na androgenech.

Mnoho studií se při objasňování mechanismu independence na androgenech soustředilo na deregulaci apoptózy. Jak karcinom progreduje, jsou častěji pozorovány vysoké hladiny exprese bcl-2 a mechanismus, pomocí něhož bcl-2 indukuje antiapoptotický efekt, může být regulován mikrotubulární integritou [9-11]. Fakt, že většina aktivních chemoterapeutik u hormonálně refrakterního CaP působí inhibicí mikrotubulárních formací, nasvědčuje tomu, že jsou tyto nálezy klinicky relevantní. U CaP nezávislého na androgenech je častěji mutovaný tumorový supresorový gen p53. Nadměrná exprese bcl-2 a p53 u vzorků z prostatektomie předpovídají agresivní klinický průběh [12-15].

Důležitou roli v progresi CaP mohou hrát peptidové růstové faktory. Silným mitogenem prostatického stromatu a epitelálních buněk je epidermální růstový faktor. Lokálně dosahuje vysokých hladin a působí jako parakrinní stimulátor. U tumorů nezávislých na androgenech se může stát důležitější stimulace autokrinní, která s epidermálním růstovým faktorem může vést k neregulovanému růstu [16,17].

12.3 Hodnocení výsledků léčby u androgen-independentního CaP

Pacienti, zejména s karcinomem měkkých tkání, mají často odlišnou prognózu od těch, kteří mají pouze kostní metastázy. Osteoblastické kostní metastázy je stále obtížné přesně kvantifikovat. Stále neexistuje obecná shoda týkající se metodologie měření odpovědi [18-21]. Stanovení příčiny smrti u pacientů s CaP je často nespolehlivé, a proto se zdá být spolehlivějším hodnotícím kritériem spíše sledování celkového, nežli pro onemocnění-specifického přežívání.

Mnoho současných studií používá PSA jako marker odezvy na léčbu, ačkoliv není obecná shoda, jak významný by měl být a jakou délku trvání by měl mít pokles hodnoty PSA. V tomto kontextu je největší využití PSA jako nástroje rychlého *screeningu* při testování nových původců aktivity. Při hodnocení hladiny PSA je též nutné vzít v úvahu znalosti o možných účincích jiných léků na ovlivnění hladiny PSA.

Protože u hormonálně-refrakterního CaP nebyl dosud demonstrován signifikantní prospěch v přežívání vlivem chemoterapie, úspěch léčby se může spo-

léhat na redefinované cíle terapie [2,22]. V současné době by se badatelé v hodnocení ve studiích měli spoléhat spíše na sledování jasně definovaných parametrů, které mají dostatečnou váhu v odpovědi na položenou otázku a na každý parametr odpovídat individuálně (nežli na kompletní nebo částečnou odpověď) a používat PSA odezvy pouze v souvislosti s dalšími klinickými parametry odezvy a u symptomatických pacientů také uvážit konečnou kvalitu života.

12.4 Androgenní deprivace u androgen-independentního CaP

Androgen-independentní CaP znamená, že i navzdory kastraci dochází k progresi onemocnění. Proto musí být nejprve dokumentovány kastrační hodnoty testosteronu. Sérová hladina testosteronu by měla být vyšetřena na začátku relapsu při hormonální terapii [31]. Celkový efekt pokračující suprese testikulárních androgenů u hormonálně-refrakterního CaP je naprosto minimální. Chybí prospektivní údaje, zdá se však vhodné sledovat nejméně náročný eventuální prospěch při minimálním riziku léčby a u těchto pacientů v androgenní supresi dále pokračovat [32,33].

12.5 Syndrom vysazení antiandrogenů

V roce 1993 popsali Kelly a Scher klinickou odezvu a reakci PSA u mužů, kteří po zjištění progresu onemocnění přerušili terapii flutamidem. Syndrom vysazení androgenů byl rozhodujícím zjištěním pro pochopení biologie nezávislosti androgenů u léčených pacientů a v klinických studiích [34,35]. Odezva při vysazení androgenů byla také popsána po léčbě bicalutamidem a megestrol acetátem [36,37]. Dostupnost a příznivější profil toxicity sekundární hormonální terapie vedou lékaře k úvahám o podávání těchto léků rostoucí kategorii asymptomatických pacientů, pro které je chemoterapie obtížně zdůvodnitelná, ale kteří si kvůli rostoucí hodnotě PSA přejí být léčeni mimo klinické studie. Uznávanou volbou u asymptomatických pacientů však zůstává observace.

12.6 Sekundární hormonální terapie

Kromě pacientů s nekastračními hodnotami testosteronu zůstává obtížné předpovědět, která podskupina pacientů bude nejpravděpodobněji reagovat na sekundární hormonální strategii [38]. Bicalutamid je nesteroidní antiandrogen, u kterého je patrná reakce na dávku:

u pacientů s androgen-dependentním CaP 200 mg bicalutamidu účinněji snižuje PSA než 50 mg bicalutamidu [39-42]. Megestrol acetát je steroidní antiandrogen s progestagenní aktivitou. U androgen-independentního CaP má omezenou anti-tumorózní aktivitu, a v této indikaci by neměl být rutinně používán [43-45]. V nízké dávce (20 mg 2krát denně) je v 70 % účinný při potlačování návalů horka u mužů, kteří dostávají hormonální léčbu 1. linie. Ve vyšších dávkách (160 – 320 mg/den) je tento antiandrogen schopen u pacientů stimulovat chuť k jídlu a u vybraných symptomatických pacientů s pokročilým CaP tak může mít víceúčelové využití [46,47]. Přibližně 10 % cirkulujících androgenů je u člověka produkováno nadledvinami.

U androgen-independentních stavů si některé buňky tumorů musí uchovat senzitivitu na androgeny, protože další snížení hladiny cirkulujících androgenů bilaterální adrenalectomií nebo pomocí léků inhibujících vznik steroidů v nadledvinách může vyvolat klinickou odezvu. Tímto mechanismem primárně působí aminoglutethimid, ketokonazol a kortikosteroidy [48-54].

Karcinom prostaty obvykle obsahuje estrogenové receptory, u nichž po androgenní ablaci na zvířecích modelech dochází ke zvýšení počtu (*up-regulace* estrogenových receptorů). Estrogeny jsou *in vitro* schopny aktivovat mutované androgenní receptory, které byly izolovány u androgen-independentních CaP. Popisuje se, že antiestrogeny mají měřitelnou odezvu pouze v 0-10 % [55,56].

Jinak se uvádí, že objektivní odezvu mají vysoké dávky estrogenů. Mechanismus účinku se předpokládá přímým cytotoxickým účinkem na buňky, kdy dochází k pozastavení mitózy, a to zřejmě mechanismem apoptózy [57,58].

12.7 Nonhormonální terapie

Novým směrem terapie CaP je nonhormonální terapie u hormonálně refrakterního CaP. Novější měření odezvy zahrnující měření hladiny PSA a kvality života nasvědčují o aktivitě některých léků, které byly dříve považovány za neúčinné. Zdá se, že nové kombinace léků mají klinicky významnou synergickou aktivitu. Lépe zajištěná podpůrná péče, jako je využití antiemetik a hematologických růstových faktorů, vedou k bezpečnějšímu podávání chemoterapie. Také se stávají dostupné novější látky s novým mechanismem účinku.

Méně toxické než doxorubicin jsou anthracenedion, mitoxantron, které jsou strukturálně podobné antracyklinu. Několik pilotních studií uvádí aktivitu mitoxantronu s kortikosteroidy [27,28]. V několika klinických studiích byly slibné výsledky při sledování synergie estramustinu v kombinaci s dalšími léky, které mají cíl působení v mikrotubulech. Nejstudovanější estramustinovou kombinací je estramustin plus vinblastin. Přes použití různých dávek estramustinu a vinblastinu byla ve 3 odlišných studiích popsána signifikantní měřitelná odezva a pokles PSA [26,59,60]. Přesto, že paclitaxel je jako samostatná látka neaktivní, byl zkoumán estramustin s paclitaxelem, protože preklinické výsledky naznačovaly synergické antimitotické účinky [61]. U pacientů s androgen-independentními a hormonálně-independentními CaP byl také kombinován estramustin s docetaxelem. Celková měřitelná odezva a reakce PSA byly taktéž slibné [62,63]. Estramustin s perorálně podávaným etopozidem také působil synergicky [25].

V mnoha studiích byl testován intravenózně aplikovaný cyklofosfamid. Nyní se zájem soustředí na cyklofosfamid perorální, který se jeví méně toxický než podávaný intravenózně a zřejmě má i větší aktivitu [64,65]. Studie kombinace perorálního cyklofosfamidu a perorálního etopozidu u 20 pacientů byla podobně povzbudivá [66]. Cisplatina a carboplatina jsou účinné u CaP jako samostatné sloučeniny, kromě toho je dobře zdokumentována jejich synergie s etopozidem nebo paclitaxelem *in vitro* nebo v léčbě dalších onemocnění, jako je karcinom plic nebo ovaria. S těmito léky je synergický také estramustin, proto se nyní testuje kombinace 3 sloučenin. Kombinace estramustin, etopozid a cisplatina (nebo carboplatina) působí signifikantně proti málo diferencovaným, hormonálně refrakterním karcinomům prostaty. Také u kombinace estramustin, etopozid a paclitaxel byl nedávno popsán vysoký poměr odezvy [67,68].

12.8 Jiná léčba

Většina pacientů s hormonálně-refrakterním CaP má bolestivé kostní metastázy. 2 radioizotopy emitující beta-záření, stroncium-89 a samarium-153, mohou u více než 70 % pacientů částečně nebo kompletně bolest potlačit. Pro myelosupresivní účinky může časné použití ztížit následné podávání chemoterapie [69]. Musí být stanoven kritický

výstup paliace a současně je třeba uvažovat o další systémové léčbě, která zahrnuje přístup k bolesti, obstrukci, nechutenství, anorexii, únavě a často se vyskytující depresi (tj. paliativní zevní radiace, kortizon, analgetika a antiemetika). To vyžaduje multidisciplinární přístup, který zahrnuje onkology, radiční onkology, urology, sestry a sociální pracovníky [70].

12.9 Budoucí vývoj

Naše schopnosti zaměřit se na oblast racionálního vývoje léku se zlepšují na základě porozumění komplexu biologických interakcí, které tvoří základ progresu androgen-independentního CaP. Nové biologické a cytotoxické látky, stejně jako kombinování terapie, umožňují tyto hypotézy testovat.

Působení suraminu u hormonálně-refrakterního CaP je pravděpodobně zprostředkováno inhibicí navázání růstových faktorů na jejich receptory. Ačkoliv není konečná role suraminu v léčbě hormonálně-refrakterního CaP dosud určena, nedávné výsledky oživily počáteční naděje očekávané u některých těchto sloučenin [71-73]. V preklinickém testování se ukázalo, že jsou slibné další inhibitory růstových faktorů. Studie ke zhodnocení účinnosti nově vyvinutých sloučenin u pokročilého CaP pokračují. Flavopiridol účinně inhibuje průběh G1 nebo G2 fáze buněčného cyklu a snižuje proliferaci LNCaP buněk *in vitro*. V současné době je v plném proudu fáze II studie [74]. Kromě toho paclitaxel indukuje fosforylaci bcl-2 a apoptózu u androgen-independentního CaP [75].

12.10 Literatura

1. Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998; 160: 1220-1229.
2. Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology* 1997; 11: 1551-1560.
3. Logothetis CJ, Hoesein NM, Hsieh J-T. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PC). *Semin Oncol* 1994; 21: 620-629.
4. Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation versus 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.
5. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JR, Rosenthal H, Chu TM, Mirand EA, Murphy GP. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1983; 43: 1809-1818.
6. Taplin ME, Bublely GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SR. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1393-1398.

7. 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.
8. Visakorpi T, Hyytinen E, Kovisto R, Tanner M, Palmberg C, Keinonen R, Tammela T, Isola J, Kallioniemi OR. 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).
9. Furuya Y, Krajewski S, Epstein JI, Reed JC, Isaacs TJ. Expression of bcl-2 and progression of human and rodent prostate cancers. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 389-398.
10. Haldar S, Basu A, Crose CM. bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997; 57: 229-233.
11. Navone NM, Troncoso R, 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.
12. Stapleton AMF, Timme TL, Gousse AE, U OF, Tobon AA, Kaftan 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.
13. 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.
14. 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.
15. MacGrogan D, Bookstein R. Tumor suppressor genes in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 1997; 8: 11-19.
16. 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 3 type I and type II receptors correlates with tumor grade in human prostate cancer tissues. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1255-1261.
17. Figg WD, Ammermann 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.
18. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer* 1992; 70: 254-268.
19. SmitWPH, Bono A, Calais da Silva F, Debruyne F, Denis L, Robinson R, 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.
20. 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.
21. Scher HI, Mazurdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1623-1634.
22. Dawson NA, McLeod DG. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: changing endpoints. *Eur J Cancer* 1997; 33: 560-565.
23. Kelly WK, Scher HI, Mazurdar 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.
24. Sella A, Kilbourn R, Amato R, Bui C, Zukowski AA, Ellerhorst J, Logothetis CJ. Phase B study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 683-688.
25. Pienta KJ, Redman B, Hussein 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.
26. HudesGR, 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.
27. Tannock IF, Osoba D, Stockley 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.
28. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 303-310.
29. Scher HI, Curley T, Geller N, Engstrom C, Dershow 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.
30. Thalmann GN, Sikes RA, Chang SM, Johnston DA, von Eschenbach AC, Chung LW. Suramin-induced decrease in prostate-specific antigen expression with no effect on tumor growth in the LNCaP model of human prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 794-801.
31. Klugo RC, Farah RN, Cerny JC. Bilateral orchiectomy for carcinoma of the prostate: response of serum testosterone and clinical response to estrogen therapy. *Urology* 1981; 17: 49-50.
32. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2167-2172.
33. Hussein M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisengerger 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.
34. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1993; 149: 607-609.
35. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1566-1572.
36. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after Casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994; 43: 408-410.
37. 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.
38. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997; 15: 382-388.
39. Blackledge GRP, Lowery K. Role of prostate-specific antigen as a predictor of outcome in prostate cancer. *Prostate* 1994; 5: 34-38.
40. 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.
41. 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.
42. Kucuk O, Blumenstein B, Moinpour 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 (ASCO)* 1996; 15: 245.
43. McLeod DG. Antiandrogenic drugs. *Cancer* 1992; 71: 1046-1049.
44. Dawson NA, Small EJ, Conaway M et al. Megestrol acetate in men with hormone-refractory prostate cancer: prostate specific antigen (PSA) response and antiandrogen withdrawal (AAWD): CALGB 9181. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASTRO)* 1996; 15: 241.
45. Osborn JL, Smith DC, Trump DL. Megestrol acetate in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 308-310.
46. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, O'Fallon JR, Hatfield AK, Nelmark RA, Dose AM, Fischer T, Johnson C, Klatt NE, Bate WW, Rospond RM, Oesterling JE. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994; 331: 347-352.
47. Gebbia V, Tesa 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.
48. Wilding G. Endocrine control of prostate cancer. *Cancer Surv* 1995; 23: 43-62.
49. Dawson NA. Treatment of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology* 1993; 7: 17-24.
50. 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.
51. 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.
52. Rochlitz CF, Damon LE, Russi MB, Geddes A, Cadman EC. Cytotoxicity of ketoconazole in malignant cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 21: 319-322.
53. Mahler C, Verheist J, Denis L. Ketoconazole and liazorole in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cancer* 1993; 71: 1068-1073.
54. Small EJ, Egan B, Apodace D, Fippin L. Ketoconazole retains significant activity in patients

- with advanced prostate cancer who have progressed despite flutamide withdrawal. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1996; 15: 255.
55. Horton J, Rosenbaum C, Cummings FJ. Tamoxifen in advanced prostate cancer: an ECOG pilot study. *Prostate* 1988; 12: 173-177.
56. Bergan RC, Blagosklony M, Dawson NA. Significant activity by high dose tamoxifen in hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1995; 14: A637.
57. Ferro MA, Gillatt D, Symes MO, Smith PJ. High dose intravenous estrogen therapy in advanced prostatic carcinoma. Use of serum prostatespecific antigen to monitor response. *Urology* 1989; 34: 134-138.
58. 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.
59. Ellerhorst JA, Tu SM, Amato RJ, Finn L, Millikan RE, Pagliaro LC, Jackson A, Logothetis CJ. Phase II trial of alternating weekly chemohormonal therapy for patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2371-2376.
60. Seidman AD, Scher HI, Petrylak D, Dershaw DD, Curley T. Estramustine and vinblastine: use of prostate specific antigen as a clinical trial end point for hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 931-934.
61. Hudes GR, Nathan FE, Khater C, Greenberg R, Gomella L, Stern C, McAleer C. Paclitaxel plus estramustine in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 1995; 22: 41-45.
62. Petrylak DP, Shelton G, Judge T, O'Connor M, MacArthur RB. Phase I trial of docetaxel (D) and estramustine (E) in androgen-insensitive prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1997; 16: 310A.
63. Kreis W, Budman DR, Fettes J, Behr J. Phase VII study of the combination of estramustine phosphate (Emcyt) plus docetaxel (Taxotere) in patients with hormonerefractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 337A.
64. 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.
65. Abell FL, Wilkes JD, Divers L. Oral cyclophosphamide (CTX) for hormone refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1995; 14: 646.
66. Meulard-Durdux C, Dufour B, Hennequin C, Chrétien Y, Delamian 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.
67. Frank SJ, Amsterdam A, Kelly WK et al. Platinum-based chemotherapy for patients with poorly differentiated hormone-refractory prostate cancers (HRPC): response and pathologic correlations. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1996; 15: 232.
68. Smith DC, Esper PS, Todd RF, Pienta KJ. Paclitaxel, estramustine and etoposide in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC): a phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1997; 16: 310A.
69. 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.
70. Esper PS, Pienta KJ. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1997; 15: 56-64.
71. Dawson NA, Cooper MR, Figg WD, Headlee DJ, Thibault A, Bergan RC, Steinberg SM, Sausville EA, Myers CE, Sartor O. Antitumor activity of suramin in hormone-refractory prostate cancer controlling for hydrocortisone treatment and flutamide withdrawal as potentially confounding variables. *Cancer* 1995; 76: 453-462.
72. Kelly WK, Curley T, Liebreertz 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.
73. Small EJ, Marshall ME, Reyno L et al. Superiority of suramin + hydrocortisone over placebo + hydrocortisone: results of a multi-center double-blind phase III study in patients with hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1996; 17: 308A.
74. Sendorowicz AM. Flavopiridol: the first cyclin-dependent kinase inhibitor in human clinical trials. *Invest New Drugs*. 1999; 17: 313-320.
75. Haldar S, Chintapalli J, Crose CM. Taxol induces bcl-2 phosphorylation and death of prostate cancer cells. *Cancer Res* 1996; 56: 1253-1255.

13. SMĚRNICE TERAPIE KARCINOMU PROSTATY

Stadium	Léčba	Komentář
T1a	Pečlivé sledování (<i>Watchful Waiting</i>)	Standardní léčba u dobře a středně diferencovaných tumorů při očekávané délce života < 10 let. U pacientů s očekávanou délkou života > 10 let je doporučován <i>restaging</i> s transrektální ultrasonografií a biopsií.
	Radikální prostatektomie	Volitelné u mladších pacientů s dlouhou očekávanou délkou života, zvláště u málo diferencovaných tumorů.
	Radioterapie	Volitelné u mladších pacientů s dlouhou očekávanou délkou života, zvláště u málo diferencovaných tumorů. Vyšší riziko komplikací po transuretrální resekci prostaty, zvláště u intersticiálního ozáření.
	Hormonální	Není volbou.
	Kombinovaná	Není volbou.
T1b-T2b	Pečlivé sledování	Asymptomatictí pacienti s dobře a středně diferencovanými tumory a očekávanou délkou života < 10 let. Pacienti, kteří nechtějí akceptovat komplikace provázející léčbu.
	Radikální prostatektomie	Pacienti s očekávanou délkou života > 10 let, kteří akceptují komplikace provázející léčbu.
	Radioterapie	Pacienti s očekávanou délkou života > 10 let, kteří preferují radiační léčbu a akceptují komplikace spojené s léčbou. Pacienti kontraindikovaní k operačnímu řešení. Nezpůsobí pacienti s očekávanou délkou života 5-10 let a málo diferencovanými tumory.
	Hormonální	Symptomatictí pacienti nezpůsobí pro kurativní léčbu.
	Kombinovaná	Neoadjuvantní hormonální léčba + radikální prostatektomie: není lepší. Neoadjuvantní hormonální léčba + radioterapie: lepší lokální kontrola. Neprokázal se benefit v přežívání. Hormonální (3 roky) + radioterapie: lepší než radioterapie u málo diferencovaných tumorů.
T3-T4	Pečlivé sledování	Volba u asymptomatických pacientů s T3, dobře a středně diferencovanými tumory a očekávanou délkou života < 10 let.
	Radikální prostatektomie	Volba u vybraných pacientů s „malým T3“, prostatickým specifickým antigenem < 20 ng/ml, Gleason-skóre < 8 a očekávanou délkou života > 10 let.
	Radioterapie	T3 (N0) s očekávanou délkou života > 5-10 let. Eskalovaná dávka > 70 Gy se jeví jako prospěšná.
	Hormonální	Symptomatictí pacienti, rozsáhlé T3-T4, vysoká hladina prostatického specifického antigenu (>25 ng/ml), nezpůsobí pacienti.
	Kombinovaná	Radioterapie + hormonální se jeví lepší než radioterapie samotná. Neoadjuvantní hormonální terapie + radikální prostatektomie: benefit neprokázán.
N+, MO	Pečlivé sledování	Asymptomatictí pacienti. Řídí se pacientem.
	Radikální prostatektomie	Není standardní volbou.
	Radioterapie	Není standardní volbou.
	Hormonální	Standardní terapie.
	Kombinovaná	Není standardní volbou. Řídí se pacientem.
M+	Pečlivé sledování	Není standardní volbou (vyžaduje asymptomatického, informovaného pacienta, dobrou komplianci a dobrou dostupnost zdravotní péče).
	Radikální prostatektomie	Není volbou.
	Radioterapie	Není volbou (aplikována kurativně).
	Hormonální	Standardní terapie. Symptomatictí pacienti by neměli odmítat léčbu.
	Kombinovaná	Není volbou.

Vysvětlivky: *hormonální* = všechny formy hormonální terapie; *kombinovaná* = hormonální terapie podávaná před a/nebo po radikální prostatektomii nebo radioterapii; *TURP* = transuretrální resekce prostaty.

14. SLEDOVÁNÍ: PO LÉČBĚ S KURATIVNÍM ZÁMĚREM

Kurativní léčba je definována jako radikální prostatektomie nebo radioterapie, buď zevním ozářením, nebo intersticiální technikou, nebo jejich kombinací. Alternativní léčebné možnosti, které nejsou plně prokázány, jako je kryochirurgická ablace prostaty (CSAP), fokusovaný vysokofrekvenční ultrazvuk (HIFU) nebo radiofrekvenční intersticiální ablace tumoru (RITA) zůstávají mimo rámec těchto směrnic.

14.1 Proč sledovat?

První otázka, která by měla být zodpovězena, je, je-li selhání po kurativní terapii tak běžné, stojí potom úsilí sledování za to? Řada pacientů, kteří budou mít po radikální prostatektomii detekovatelné PSA, se odlišuje od publikovaných sérií. Skupina v Johns Hopkins uvedla 30% progresi PSA do 10 let, zatímco v *Cleveland Clinic* byla 5letá biochemická progresie u stadia T1-T2 CaP 39% [1,2]. Podobné údaje byly prezentovány evropskými centry [3]. Ukázalo se také, že riziko relapsu po radikální prostatektomii přetrvává dokonce i po 5 letech, proto se navrhuje prodloužit sledování na delší období [3,4].

Po radioterapii je průběh obdobný. Značné části pacientů poroste hodnota PSA nebo bude pozitivní biopsie a recidiva onemocnění pokračuje, aby se dokonce i po 15 letech sledování stala zřetelná [5-7]. Odpověď na první otázku je proto určitě „ano“, recidiva se objeví u velké části pacientů, kteří jsou léčeni kurativně.

Druhá otázka, která by měla být zodpovězena, je, co je důvodem ke sledování. Důvody se mohou lišit v závislosti na poskytované léčbě, věku pacienta, komorbiditách a na pacientově vlastní vůli. Obecně pacienti, kteří podstupují kurativní léčbu, mohou být sledování pro kterýkoliv z uvedených důvodů:

- zodpovědná péče o pacienta
- možnost léčby druhé linie s kurativním záměrem
- možnost časné hormonální terapie při selhání
- jako součást studijního protokolu

Zodpovědná péče o pacienta

Jisté procento pacientů, kteří jsou léčeni kurativně, prodělá komplikace provázející léčbu, jako jsou striktury, inkontinence moči, impotence, narušení činnosti GIT nebo močového měchýře [1,8-13]. Kom-

plikace mohou vést k dalším pravidelným návštěvám, uklidňování pacienta a k diskusi, zda je, či není potřebná nějaká léčba. Kromě toho většina pacientů léčených pro karcinom se při pravidelných návštěvách lékaře cítí klidněji.

Léčba 2. linie s kurativním záměrem

Další kurativní léčba je možnost pro pacienty, u nichž selhala kurativní léčba 1. linie a u nichž se předpokládá pouze lokální selhání. Aby byl pacient kandidátem takové záchranné léčby (*salvage treatment*), musí mít očekávanou délku života více než 10 let. To platí zvláště, protože záchranná kurativní léčba je oproti 1. linii léčby spojena s vyšší morbiditou. Pro pacienty s dokumentovanými bolestmi nebo u pacientů s předpokládaným lokálním selháním po radikální prostatektomii je volbou zevní ozáření [14,15]. Někteří pacienti s lokální recidivou onemocnění po radioterapii mohou mít při záchranném postupu prospěch buď z radikální prostatektomie, nebo kryoterapie.

Časná hormonální terapie po selhání

Bylo rozsáhle diskutováno, zda je prospěšné dávat, nebo nedávat časnou hormonální léčbu v porovnání s odloženou léčbou, aplikovanou pouze při výskytu symptomatiké progresie. Časná endokrinní terapie se ukázala jako účinná k dosažení nedetekovatelných hodnot PSA u pacientů, u nichž bylo zjištěno pokročilé onemocnění v průběhu radikální prostatektomie [18].

Otázka, zda by pacient s rostoucí hodnotou PSA po kurativní léčbě měl, nebo neměl podstoupit časnou terapii deprivací androgenů, musí být objasněna v klinických studiích.

Součást studijního protokolu

Pacienti, kteří podstupují léčbu nastavenou klinickými studiiemi, by měli být sledování podle protokolu.

14.2 Jak sledovat

Postupy indikované při kontrolních návštěvách se liší v závislosti na klinické situaci. Níže diskutovaná vyšetření jsou rutinně používána při detekci progresie CaP nebo reziduálního onemocnění. Techniky jako imunoscintigrafie, polymerázová řetězová reakce a pozitronová emisní tomografie dosud nejsou používány rutinně a nebudou diskutovány. U asymptomatických pacientů je třeba rutinně provádět pouze vyšetření hladiny PSA a eventuálně DRE. V souvislosti

s každou kontrolní návštěvou by měla být odebrána k onemocnění vázaná anamnéza, která by měla zahrnovat psychologické aspekty, známky progresie onemocnění a komplikace provázející léčbu. Vyšetření ke zhodnocení komplikací provázejících léčbu musí být individualizována a jsou mimo rámec těchto směrnic. Nejčastěji prováděná vyšetření v souvislosti se sledováním karcinomu po kurativní operaci nebo po radiační léčbě jsou diskutována níže.

Monitorování PSA

Měření hladiny PSA je ve sledování po kurativní léčbě zcela zásadní. Po radikální prostatektomii a radioterapii jsou odlišnosti v tom, co můžeme očekávat, ale recidiva PSA téměř vždy předchází recidivě klinické po jakémkoliv léčbě, v některých případech řadu let [1,5,18-20]. Doporučuje se nález zvýšené hladiny sérového PSA před změnou léčby znovu potvrdit.

Stojí za upozornění, že užívání hormonální léčby před, v průběhu nebo po kurativní léčbě může činit PSA, jako tumor-marker, pro sledování nespolehlivým. Ukazuje se, že 3měsíční léčebná kúra LHRHa před radikální prostatektomií může pozdržet progresi PSA přibližně o 1 rok, bez zřejmého účinku na interval přežívání bez progresie [21]. 3letá kúra LHRHa, která je obhajována u objemného lokalizovaného CaP léčeného radioterapií, může hladinu PSA jako nástroj sledování dokonce ovlivnit ještě více [22,23].

Monitorování PSA po radikální prostatektomii

Očekává se, že po úspěšné radikální prostatektomii bude PSA nedetekovatelné do 3 týdnů [24]. Přetrvávající zvýšená hodnota PSA znamená, že v těle zůstala tkáň produkující PSA. U pacientů léčených radikální prostatektomií se toto obecně považuje za reziduální karcinom, buď kvůli mikrometastázám, které nebyly detekovány nebo nebyly detekovatelné, nebo kvůli reziduálnímu onemocnění v pánvi, třeba u pozitivních chirurgických okrajů. Rychle narůstající hladina PSA (vysoká PSA velocita, krátký čas zdvojení hodnoty PSA) indikuje spíše vzdálené metastázy, zatímco později a pomalu se zvyšující koncentrace PSA s největší pravděpodobností indikuje lokální recidivu onemocnění. Důležitými prediktivními faktory rozlišující mezi lokální a systémovou recidivou jsou také časový interval do recidivy PSA a diferenciacie tumoru

[25,26]. Jak selhání lokální léčby, tak i vzdálené metastázy se mohou objevit i u nedetekovatelných hodnot PSA. Je to velmi vzácné a objevuje se to téměř výhradně u pacientů s nepříznivou patologií (nediferencované tumory) [27,28]. To znamená, že u pacientů s relativně příznivou patologií (< pT3, pNO, Gleason-skóre < 8), může měření PSA společně s anamnestickými údaji vztahujícími se k onemocnění zůstat jediným vyšetřením sledování po radikální prostatektomii. Hodnota, na které by se měla doporučená hodnota PSA zastavit, neklesá pod 0,2 ng/ml. Ukázalo se, že pacienti po radikální prostatektomii s hodnotami mezi 0,1 a 0,2 ng/ml neměli ani klinickou ani biochemickou progresi onemocnění [29]. Navíc žádná adjuvantní léčba, byť podaná v časném stadiu, pacientovi s recidivou PSA neprospěje. Proto u rutinního sledování po radikální prostatektomii není důvod k používání ultrasenzitivních kvantitativních rozborů PSA. Jestliže pokračující randomizované studie prokáží, že adjuvantní léčba po radikální prostatektomii zlepšuje přežívání, měla by být tato problematika znovu uvážena.

Monitorování PSA po radioterapii

Hladina PSA se po radioterapii, ve srovnání s radikální prostatektomií, snižuje pomaleji. Po radioterapii je optimální hodnota snížení PSA pro příznivé dosažení minimální hodnoty (PSA nadir) poněkud kontroverzní. Zdá se, že dosažení minimální hodnoty PSA (méně než 1 ng/ml) je spojeno s příznivými výsledky v perspektivě nejméně 3 – 5 let [30]. Později však bylo navrženo, aby se minimální dosažená hodnota redukovala na méně než 0,5 ng/ml. To proto, že pouze 4 % léčených pacientů s dosaženou minimální hodnotou méně než 0,5 ng/ml po radiaci selhalo po 40měsíčním sledování, ve srovnání s 26 % pacientů s dosaženou minimální hodnotou PSA 0,6 – 1,0 ng/ml [31]. Proto by měla být cílová minimální hodnota PSA, dosažená po radioterapii s kurabilním záměrem, nižší než 0,5 ng/ml. Interval k dosažení minimální hodnoty PSA (PSA nadir) může trvat velmi dlouho, někdy i 3 roky nebo déle.

Panuje shoda v tom, že rostoucí hodnota PSA je časnou známkou selhání léčby [7,19,31]. To vedlo ASTRO k definování selhání po radioterapii jako 3 po sobě rostoucí hodnoty PSA bez ohledu na dosaženou minimální hodnotu [32]. Ukázalo se, že pacienti s pouhým lokálním selháním léčby mají časový interval do

zdvojnásobení hodnoty PSA 13 měsíců, v porovnání se 3 měsíci u pacientů, kteří mají jak lokální, tak vzdálenou recidivu onemocnění [7].

DRE

DRE se provádí k posouzení, zda je, nebo není známka lokální recidivy onemocnění. Nález DRE je velmi obtížně hodnotitelný po kurativní terapii, zvláště po radioterapii. Nově hmatný uzel by měl vyvolat podezření na lokální recidivu onemocnění. To si může vyžádat další vyšetřování pomocí TRUS a biopsie, a když se patologicky potvrdí lokální recidiva, tak to má i terapeutické důsledky.

Jak bylo uvedeno výše, je recidiva lokálního onemocnění po kurativní léčbě možná bez průvodního růstu hodnoty PSA [27,28]. To se však vyskytuje pouze u pacientů s nepříznivou patologií, tj. v souvislosti s nediferencovanými tumory. Proto ve sledování po radioterapii nebo radikální prostatektomii měření PSA a DRE tvoří nejužitečnější kombinaci vyšetření 1. linie, u případů s příznivou patologií však může být měření PSA jediným řádným vyšetřením.

TRUS a biopsie

TRUS samotný, jako diagnostický způsob ke stanovení přítomnosti lokální recidivy onemocnění nestačí, musí být kombinován s biopsií. Smyslem vyšetření je potvrdit diagnózu recidivy lokálního onemocnění. Vyžaduje se pouze tehdy, jestliže nález lokální recidivy ovlivní léčebné rozhodování. Toto vyšetření se doporučuje pro potvrzení lokální recidivy ještě před rozhodnutím o kurativní terapii 2. linie.

TRUS a biopsie po radikální prostatektomii

Pacienti se suspekci při DRE nebo s rostoucí hodnotou PSA po radikální prostatektomii mohou být podrobena transrektální biopsii. Ta může být odebírána z viditelných lézí nebo na úrovni uretrovezikální anastomózy. Ve studii se ukázalo, že v jedné třetině případů je nezbytné ke stanovení diagnózy lokální recidivy onemocnění provést biopsii více než 1krát [33]. Negativní biopsie nevylučuje přítomnost lokální recidivy. Pátrání po lokální recidivě musí být zvažováno s ohledem na fakt, že nejučinnější by mohlo být časné podstoupení *salvage* („záchranné“) radioterapie, ještě než PSA dosáhne hodnoty 1 ng/ml [15].

TRUS a biopsie po radioterapii

Využití biopsie prostaty po radioterapii je značně kontroverzní. Pozitivní biopsie nejméně 18 měsíců po radioterapii je spojena s vysokým poměrem klinického selhání [31]. Provádění TRUS a biopsie se však neuznává pro rutinní používání u všech pacientů [6,34]. Biopsii lze vynechat, jestliže hodnota PSA zůstává nízká a stabilní a výsledky vyšetření DRE zůstávají beze změny. Užitečná může být v případech, kdy je zvažována *salvage* („záchranná“) kurativní terapie 2. linie, tj. u pacientů s hodnotou PSA nižší než 10 ng/ml a klinickou a ultrasonografickou recidivou omezenou na prostatu.

Scintigrafie skeletu

Není doporučována pro rutinní sledování u asymptomatických pacientů, může však být indikována v případech elevovaného PSA, u nichž nálezy vyšetření ovlivní rozhodování o další léčbě.

Je také indikována u pacientů se symptomy vycházejícími ze skeletu, protože metastázy se mohou vyskytnout dokonce i při nedetekovatelném PSA [27,28]. Pokud je u asymptomatických pacientů s příznivou počáteční patologií pouze mírný nárůst hodnoty PSA, může být kostní *scan* o nějaký čas odložen, protože je u pacientů s nízkými hodnotami PSA téměř vždy negativní. Ve skutečnosti záznamy nasvědčují, že u pacientů, kteří nedostávali adjuvantní hormonální terapii, než sérová hladina PSA přesáhla 40 ng/ml, je vzácné vidět pozitivní *scan* kostí [35]. Neexistuje shoda týkající se hodnoty PSA, při které by měl být proveden kostní *scan*, ale nedávno bylo doporučeno odložení až do doby, kdy sérové PSA dosáhne u asymptomatických pacientů 20 ng/ml [36]. Vyšetření je však doporučováno u pacientů, u nichž je plánována kurativní terapie 2. linie, bez ohledu na hodnotu PSA.

CT/MRI

Hlavním cílem CT/MRI je detekovat přítomnost metastáz v uzlinách, přičemž však nejsou součástí rutinního sledování. Většina studií prováděla vyšetření před lymfadenektomií a ukázalo se, že senzitivita CT/MRI při detekci metastáz v uzlinách je nízká [37-39]. Jiní potvrdili vysokou senzitivitu, když se CT zkombinovalo s aspirační biopsií punkční jehlou [40].

Spolehlivá data o specifitě nebo senzitivitě CT vyšetření po léčbě s kurativním

záměrem nejsou k dispozici. Nedávné práce však naznačují, že by CT mohlo být užitečné při detekci přítomnosti metastáz v uzlinách u pacientů s negativním kostním *scanem* a hodnotou PSA nad 4 ng/ml [41]. Jiné využití těchto vyšetření je před plánováním dávky radioterapie u recidivy lokálního onemocnění po radikální prostatektomii.

14.3 Kdy sledovat

U většiny pacientů, u nichž je terapie CaP neúspěšná, dochází k selhání na počátku, dokonce i když se stane klinicky zřetelné po letech [1-7]. Pacient by proto měl být sledován v prvních letech po léčbě, kdy je riziko selhání nejvyšší, důkladněji. Doporučuje se měření PSA, odběr anamnézy vztahující se k onemocnění a DRE v intervalech: 3, 6 a 12 měsíců po operaci, potom každých 6 měsíců do 3 let, a potom 1krát ročně. Smyslem první klinické návštěvy pacienta je hlavně zjistit komplikace vztahující se k léčbě a pomoci pacientům popsat novou situaci. Tumor nebo příznaky pacienta mohou tento plán změnit, například pacienti s málo diferencovanými nebo lokálně pokročilými tumory nebo s pozitivními okraji by měli být sledováni důkladněji než pacienti s dobře diferencovanými, intrakapsulárními nebo na vzorky omezenými tumory. U evidentně asymptomatických pacientů pokročilého věku nebo s četnými komorbiditami může být další sledování zbytečné.

14.4 Směrnice pro sledování po léčbě s kurativním záměrem - souhrn

1. U asymptomatických pacientů jsou doporučena vyšetření pro rutinní sledování: anamnéza vázaná k onemocnění, měření sérového PSA doplněné DRE vyšetřením. Tato vyšetření by se měla provádět v intervalech 3, 6 a 12 měsíců po léčbě, potom každých 6 měsíců do 3 let a potom 1krát ročně.
2. Po radikální prostatektomii je hodnota sérového PSA vyšší než 0,2 ng/ml ve většině případů spojena s reziduálním nebo recidivujícím onemocněním.
3. Po radioterapii je nejspolehlivější známkou přetrvávání nebo recidivy onemocněním rostoucí hodnota PSA, spíše než specifická prahová hodnota.
4. Jak palpovatelný uzel, tak rostoucí hodnota PSA mohou být známkou lokální recidivy onemocnění.

5. Detekce lokální recidivy pomocí TRUS a biopsie jsou doporučovány, jestliže to ovlivní plán léčby, tj. léčbu 2. linie s kurativním záměrem.
6. Metastázy mohou být detekovány pomocí CT/MRI vyšetření pánve nebo kostním *scanem*. U asymptomatických pacientů lze tato vyšetření odložit do doby, kdy sérové hladiny PSA překročí 4 ng/ml, respektive 20 ng/ml.
7. Jestliže má pacient bolesti skeletu, mělo by být zváženo provedení *scanu* kostí bez ohledu na hladinu sérového PSA.

14.5 Literatura

1. 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.
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.
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.
4. Blute ML, Seay TM, Bergstralh EJ, Zincke H. Long-term hazard of progression with clinically localized prostate cancer (PC) treated with radical prostatectomy (RP): continued risk of failure after 5 years. *J Urol* 1996; 155: 649A.
5. Schellhammer PF, El-Mahdi AM, Wright GL Jr, Kolm P, Ragle R. Prostate-specific antigen to determine progression-free survival after radiation therapy for localized carcinoma of prostate. *Urology* 1993; 42: 13-20.
6. Zagars GK, von Eschenbach AC, Ayala AG, Schultheiss TE, Sherman NE. The influence of local control on metastatic dissemination of prostate cancer treated by external beam megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1991; 68: 2370-2377.
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.
8. Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1993; 150: 905-907.
9. Zincke H, Bergstralh EJ, Blute ML, Myers RP, Barrett DM, Lieber MM, Martin SK, Oesterling JE. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1143 patients from a single institution. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2254-2263.
10. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell-SO, Shipley WU, Hanks GE, Cox JD, Perez CA, Sause WT, Doggett SR, Rubin P. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 935-939.
11. Mettlin CJ, Murphy GP, Sylkeater J, McKee RF, Morrow M, Winchester DP Results of hospital cancer registry surveys by the American College of Surgeons. *Cancer* 1997; 80: 1875-1881.
12. Pedersen K, Herder A. Radical retropubic prostatectomy for localised prostatic carcinoma: a clinical and pathological study of 201 cases. *Scand J Urol Nephro* 1993; 27: 219-224.
13. Baert L, Elgamal AA, van Poppet H. Complications of radical prostatectomy. In: *Carcinoma of the Prostate. Innovations in Management*. Petrovich Z, Baert L and Brady LW et al. (eds). Springer Verlag:Berlin, 1996: 139-156.
14. Coetzee LJ, Hars V, Paulson DF. Postoperative prostate-specific antigen as a prognostic indicator in patients with margin-positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy. *Urology* 1996; 47: 232-235.
15. van der Kooy MJ, Pisansky TM, Cha SS, Blute ML. Irradiation for locally recurrent carcinoma of the prostate following radical prostatectomy. *Urology* 1997; 49: 65-70.
16. Pontes JE. Role of surgery in managing local recurrence following external beam radiation therapy. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 701-706.
17. Miller RJ, Cohen JK, Schuman BA, Merlotti L. Percutaneous transperineal cryoablation of the prostate as salvage therapy for post-radiation recurrence of adenocarcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1510-1514.
18. 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.
19. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer: follow-up. *J Urol* 1993; 149: 519-522.
20. Aus G, Abrahamsson PA, 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: 2013-2017.
21. 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.
22. Bolla M, Gonzales 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.
23. 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 85-61. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1013-1021.
24. 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.
25. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JO, 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.

26. 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.

27. 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.

28. Leibman BD, Dilliougugli 6, Wheeler TM, Scardino PT.

Distant metastases after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer* 1995; 76: 2530-2534.

29. Schild SE, Wong WW, Novicki DE, Ferrigni RG, Swanson SK.

Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott Imx IMx PSA assay. *Urology* 1996; 47: 878-881.

30. Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE.

Prostate-specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relation between nadir level and disease free survival. *J Urol* 1996; 156: 450-453.

31. Crook JM, Bahadur YA, Bociek RG, Perry GA, Robertson SJ, Esche BA.

Radiotherapy for localized prostate carcinoma. The correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. *Cancer* 1997; 79: 328-336.

32. American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-1041.

33. Connolly JA, Shinohara K, Preszti 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.

34. Scardino PT.

The prognostic significance of biopsies after radiotherapy for prostatic cancer. *Semin Urol* 1983; 1: 243-251.

35. Cher ML, Bianco FJ, Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, Banerjee M, Pontes JE, Wood DP. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 1387-1391.

36. Van Poppet H, Elgamal AA, Goethuys H, de Ridder D, Van de Voorde WM, Oyen RH, Baert L.

Patterns of failure in surgically treated patients. In: *Carcinoma of the Prostate: Innovations in Management*. Petrovich Z, Baert L and Brady LW et al. (eds). Springer Verlag: Berlin, 1996, 125-137.

37. Hricak H, Dooms GC, Jeffrey RB, Avallone A, Jakobs D.

Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT and MR imaging. *Radiology* 1987; 162: 331-336.

38. Platt JF, Breë RL, Schwab RE.

The accuracy of CT in staging of carcinoma of the prostate. *Am J Roentgenol* 1987; 149: 315-318.

39. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, Hamper U, Walsh PC, McNeil BJ. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med* 1990; 323: 621-626.

40. Van Poppet H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde WM, 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.

41. Seltzer M, Barbaric Z, Beldegrun A, Naitoh J, Dorey F, Phelps ME, Gambhir SS, Hoh CK. Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *J Urol* 1999; 162: 1322-1328.

15. SLEDOVÁNÍ: PO HORMONÁLNÍ TERAPII

Karcinom prostaty je spojen s vysokou incidencí metastáz, kostní metastázy jsou při stanovení diagnózy přítomné ve 25 % případů a více než 50 % klinicky lokalizovaných karcinomů se ve skutečnosti vyskytuje s lokálně pokročilým onemocněním nebo s metastázami v uzlinách.

15.1 Proč sledovat?

Hlavním cílem sledování u těchto pacientů je monitorování odezvy na léčbu, zajištění compliance s léčbou, detekování potenciální komplikace endokrinní terapie. Musí se vyjasnit užitečnost doplňujících vyšetření v různých stádiích onemocnění, aby se zabránilo zbytečnému vyšetřování a nadměrné ekonomické zátěži pro společnost.

15.2 Jak sledovat

Monitorování PSA

Ke sledování průběhu metastatického CaP je dobrým markerem PSA, který je spolehlivější než PAP. Řada autorů studovala prognostický význam PSA (předpověď trvání odezvy na endokrinní léčbu), založený buď na počáteční hodnotě před léčbou nebo na poklesu PSA v průběhu prvních 3 - 6 měsíců [1,2]. Počáteční hodnota PSA může odrážet rozsah metastatického onemocnění, ačkoliv ně-ktelé špatně diferencované tumory nevyklučují PSA. Prognostický význam tohoto parametru je v literatuře hodnocen varia-bilně a neměl by být užíván v predikci trvání odezvy na léčbu [3].

Po zahájení hormonální léčby může být odezva léčby hodnocena využitím změn v hodnotách sérového PSA. Pokles PSA může být hodnocen z hlediska absolutní hodnoty PSA ve 3 nebo 6 měsících, minimální dosažené hodnoty PSA v průběhu léčby nebo poměru, u kterého PSA klesá [2,4,5]. Bylo popsáno, že hodnota PSA po 3 a/nebo 6 měsících hormonální léčby má vztah k prognóze [3,5-7]. Toto kritérium však nemá u daného pacienta význam absolutní [5,8].

Podskupina pacientů s normální nebo nedetekovatelnou hodnotou PSA ve 3 a 6 měsících odpovídá skupině s nejvyšší pravděpodobností dlouhodobé odezvy na endokrinní léčbu.

Po iniciální fázi odezvy na endokrinní léčbu by pacienti měli být pravidelně monitorováni, aby se zjistily a léčily jakékoliv komplikace endokrinního útlu, protože u pacientů se stadiem onemocnění M1 se klinická progresse vyskytuje průměrně v intervalu 12 - 18 měsíců léčby. Je dobře prokázáno, že pravidelné kontroly PSA u asymptomatických pacientů vedou k časnější detekci biochemického selhání, protože růst hodnoty PSA obvykle předpovídá začátek klinických symptomů do několika měsíců [1,9,10]. Musí však být zdůrazněno, že hodnota PSA není spolehlivým markerem selhání, protože v 15 - 34 % případů byla popsána progresse onemocnění při normálních hodnotách PSA [9,11].

Výskyt progresse tumoru, i přes normální hodnotu PSA, by mohly v kontextu s androgenní supresí vysvětlovat 2 mechanismy.

Za prvé působení antiandrogenů a snížení hodnoty PSA v průběhu endokrinní léčby není vždy úměrné zmenšení objemu tumoru [10,12-16]. Za druhé podíl málo diferencovaných buněk v tumoru, které vylučují méně PSA, v průběhu endokrinní léčby vzrůstá [17-20].

Kreatinin, hemoglobin a monitorování jaterních funkcí

Monitorování kreatininu má význam, v případech pokročilého karcinomu může detekovat obstrukci horních cest močových, které by mohlo být potřeba uvolnit, například perkutánní nefrostomií nebo *double J-stentem*. Hemoglobin a jaterní testy mohou svědčit o progresi onemocnění a/nebo toxicitě hormonální léčby, což by mohlo vést k jejímu přerušení (tj. jaterní toxicita z nesteroidních antiandrogenů).

Alkalická fosfatáza a její specifické kostní izoenzymy mohou být využity k monitorování pacientů ve stadiu onemocnění M1b. Tyto markery mají výhodu oproti PSA, že nejsou přímo ovlivněny hormonální terapií.

Monitorování PAP, scan kostí, ultrazvuk a RTG snímek hrudníku

Od doby zavedení měření PSA nemá monitorování PAP význam [9]. V běžné praxi by se u asymptomatických pacientů s normální hodnotou PSA neměl provádět

kostní scan v pravidelných intervalech, protože progresi onemocnění je spolehlivěji detekována monitorováním PSA, které je také levnější [21-23]. Kromě toho je interpretace kostních scanů někdy obtížná a v případě, že se objeví nová místa vychytávání nebo zhoršení dříve existujících lézí u asymptomatických pacientů, terapeutický přístup se nemění. V případech podezření na klinickou nebo laboratorní progresi onemocnění může být indikováno RTG vyšetření hrudníku, ultrazvuk ledvin nebo jater, podobně jako i vyšetření TRUS. Tato vyšetření však nejsou doporučována pro rutinní použití u asymptomatických pacientů. U hormonálně refrakterního onemocnění by vyšetření v rámci sledování měla být individualizována s ohledem na zachování kvality života pacienta.

15.3 Kdy sledovat

Po zahájení hormonální léčby se doporučuje sledování pacientů po 3 a 6 měsících.

Pacienti se stadiem M0

Při dobré odezvě léčby, tj. při symptomatickém zlepšení, dobrém psychologickém stavu, dobré komplianci s léčbou a sérové hodnotě PSA nižší než 4 ng/ml jsou kontroly plánovány každých 6 měsíců.

Pacienti se stadiem M1

Při dobré odezvě léčby, tj. při kvalitní symptomatické odezvě, dobrém psychologickém stavu, dobré komplianci s léčbou a sérové hodnotě PSA nižší než 4 ng/ml jsou kontroly plánovány každé 3 až 6 měsíců. Pacienti s antiandrogenní terapií mohou vyžadovat důkladnější sledování, protože při progresi onemocnění mohou mít prospěch z vysazení antiandrogenů.

Pacienti refrakterní na hormonální léčbu

Pacienti s progresí onemocnění nebo ti, kteří neodpovídají výše uvedeným kritériím, vyžadují individuální schéma sledování.

15.4 Směrnice pro sledování po hormonální léčbě - souhrn

- Po začátku léčby by pacienti měli být sledováni po 3 – 6 měsících. Vyšetření by mělo zahrnovat minimální vyšetření PSA, DRE a zhodnocení symptomů k posouzení odezvy a vedlejších účinků daných léčbou.
- Sledování by mělo být přizpůsobeno jednotlivému pacientovi podle symptomů, prognostických faktorů a zvolené léčby.

- U pacientů se stadiem onemocnění M0, s dobrou odezvou léčby je sledování plánováno po 6 měsících a mělo by zahrnovat minimálně anamnézu vztahující se k onemocnění, DRE a stanovení hodnoty sérového PSA.
- U pacientů se stadiem onemocnění M1 s dobrou odezvou na léčbu je sledování plánováno každé 3 – 6 měsíců. Toto sledování by mělo zahrnovat minimálně anamnézu vztahující se k onemocnění, DRE a stanovení sérového PSA, často doplněnou hemoglobinem, sérovým kreatininem a hodnotou alkalické fosfatázy.
- Když dojde k progresi onemocnění nebo pacient nereaguje na danou léčbu, je třeba sledování individuálně přizpůsobit.
- Rutinní zobrazovací vyšetření u stabilizovaných pacientů nejsou doporučena.

15.5 Literatura

- Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL. Prostatic specific antigen and acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987; 138: 1181-1184.
- Mecz Y, Barak M, Lurie A et al. Prognostic importance of the rate of decrease in prostatic specific antigen (PSA) levels after treatment of patients with carcinoma of prostate. *J Tumor Marker Oncol* 1989; 4: 323-328.
- Petrol JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 749-756.
- Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O. Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J Urol* 1990; 144: 1415-1418.
- 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: 2302-2308.
- 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.
- Stamey TA, Kabalin, Ferrari M, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment on adenocarcinoma of the prostate. IV., Antiandrogen treated patients. *J Urol* 1989; 141: 1088-1090.
- Blackledge GRP, Lowery K. Role of prostate-specific antigen as a predictor of outcome in prostate cancer. *Prostate* 1994; 5: 34-38.

- Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Thibeault MM, Tremblay M. Prostate specific, antigen and prostatic acid phosphatase for monitoring therapy of carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 146: 1064-1068.
- 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.
- Fossa SD, Waehre H, Pause E. The prognostic significance of prostate cancer. *Br J Cancer* 1992; 66: 181-184.
- 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.
- Gleave ME, Hsieh JT, Wu HC, von Eschenbach AC, Chung LW. Serum prostate specific antigen levels in mice bearing human prostate LNCaP tumors are determined by tumour volume and endocrine and growth factors. *Cancer Res* 1992; 52: 1598-1605.
- Grignon D, Troster M. Changes in immunohisto-chemical staging in prostatic adenocarcinoma following diethylstilbestrol therapy. *Prostate* 1985; 7: 195-202.
- Henttu P, Liao S, Vihko P. Androgens up-regulate the acid human prostate specific antigen messenger ribonucleic acid (mRNA) but downregulate the prostatic acid phosphatase mRNA in the LNCaP cell line. *Endocrinology* 1992; 130: 766-772.
- Young CY, Montgomery BT, Andrew 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; 31: 3748-3752.
- Keillor JS, Aterman K. The response of poorly differentiated prostatic tumors to staining for prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase. A comparative study. *J Urol* 1987; 137: 894-896.
- 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 tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990; 143: 747-752.
- 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.
- Montgomery BT, Young CY, Bilhartz DL. Hormonal regulation of prostate specific antigen (PSA), glycoprotein in the human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. *Prostate* 1992; 21: 63-73.
- 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.
- Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907-920.
- 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.

PODĚKOVÁNÍ

Poděkování patří O. Cussenotovi, který se podílel na přípravě kapitoly o sledování po hormonální terapii, a E. Vasariovi za přípravu kapitoly o radioterapii, dále také J. Adolfssonovi za pročetí a komentář k rukopisu.

*Tyto EAU směrnice o karcinomu prostaty jsou odsouhlaseny všemi členy EAU-Skupiny onkologické urologie (předseda C. Abbou). Členové Skupiny onkologické urologie se účastní na EAU pracích o karcinomu močového měchýře, karcinomu ledviny, karcinomu penisu, testikulárním karcinomu a karcinomu prostaty.

ZKRATKY POUŽITÉ V TEXTU

ASTRO	Americká společnost terapeutických radiologů a onkologů	CSAP	kryochirurgická ablace prostaty	MRC	Lékařská vědecká rada
bFFF	biochemický interval bez selhání	CT	počítačová tomografie	MRI	magnetická rezonance
CAB	kompletní androgenní blokáda	DES	dietylstilbestrol	NHT	neoadjuvantní hormonální terapie
CaP	karcinom prostaty	DHT	dihydrotestosteron	PAP	kyselá prostatická fosfatáza
CI	konfidenční interval	DRE	digitální rektální vyšetření	Pd-103	palladium-103
CPA	cyproteron acetát	EORTC	Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny	PEP	polyestradiol fosfát
3D-CRT	trojrozměrná konformní radiační terapie	FSH	folikuly stimulující hormon	PIN	prostatická intraepiteliální neoplazie
		HDR	vyšoká poměrná dávka	PNI	perineurální invaze
		HIFU	vyšokofrekvenční fokusovaný ultrazvuk	PSA	prostatický specifický antigen
		IPSA	iniciální prostatický specifický antigen	RITA	radiofrekvenční intersticiální ablace tumoru
		I-125	jód-125	RRPSA	relaps nebo růst prostatického specifického antigenu
		Ir-92	iridium-92	RTOG	Onkologická skupina radiační terapie
		LDR	nížká poměrná dávka	TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i> - tumor uzliny metastázy
		LHRH	hormon uvolňující luteinizační hormon	TRUS	transrektální ultrasonografie
		LHRHa	analog hormonu uvolňující luteinizační hormon	VACURG	Správa veteránů spolupracujících se skupinou urologického výzkumu
		LNCaP	buněčná linie lidského karcinomu prostaty	WW	pečlivé sledování (odložená léčba)
		MAB	maximální androgenní blokáda		