

1 Epidemiologie:

Dle zdrojů ÚZIS zůstává karcinom prostaty nejčastějším zhoubným nádorem mužů (bez započtení C44). Jeho incidence dosáhla v ČR v roce 2018 151,8/100 000 mužů, mortalita 26,2/100 000 mužů. Z epidemiologických dat je patrné, že incidence se v posledních letech prudce zvyšovala, ale mortalita stoupá méně strmě. Strmý nárůst incidence se dává do souvislosti s náhodným záchytem karcinomu při transureterálních resekcích indikovaných pro hypertrofii prostaty a biopsiích prováděných u asymptomatických pacientů při elevaci PSA.

2 Etiologie:

Nádory prostaty vznikají spontánně a není znám jasný rizikový faktor. Jen malá část (do 10 %) případů vzniká na dědičném podkladě. Jestliže je nemocí postižený přímý příbuzný v 1. linii (bratr nebo otec), riziko se minimálně zdvojnásobí. Při onemocnění dvou nebo více přímých příbuzných vzrůstá riziko 5–11x. Hereditární karcinom prostaty je definovaný jako postižení 3 nebo více příbuzných nebo alespoň 2 příbuzných, u nichž onemocnění propuklo před 55. rokem života. Nejčastější příčinou je přítomnost patogenní mutace BRCA 1,2. Z dalších možných rizikových faktorů je uváděna vysoká konzumace tuků, nízká pohybová aktivita, nedostatek vitamínů ve stravě a kouření.

3 Histologie:

Obecně více než 95% nádorů prostaty jsou adenokarcinomy. Adenokarcinom tvoří více než 95% maligních nádorů prostaty. Adenokarcinom prostaty vzniká z epitelálních buněk prostatických acinů (acinární karcinom) nebo vzácněji ve velkých periuretrálních prostatických vývodech (duktální karcinom). Mezi další vzácné varianty karcinomu prostaty patří např. mucinózní karcinom, adenokarcinom s neuroendokrinní diferenciací, malobuněčný karcinom, karcinom z prstenčitých buněk, adenoidně bazocelulární karcinom, sarkomatoidní karcinom či karcinom z přechodního epitelu. Aby bylo možné hodnotit a porovnávat průběh onemocnění, výsledky léčby a stejně tak i prognózu pacientů, je nutný jednotný klasifikační systém. U adenokarcinomu prostaty se nejčastěji používá **Gleasonovo skóre** pro určování stupně histologické diferenciace nádoru, a dále pak **mezinárodní klasifikace TNM** pro popis klinického stadia nádoru. **Gleasonův gradingový systém** hodnotí architektonické uspořádání nádorových ložisek. Podle stupně diferenciace jsou nádory klasifikovány do pěti stupňů od G1 (dobře diferencovaný acinární karcinom) až po G5 (disociovaný karcinom). Vzhledem k tomu, že karcinom prostaty často obsahuje minimálně dva typy různě diferencovaných okrsků buněk, stupeň nejvíce zastoupeného typu se uvede jako první, druhý nejvíce zastoupený jako druhý. Součet těchto dvou stupňů se označuje jako **Gleasonovo skóre**. Relativně příznivé skóre je v rozpětí 2–4, střední riziko 5–7, vysoké riziko 8–10.

4 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán

- ošetřující lékař či lékař s kompetencí

5 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin

5.1 PRAVIDLA KLASIFIKACE

Klasifikace se používá pouze pro adenokarcinomy. Transitocelulární karcinom v prostatě se klasifikuje jako nádor uretry (viz příslušná kapitola). Onemocnění by mělo být histologicky ověřeno.

Postupy ke stanovení kategorií T, N a M:

Kategorie T: Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody, endoskopie, biopsie a biochemická vyšetření

Kategorie N: Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody

Kategorie M: Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody, vyšetření skeletu a biochemická vyšetření

5.1.1 Regionální mízní uzliny

Regionální mízní uzliny jsou uzliny v malé pánvi, což jsou v podstatě pánevní uzliny pod bifurkací aa. iliacaе communes. Lateralita N klasifikaci neovlivňuje.

5.1.2 TNM klinická klasifikace

T	Primární nádor
TX	primární nádor nelze hodnotit

T0	bez známek primárního nádoru
T1	klinicky inaparentní nádor, nezjistitelný palpačně, ani zobrazovacími vyšetřovacími metodami
T1a	nádor zjištěn náhodně histologicky v 5 % nebo méně resekované tkáně
T1b	nádor zjištěn náhodně histologicky ve více než 5 % resekované tkáně
T1c	nádor zjištěn při punkční biopsii (např. při zvýšeném prostata-specifickém antigenu /PSA/)
T2	nádor omezen na prostatu ¹
T2a	nádor postihuje polovinu jednoho laloku nebo méně
T2b	nádor postihuje více než jednu polovinu jednoho laloku, ne však oba laloky
T2c	nádor postihuje oba laloky
T3	nádor se šíří přes pouzdro prostaty ²
T3a	extrakapsulární šíření (jednostranné nebo oboustranné) včetně mikroskopického postižení hrdla močového měchýře
T3b	nádor infiltruje semenný váček (váčky)
T4	nádor je fixován nebo postihuje okolní struktury jiné než semenné váčky: zevní sfinkter, rektum, mm. levatores ani a/nebo stěnu pánve
N	Regionální mízní uzliny
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastázy v regionálních mízních uzlinách
M	Vzdálené metastázy³
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy
M1a	ne-regionální mízní uzlina (uzliny)
M1b	kost(i)
M1c	jiná (jiné) lokalizace

5.1.3 pTNM patologická klasifikace

Kategorie pT a pN odpovídají kategoriím T a N.

Kategorie pT1 není zavedena, protože ke stanovení nejvyšší kategorie pT není dostatečné množství tkáně.

Poznámka: Metastáza ne větší než 0,2 cm může být označena pN1mi (viz Úvod, pN).

¹ Nádor nalezený v jednom či obou lalocích punkční biopsií, avšak nezjistitelný palpačně, ani spolehlivě patrný zobrazovacími vyšetřovacími metodami, je klasifikován jako T1c.

² Invaze do apexu prostaty nebo do pouzdra prostaty (ne však přes pouzdro) se neklasifikuje jako T3, nýbrž jako T2.

³ Je-li přítomna více než jedna metastatická lokalizace, používá se kategorie nejpokročilejší. Nejpokročilejší kategorií je pM1c.

5.1.4 G - histopatologický grading

GX	stupeň diferenciaci nelze hodnotit
G1	dobře diferencovaný (lehká anaplazie) (Gleason 2-4)
G2	středně diferencovaný (střední anaplazie) (Gleason 5-6)
G3-4	špatně diferencovaný/nediferencovaný (výrazná anaplazie) (Gleason 7-10)

5.1.5 Rozdělení do stadií

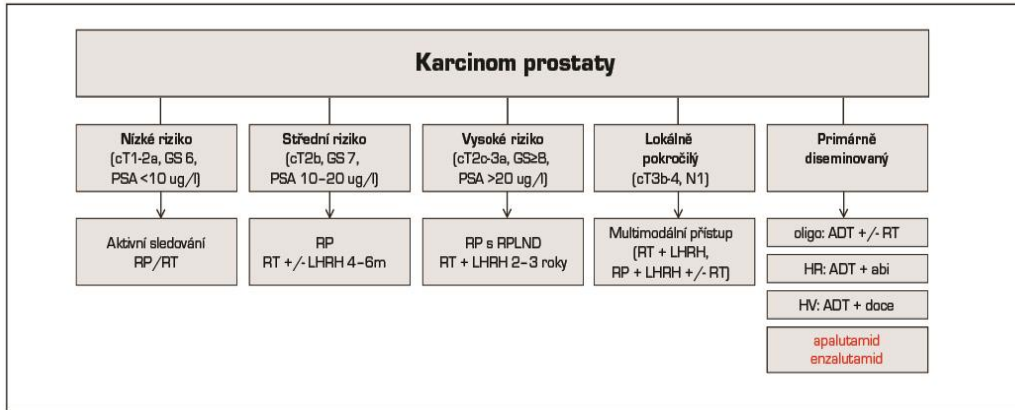
Stadium I	T1, T2a	N0	M0
Stadium II	T2b, T2c	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
Stadium IV	T4	N0	M0
	jakékoliv T	N1	M0
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

5.1.6 PROGNOTICKÉ SKUPINY

Skupina I	T1a-c	N0	M0 PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0 PSA < 10	Gleason ≤ 6
Skupina IIA	T1a-c	N0	M0 PSA < 20	Gleason 7
	T1a-c T2a	N0 N0	M0 PSA ≥ 10 < 20 M0 PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6 Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0 PSA < 20	Gleason 7
	T2b	N0	M0 PSA < 20	Gleason ≤ 7
Skupina IIB	T2c	N0	M0 jakékoliv PSA	Gleason jakékoliv
	T1-2	N0	M0 PSA ≥ 20	Gleason jakékoliv
	T1-2	N0	M0 jakékoliv PSA	Gleason ≥ 8
Skupina III	T3a, T3b	N0	M0 jakékoliv PSA	Gleason jakékoliv
Skupina IV	T4	N0	M0 jakékoliv PSA	Gleason jakékoliv
	jakékoliv T	N1	M0 jakékoliv PSA	Gleason jakékoliv
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1 jakékoliv PSA	Gleason jakékoliv

Poznámka: Není-li PSA nebo Gleason skóre k dispozici, zařazení do prognostické skupiny by se mělo určit podle kategorie T a z dostupného buď PSA nebo Gleason skóre.

6 Přehled léčby dle klinických stadií



6.1 Léčba lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty

6.1.1 Léčba nízké rizikového (cT1-2a a GS 6 a PSA < 10 µg/l) a středně rizikového (cT2b a/nebo GS 7 a/nebo PSA 10–20 µg/l) karcinomu prostaty

Léčba dle preference informovaného pacienta

1. Radikální prostatektomie (RP)

- operační přístupy – otevřená, laparoskopická, robotická RP jsou z hlediska onkologické bezpečnosti a funkčních výsledků (kontinence, erekce) srovnatelné,
- nemocní s předpokládanou dlouhou dobou dalšího života (nad 10 let),
- rozšířená pánevní lymfadenektomie u pacientů s rizikem postižení uzlin >5% dle nomogramů MSKCC či Briganti),
- v indikovaných případech nervy šetřící operační postupy.

2. Radioterapie (RT) s kurativním záměrem viz standard SROBF (www.srobf.cz)

- Indikace radioterapie je specifikována v Národních radiologických standardech – radiační onkologie, Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016 (www.srobf.cz).
- teleradioterapie – 3D konformní radioterapie nebo IMRT (intensity modulated RT), případně stereotaktická RT (ta má zatím nižší úroveň důkazů - 2A),
- radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí (u nemocných s nízkým rizikem není nutná, u pacientů se středním rizikem – krátkodobé režimy 4–6 měsíců),
- brachyterapie (intersticiální – trvalá nebo dočasná), trvalá intersticiální brachyterapie je od 1. 1. 2014 hrazena z v.z.p. v indikaci LR karcinom prostaty (cT1c nebo T2a, GS6, PSA < 10 ug/l, velikost prostaty < 30 g, IPSS ≤ 12),
- kombinovaná zevní radioterapie a brachyterapie.

3. Active surveillance (aktivní sledování) a watchful waiting (pečlivé vyčkávání)

- historicky je k aktivnímu sledování a odložené lokální léčbě vhodný pacient s nádorem cT1-2a, s nízkou hodnotou PSA (≤ 10 µg/l), nízkým GS (GS ≤ 6) a menším rozměrem nádoru (≤ 2 pozitivní vzorky a max. 50 % nádoru v délce vzorku, s denzitou PSA (PSA/objem prostaty z TRUS) ≤ 0,2 ug/l/ml),
- nově lze zařadit i pacienty s GS 3+4 bez kribriiformního nebo intraduktálního karcinomu, mající postižení maximálně 50 % vzorků (MR pozitivní ložiska se počítají každá jako jeden vzorek) a zároveň podstoupili MR prostaty se saturační biopsií.
- nově při fúzní biopsii prostaty není v případě GS 6 limitace počtem vzorků

- součástí aktivního sledování jsou pravidelné kontroly PSA a per rektum vyšetření (á 3-6 měsíců) a rebiopsie (po 12 měsících od diagnostické biopsie) a dále á 1–3 roky, součástí aktivního sledování by měla být i multiparametrická MR prostaty a její provedení by mělo předcházet kontrolní rebiopsii,
- léčbu zahajujeme při známkách aktivity onemocnění (nejčastěji při progresi GS, méně často při ≥ 3 pozitivní vzorky v rebiopsii či při známkách lokální progresse) nebo dle přání pacienta,
- významným faktorem při rozhodování o sledování je celkový stav pacienta a prognóza přežití, watchful waiting na rozdíl od active surveillance neobsahuje doporučení k rebiopsiím, nýbrž jen sledování PSA a klinické vyšetření á 4–6 měsíců. Tato strategie je vhodná pro nemocné s významnými komorbiditami limitujícími celkové přežití či nevhodných k radikální léčbě (RP nebo RT).

6.1.2 Léčba vysoce rizikového karcinomu prostaty (cT2c-T3a a/nebo GS 8-10 a/nebo PSA > 20 µg/l) karcinomu prostaty

Léčba dle preference informovaného pacienta, vždy zvažována multimodální léčba, u chirurgické léčby vhodná centralizace na high volume centra

1. Radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní a adjuvantní hormonální supresí, hormonální léčba prolongovaná na 2–3 roky, individuálně kombinovaná zevní radioterapie s intersticiální brachyterapií.
2. RP s rozšířenou pánevní lymfadenektomií (pacient musí být informován o vysoké pravděpodobnosti následné multimodální léčby).
3. Hormonální léčba pacientů nevhodných ke kurativní léčbě jako paliace symptomů u lokálně pokročilého onemocnění. Léčba primárně jako **monoterapie** – LHRH agonisté/antagonista nebo orchiektomie, **tzv. androgen deprivace terapie** – ADT.
 - časná (zahájení při diagnóze),
 - odložená (zahájení při progresi onemocnění),
 - androgenní suprese v režimu kontinuálním (preferováno), nebo intermitentním (vysazení LHRH při poklesu PSA a znovunasazení při elevaci, platí pouze pro monoterapii LHRH).

6.1.3 Léčba lokálně pokročilého karcinomu prostaty (T3b-T4 nebo N1)

- RT s dlouhodobou ADT
- RP s RPLND jen jako součást multimodální léčby, nabízet jen vybraným pacientům, nutné posouzení na multioborové komisi

6.1.4 Lokální terapie karcinomu prostaty – RP a kurativní RT:

- po RP je očekáváno, že nedetekovatelného PSA bude dosaženo do 6 týdnů
- po kurativní RT je pokles PSA pomalejší, dosažení nadiru (až 3 roky a více) PSA < 0,5 µg/ml je spojováno s dobrou prognózou

6.1.5 Adjuvantní a salvage léčba po RP

Možnosti adjuvantní a záchranné lokálně-regionální (nebo lokální) léčby:

- časná salvage/adjuvantní radioterapie je by měla být zvážena u vysoce rizikových pacientů s pN0 při splnění aspoň 2 ze 3 rizikových faktorů (GS ≥ 8, pT3, pozitivní resekcí okraj)
- v případě pN1 je by měla být zvážena adjuvantní léčba dle postižení lymfatických uzlin: LHRH + radioterapie, samotná LHRH či sledování (při postižení max. 2 uzlin a hodnotě PSA ≤ 0,1 µg/l)
- odložená salvage radioterapie při vzestupu PSA > 0,2 µg/l (optimálně před dosažením hladiny 0,5 µg/l), ev. salvage brachyterapie po selhání zevní radioterapie s ADT na 6 měsíců

6.1.6 Obecná doporučení indikace androgendeprivační léčby (ADT) kombinované s radioterapií

- **Neoadjuvantní ADT** Je indikována u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty, u pacientů se středně rizikovým karcinomem prostaty je ke zvážení. Optimální trvání neoadjuvantní aplikace je 4–6 měsíců.
- **Adjuvantní ADT** U pacientů se středně rizikovým karcinomem prostaty bez ADT, ev. zvážit krátkodobé podání ADT na 4–6 měsíců. U pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty je doporučená doba podávání ADT 2–3 roky.

6.1.7 Selhání lokální léčby

PSA monitoring slouží k zachycení residuálního pánevního postižení či výskytu mikrometastáz

- za selhání lokální léčby po RP je považováno jakékoliv potvrzené zvýšení PSA nad detekční limit kitu ve dvou následných měřeních
- za selhání lokální léčby po kurativní RT je považován vzestup PSA o 2 µg/l nad nadir po RT

Zvažované možnosti léčby:

- po RP – radioterapie nebo androgenní deprivace dle pravděpodobnosti lokální nebo systémové recidivy (riziko systémového onemocnění = GS 8-10 nebo pT3b nebo PSA doubling time < 12 měsíců nebo PSA relaps < 3 roky od výkonu),
- po RT – androgenní deprivace, salvage RP pouze ve vybraných případech

6.1.8 Zobrazovací metody ve stagingu

S narůstajícím rizikem stoupá pravděpodobnost vzdálené diseminace a dle toho bychom měli indikovat zobrazovací stagingová vyšetření.

U pacientů s nízkým rizikem nepoužívat další zobrazovací metody (CT, scintigrafie)

Se středním rizikem od ISUP ≥ 3 (≥ GS 4+3) je vhodné CT břicha a pánve a scintigrafie skeletu

S vysokým rizikem by mělo být provedeno minimálně CT břicha a pánve a scintigrafie skeletu, ev. moderní zobrazovací metody: 18F-cholin PET/CT nebo 68Ga-PSMA PET/CT vyšetření.

PET/CT ev. PET/MR používáme zvláště v rámci restagingu při biochemickém relapsu. S narůstající hodnotou PSA stoupá i senzitivita metody. Nejvyšší senzitivitu a pravděpodobnost pozitivního nálezu nabízí 68Ga-PSMA PET/CT. 18F-cholin PET/CT i 18F-fluciclovin PET/CT je při biochemickém relapsu vhodné indikovat při splnění jednoho z následujících kritérií: PSA DT kratší než 6 měsíců, a/nebo absolutní hodnota PSA > 1 ng/ml.

Při nesplnění alespoň jednoho z těchto kritérií je senzitivita cholin- i fluciclovin- PET/CT udávána okolo 40 %, u 68Ga-PSMA PET/CT senzitivita 30–65 %. Při hladinách PSA > 2 ng/ml je senzitivita pro 68Ga-PSMA, 18F-cholin i 18F-fluciclovin PET/CT až okolo 90–95 %.

68Ga-PSMA PET/CT je indikováno 1) u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty k upřesnění stagingu před plánovanou kurativní léčbou 2) u pacientů s biochemickou progresí po kurativní léčbě při hodnotě PSA nad 0,2 µg/l

6.2 Léčba metastatického karcinomu prostaty (Tx Nx M1)

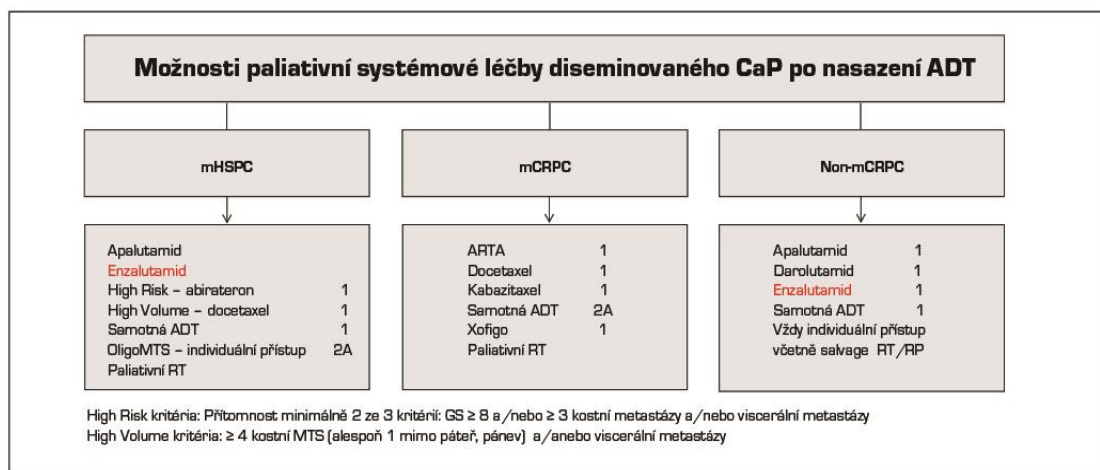
6.2.1 1 Hormonální léčba metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC)

Primární androgenní deprivace, (ADT) – monoterapie – LHRH antagonist/agonisté nebo bilaterální orchiektomie⁽¹⁾

- časná nebo odložená (pouze u vybraných pacientů),
- kontinuální nebo intermitentní (pouze u vybraných pacientů a za pečlivé monitorace)
- podávání abirateron acetátu spolu se zavedenou ADT u pacientů se vstupně generalizovaným onemocněním (M1) s vysokým rizikem časně progresivním splněním dvou ze tří tzv. high risk kritérií: GS ≥ 8, ≥ tři kostní metastázy, viscerální metastázy (1).

- chemohormonoterapie (ADT + docetaxel s/bez prednisonu). Chemoterapie je indikována u pacientů s vysokým rizikem časně progresivní definovaným tzv. high volume kritérii: přítomnost viscerálních metastáz a/nebo ≥ 4 kostní metastázy (minimálně jedna z těchto metastáz musí být mimo pánev a páteř). Současně je indikována ADT. Je indikováno 6 cyklů chemoterapie docetaxel s/bez prednisonu) (1). Tato indikace docetaxelu je v současnosti off-label,
- apalutamid je indikován k léčbě pacientů s metastatickým hormon senzitivním CaP v kombinaci s ADT bez ohledu na to, zda je nemoc generalizovaná již v době diagnózy nebo k ní došlo po lokoregionální léčbě a bez ohledu na rozsah metastatického onemocnění.
- enzalutamid je indikován k léčbě pacientů s metastatickým hormon senzitivním CaP v kombinaci s ADT bez ohledu na to, zda je nemoc generalizovaná již v době diagnózy nebo k ní došlo po lokoregionální léčbě a bez ohledu na rozsah metastatického onemocnění.
- u pacientů v dobrém stavu PS 0-1 s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty s limitovaným metastatickým postižením (tedy nesplňujícími kritéria high-volume disease) lze zvážit radioterapii na primární nádor 55Gy/20 frakcí/4 týdny (1 frakce denně), případně 36Gy/6 frakcí/6 týdnů (jedna frakce týdně).
- po selhání ADT nutno zvážit existenci kastračně rezistentní formy onemocnění.
- antiresorpční léčba u pacientů s mHSPC nemá jednoznačný přínos s výjimkou pacientů s osteolytickými metastázami (při nízké diferencovaném karcinomu).

6.3 Léčba kastračně rezistentního karcinomu prostaty (CRPC)



Kastračně rezistentní karcinom prostaty je definován kastračnými hladinami testosteronu (< 50 ng/ml nebo $1,7$ nmol/l) a jedním z následujících kritérií:

- biochemická progresivita: tři následné vzestupy PSA v odstupu minimálně jednoho týdne; výsledné zvýšení PSA je $2 \times$ o 50% nad nadír a současně je výsledná hodnota PSA nad > 2 ug/l.

nebo

- radiologická progresivita: výskyt dvou nebo více nových kostních lézí nebo progresivita v měkkých tkáních podle RECIST.

U všech nemocných je indikováno zajištění kastračních hladin LHRH agonisty/antagonisty, nebo chirurgickou kastrací (1). Další možnosti léčby závisí na rozsahu onemocnění M0 CRPC a M1 CRPC a přítomnosti symptomů.

K časně klinické detekci M1 CRPC může posloužit doporučení skupiny RADAR. Při PSA nad 2 ug/ml provést scintigrafii skeletu a CT břicha a malé pánve. Jsou-li vyšetření negativní, měla by být opakována, když je PSA nad 5 ug/ml a opět při zdvojení PSA při testování PSA po 3 měsících. Při indikaci citlivějších moderních zobrazovacích metod bychom měli zvažovat benefit pro pacienta.

6.3.1 Léčba nemetastatického CRPC (M0 CRPC, nmCRPC)

- nmCRPC je definován kastročným stavem pacienta a stoupající hladinou PSA (podle definice CRPC – viz výše) a zároveň absencí metastáz prokazatelných konvenčními stagingovými metodami (CT plic, břicha a malé pánve a scintigrafie skeletu).
- zajištění ADT (LHRH analoga nebo antagonisty nebo OE),
- sledování u nemocných, kde PSA-DT > 10 měsíců,
- **apalutamid** je indikován u pacientů s nemetastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty, kteří mají vysoké riziko vzniku metastatického onemocnění (PSA-DT < 10 měsíců). (1)
- enzalutamid je indikován u pacientů s nemetastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty, kteří mají vysoké riziko vzniku metastatického onemocnění. (PSA-DT < 10 měsíců). (1)
- **darolutamid** je indikován u pacientů s nemetastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty, kteří mají vysoké riziko vzniku metastatického onemocnění. (PSA-DT < 10 měsíců). (I)

6.3.2 Léčba asymptomatického či mírně symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC):

- pokračování v ADT (LHRH analoga), nebyla-li provedena OE,
- abirateron + prednison(1),
- enzalutamid (1),
- prevence kostních příhod SRE (1),
- paliativní radioterapie.

6.3.3 Léčba symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC) ECOG 0-1:

- chemoterapie docetaxel + prednison ve třítydenním režimu (1); doporučováno aplikovat maximálně 10 cyklů. Léčba by měla být upřednostněna u pacientů s rychlou progresí onemocnění nebo viscerálními metastázami.
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz s možnou lymfadenopatií do 3 cm) jejichž onemocnění progreduje po nejméně dvou předchozích liniích systémové léčby mCRPC (jiné než analogy LHRH) nebo kteří nejsou způsobilí pro žádnou dostupnou systémovou léčbu mCRPC.

6.3.4 Léčba symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC) ECOG 2-3:

- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz, ECOG 0-2 metastáz s možnou lymfadenopatií do 3 cm) jejichž onemocnění progreduje po nejméně dvou předchozích liniích systémové léčby mCRPC (jiné než ADT) nebo kteří nejsou způsobilí pro žádnou dostupnou systémovou léčbu mCRPC.
- estramustin fosfát (3),
- symptomatická a podpůrná léčba

Následná léčba:

Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem obsahujícím docetaxel:

- chemoterapie kabazitaxel + prednison (1),
- inhibitor androgenní biosyntézy abirateron acetát + prednison (ECOG 0-2) (1),
- inhibitor signalizace androgenních receptorů enzalutamid (ECOG 0-2) (1),

U uvedených léčebných možností bylo prokázáno prodloužení celkového přežití a paliativní efekt po selhání chemoterapie docetaxel + prednison. PSA flare up při podávání taxanů v prvních 12 týdnech není známkou selhání léčby a důvodem k jejímu ukončení (1). Abirateron acetát, enzalutamid, kabazitaxel, radium-223 (viz aktuální indikační omezení) jsou indikovány na základě randomizovaných studií jako standard léčby u mCRPC po selhání docetaxelu (1). Na základě údajů

z retrospektivních studií se poukazuje na možnost využití kumulativního benefitu pro přežití u sekvenčního podávání nových agents (kabazitaxel a ARTA) v léčbě mCRPC po docetaxelu (3). Použití docetaxelu (docetaxel retreatment) a estramustinu v této indikaci není ověřeno na základě prospektivních dat, je založeno převážně na retrospektivních datech, která jsou v řadě aspektů inkonzistentní (3).

Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem ARTA:

- docetaxel + prednison
- Olaparib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s germinální a/nebo somatickou mutací BRCA1/2 mCRPC, u kterých došlo k progresi po předchozí léčbě zahrnující nový hormonální léčivý přípravek.

6.4 Indikace ke genetickému vyšetření nemocných s karcinomem prostaty

U přibližně 5–10 % případů karcinomu prostaty se předpokládá familiární predispozice. Část těchto pacientů jsou nosiči germinálních mutací genu BRCA 1 nebo 2.

Indikace ke genetickému vyšetření:

- ≥ 2 případy karcinomu prostaty u blízkých příbuzných ve věku ≤ 55 let,
- ≥ 3 případy karcinomu prostaty u prvostupňových příbuzných,
- agresivní karcinom prostaty (Gleason > 7) a ≥ 2 případy karcinomu prsu, ovária nebo pankreatu u blízkých příbuzných.

Mužští příbuzní pacientů s prokázaným nebo předpokládaným hereditárním karcinomem prostaty by měli zahájit PSA skríníng ve věku 40 let.

6.5 Obecná doporučení ke sledování po lokální terapii:

- rutinní DRE po RP není vyžadováno u pacientů s příznivou histologií (tj. < pT3, pN0, GS < 8), pokud se pravidelně kontroluje PSA
- rutinní DRE po RT by mělo probíhat vždy, vzhledem k možnosti vzniku sekundárních malignit (rekta, anu) a chronické radiační proktitidy
- rutinní follow-up u asymptomatických pacientů zahrnuje PSA ± DRE ve 3., 6. a 12. měsíci po léčbě, poté každých 6 měsíců ve 2.–3. roce a následně ročně celoživotně
- biopsie prostaty po kurativní RT by měla být indikována pouze u pacientů indikovaných k salvage terapii
- u asymptomatických pacientů bez biochemického relapsu nejsou indikovány žádné zobrazovací metody

6.5.1 Kastrálně senzitivní onemocnění - sledování během androgen-deprivační terapie:

- obecně jsou pacienti sledováni ve 3–6 měsíčních intervalech
- před zahájením a dále dle prvních výsledků: PSA, KO, kreatinin, jaterní testy, glykemie, testosteron (především v 1. roce a kdykoliv při vzestupu PSA pro potvrzení účinnosti léčby), lipidový profil, ± DRE
- u všech pacientů by měla být doporučena změna životního stylu (tj. dieta, fyzická zátěž, ukončení kouření apod.)
- pacienti na dlouhodobé ADT terapii by měli být předem vyšetřeni a dále monitorováni se zaměřením na vedlejší účinky ADT (osteoporóza, metabolický syndrom, kardiovaskulární riziko)

6.5.2 Kastrálně rezistentní onemocnění:

- u non-mCRPC monitorace PSA každých 3–6 měsíců, sledování doubling time PSA, zobrazovací metody až dle vývoje PSA či symptomů
- pacienti s mCRPC na systémové léčbě by měli být pravidelně vyšetřováni s cílem ověřit odpověď na léčbu či detekovat progresi

Upozornění: V případě léčby hrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění je u všech doporučených léků nutné sledovat aktuální úhradová omezení na www.sukl.cz.

LHRH-agonisté	dávka (mg)	způsob podání	opakování cyklu
Goserelin (Zoladex Depot)	10,8	Implantát s.c.	à 12 týdnů
Leuprorelin (Eligard)	22,5, resp. 45	s.c.	à 12 týdnů, resp. 24 týdnů
Leuprorelin (Leptoprol)	5	Implantát s.c.	à 12 týdnů
Triptorelin (Diphereline)	3, resp. 22,5	i.m.	à 4 týdny, resp. à 24 týdnů
Triptorelin (Diphereline)	11,25	i.m./s.c.	à 12 týdnů
Triptorelin (Decapeptyl Depot)	3,75	i.m./s.c.	à 4 týdny
LHRH-antagonisté			
Degarelix (Firmagon)	iniciálně 240, poté udržovací dávka 80	s.c.	à 4 týdny

7 literatura

- Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. J Clin Oncol. 2014;32(18 suppl): Abstract LBA2.
- Tannock, I.F., de Witt, R., Berry, W.R. et al: Docetaxel plus prednisone or Mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. New Engl J Med 2004;351, 1502 -1512.
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-301, a phase 3 study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) pretreated with docetaxel. European Multidisciplinary Cancer Congress 2011, abstract 7000.
- Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet 2015; 16(2): 152–160 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7).
- Berthold DR, Pond GR, Roessner M, et al., TAX-327 investigators. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. Clinical Cancer Research 2008; 14: 2763–2767.
- De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376: 1147–1154.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011; 377: 813–822.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter radium-223 and Survival in Metastatic prostate Cancer. N Engl J Med 2013;369:213-23.
- Cheetham PJ, Petrylak DP. Alpha Particles as Radiopharmaceuticals in the Treatment of Bone Metastases: Mechanism of Action of Radium-223 Chloride (Alpharadin) and Radiation protection. Oncology (Williston Park) 2012; 26: 330–337, 341.
- Harrison M.R., Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ: Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. Cancer Management and Research 2013; 5: 1–14.

11. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS et al: Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol.* 2014 Mar 6. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.056. [Epub ahead of print.]
12. Scher HI, Fizzazi K, Saad F et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *NEJM* 2012;367(13):1187–97.DOI 10.1056/NEJMoa1207506.
13. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich et al: Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med* 2013; 369:213-223 July 18, 2013 DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
14. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424-433.
15. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K et al Optimal management of mCRPC: Highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1617-27 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.010>.
16. Maines F. et al., Sequential use of new agents (NAs) after docetaxel (DOC) first line in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts): A pooled-analysis of the published studies, *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 7; abstr 258).
17. Oudards S. et al, Prognostic factors for survival and sequencing of life-extending therapies in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts), *Annals of Oncology* (2014) 25 (suppl_4): iv255-iv279. 10.1093/annonc/mdu336.
18. Oudard S et al. Updated results of the FLAC European database of metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with life-extending therapies in post-docetaxel setting. *Eur J Cancer* 2015; 51 (suppl); abstract 2541.
19. Mohler JR et al: NCCN Guidelines Version 1.2017 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
20. David Crawford, Nelson N. Stone, Evan Y. Yu and the Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and Recommendations for Early Identification of Metastatic Disease in Prostate Cancer. *UROLOGY* 83: 664e669, 2014.
21. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, Sartor O, Patel MP, Bahary JP, Zietman AL, Pisansky TM, Zeitzer KL, Lawton CA, Feng FY, Lovett RD, Balogh AG, Souhami L, Rosenthal SA, Kerlin KJ, Dignam JJ, Pugh SL, Sandler HM; NRG Oncology RTOG. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Feb 2;376(5):417-428.
22. Karim Fizazi, Namphuong Tran, Luis Enrique Fein, Nobuaki Matsubara at all. On Behalf of the LATITUDE Investigators LATITUDE: A phase III, double-blind, randomized trial of androgen deprivation therapy with abiraterone acetate plus prednisone or placebos in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-naïve prostate cancer, presented ASCO 2017.
23. Národní radiologické standardy - radiační onkologie, *Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016* (www.srobf.cz).
24. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366.
25. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/xtandi>
26. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/erleada>
27. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et all. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2465-2474.
28. Asd Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et all. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Apr 12;378(15):1408-1418
29. Carrie Ch. et al., Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):747-756