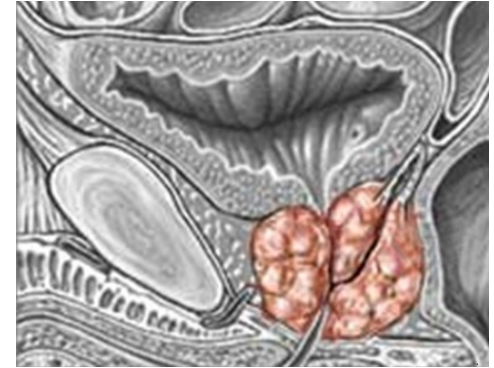




KARCINÓM PROSTATY

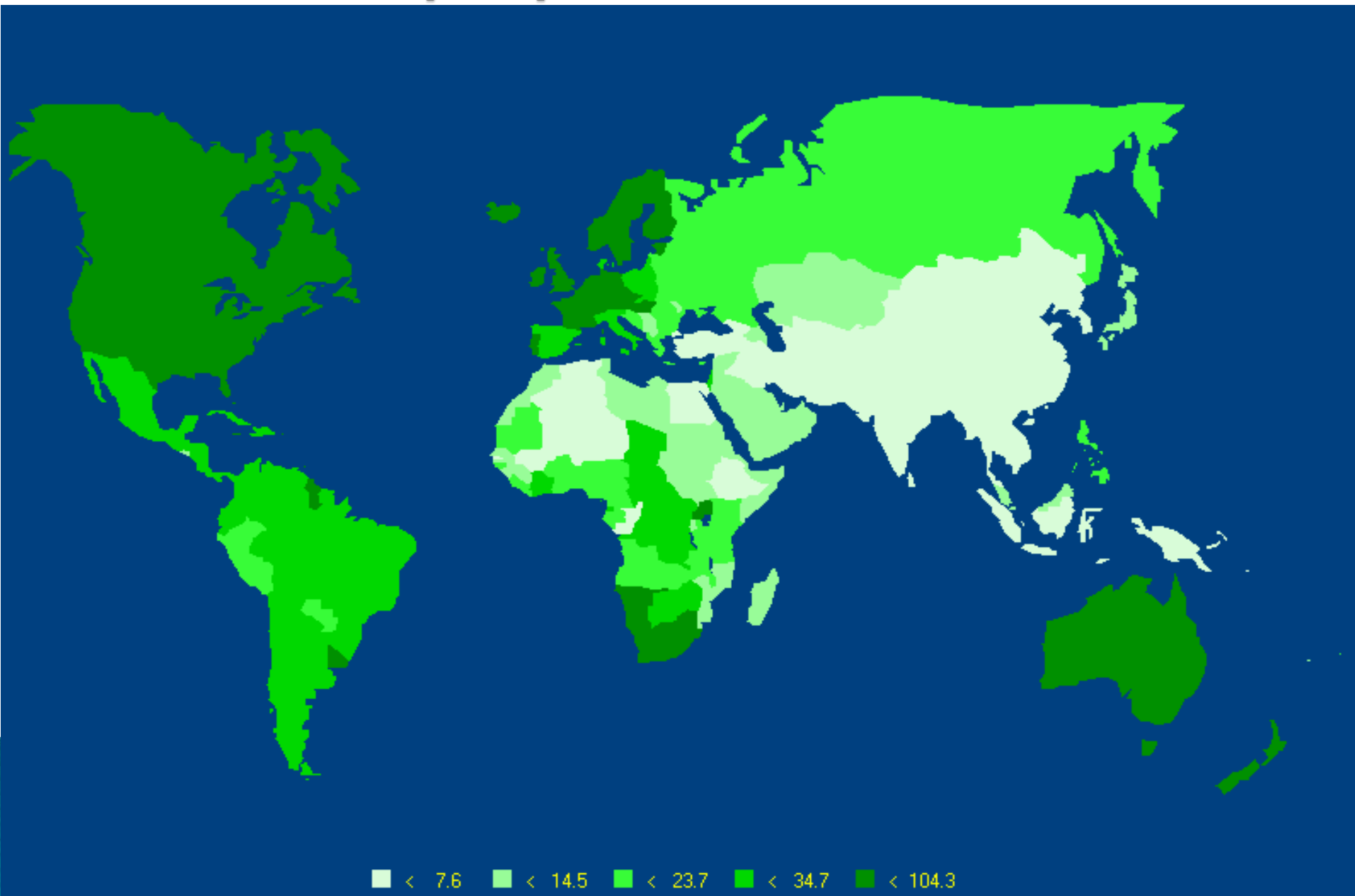
*Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.
Urologické oddelenie NsP Skalica*

Epidemiológia KP

- ▶ **Globálny ročný výskyt vo svete: 679 023 prípadov**
(~ celosvetová štandardizovaná incidencia 25, 3/ 100 000)
- ▶ **Globálna ročná úmrtnosť vo svete: 221 002 prípadov**
(~ celosvetová štandardizovaná mortalita 8, 2/ 100 000)
- ▶ **Najčastejšie sa vyskytujúca solídna neoplazma v Európe**
- ▶ **KP častejšie postihuje starších mužov => ↑ riziko v rozvinutých krajinách (~ 15 % všetkých karcinómov) vs rozvojové krajiny (~ 4 %)**
- ▶ **Významné regionálne rozdiely v incidencii KP**
- ▶ **Častý výskyt u afroameričanov**
- ▶ **KP je 2. najčastejšou príčinou úmrtia u mužov**

(Jemal, 2008; Ferlay, 2010; Heidenreich, 2010)

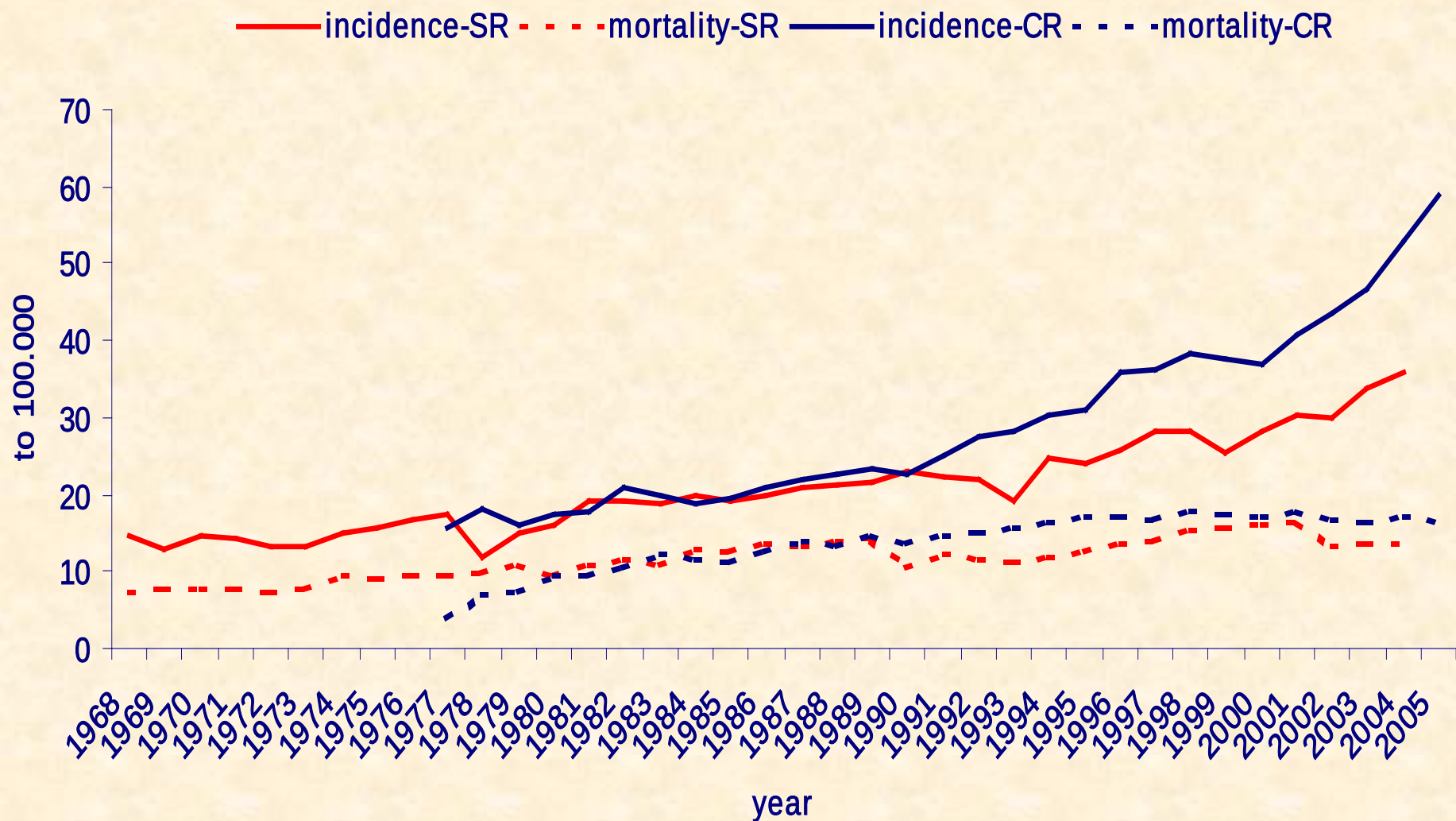
Výskyt KP vo svete



Karcinóm prostaty & SR

- ▶ Na Slovensku sa ročne diagnostikuje približne 1 000 nových prípadov KP a na toto ochorenie ročne zomiera 500 – 550 postihnutých mužov
- ▶ V r. 2006 sa v SR diagnostikovalo 1 355 nových prípadov KP => incidencia 39, 1 / 100 000 mužov a v tom istom roku zomrelo na KP 501 mužov
- ▶ V európskom merítku sa SR zaraďuje medzi krajiny so strednými hodnotami incidence a mortality tohto ochorenia a zároveň medzi krajiny s relatívne vysokým podielom pacientov s 5 ročným prežívaním
- ▶ Mortalita na KP je na Slovensku ale stále vysoká*
(*index mortalita/ incidencia 0, 54 = 27. miesto v Európe)

Trendy štandardizovanej incidencie a mortality na KP v SR a ČR



Rizikové faktory KP

- ▶ Vyšší vek
- ▶ Rasa
- ▶ Rodinná anamnéza (genetická komponenta)
- ▶ Hormóny (*T, DHT, ...*)
- ▶ Obezita
- ▶ „Západný“ štýl stravovania
(*veľa živočíšneho tuku, proteínov, mäsa, ... málo rastlinných potravín*)
- ▶ Nízka expozícia slnečnému žiareniu
(*=> ↓ hladina D vitamínu*)
- ▶ Iné faktory okolitého prostredia

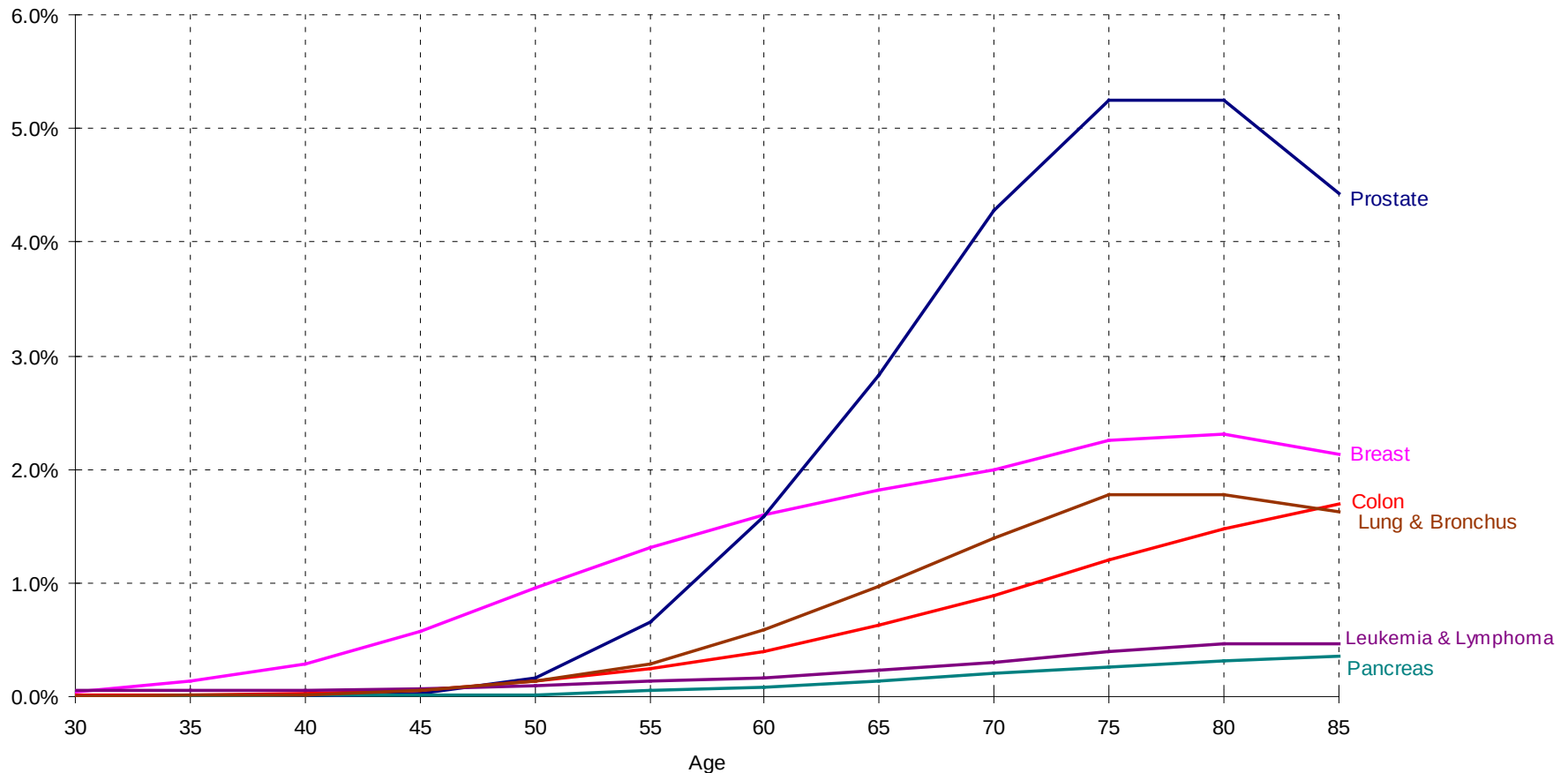
?

(Bratt, 2002; Kirby, 2009; Heidenreich 2011)

Pravdepodobnosť diagnózy karcinómov podľa veku

KP je typické ochorenie vyššieho veku: najviac pacientov je vo veku 70 – 80 r. (~ 56% je starších ako 70 r. ; ~ veku v SR je 73 r.)

1999 Age Specific
Probability Rates



Riziko vzniku KP u mužov s pozitívnou rodinnou anamnézou

Príbuzní postihnutí KP	Riziko (násobne zvýšené)
1 príbuzný v prvej línii	2, 5 x
> 1 príbuzný v prvej línii	4, 6 x
Otec	2, 5 x
Brat	3, 4 x
Vek $\leq$ 65 r. pri diagnóze KP	4, 3 x
Vek $\geq$ 65 r. pri diagnóze KP	2, 4 x

~ 9 % pacientov má skutočnú dedičnú formu KP

(= ak bol KP diagnostikovaný u ≥ 3 príbuzných,
alebo pokiaľ u 2 príbuzných prišlo ku vzniku KP vo veku < 55 r.)

(Kirby, 2009)

(Bratt, 2002; Heidenreich, 2011)

Klasifikácia a histologické charakteristiky KP

- ▶ V súčasnosti používaná **TNM klasifikácia z roku 2009**
(*T – primárny tumor, N – regionálne LU, M – vzdialené metastázy*)
- ▶ Väčšina KP sú **adenokarcinómy** a **najčastejšie (> 70 %) vychádzajú z periférnej zóny prostaty**; z centrálnej zóny (5 – 15 %) a zvyšok z prechodnej zóny prostaty
- ▶ Pri určovaní stupňa KP sa odporúča používať tzv. GS
(*súčet dominantnej /najrozsiahlejšej/ časti KP + najvyššieho „grade“ bez ohľadu na rozsah postihnutia*)

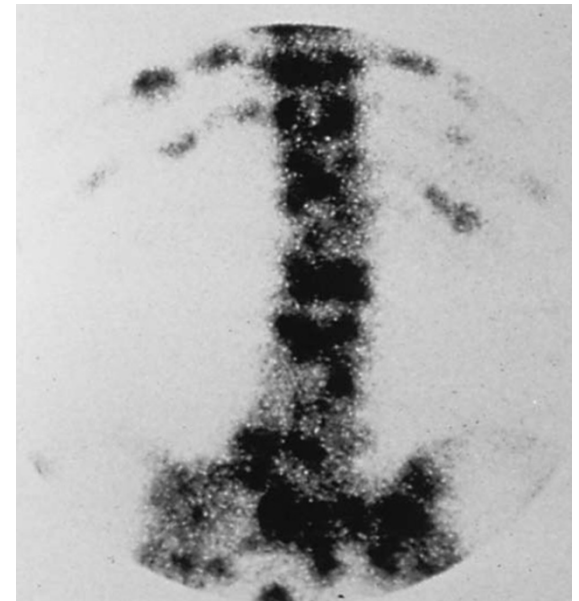
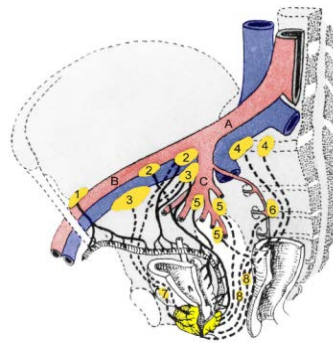
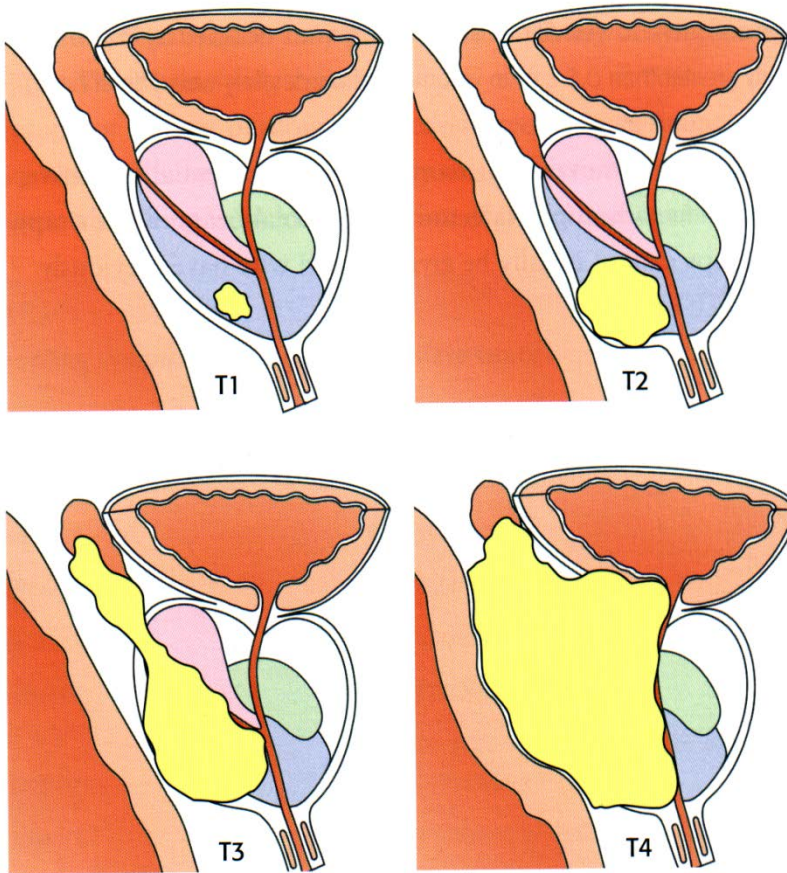
(Heidenreich, 2011)

GS	Histologická charakteristika	Pravdepodobnosť lokálnej progresie
2 – 6	<i>dobre diferencovaný</i>	25 %
7	<i>stredne diferencovaný</i>	50 %
8 – 10	<i>slabo diferencovaný</i>	75 %

(Kirby, 2009)

Štádiá karcinómu prostaty

- ◎ lokalizovaný
- ◎ lokálne pokročilý
- ◎ disseminovaný
- ◎ hormonálne rezistentný



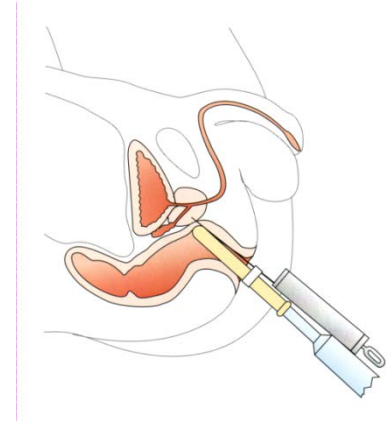
Klinický obraz a príznaky KP

(Kirby, 2009)

Lokalizovaný KP	Lokálne pokročilý KP	Metastatický KP
• asymptomatický	hematúria	kostná bolesť (príznaky zápalu sedacieho nervu – ischias)
• zvýšené PSA	dyzúria	paraplégia (<i>sekundárne v dôsledku kompresie miechy</i>)
• príznaky BPH (<i>vyprázdňovacie/ uskladňovacie</i>)	perineálna a suprapubická bolesť	zväčšenie LU
	erektálna dysfunkcia	bolesti v bedrách alebo anúria (<i>v dôsledku obštrukcie močovodov</i>)
	inkontinencia moču	letargia (apatia) <i>v dôsledku anémie alebo urémie</i>
	bolesti v bedrách alebo anúria (<i>v dôsledku obštrukcie močovodov</i>)	strata hmotnosti/ kachexia
	príznaky RI	krvácanie do kože/ čriev (<i>nie je bežné</i>)
	hemospermia	
	rektálne príznaky (vrátane tenezmov)	

Diagnostika a stanovenie štádia KP

- ▶ DRV
- ▶ PSA v sére
- ▶ Biopsia s pomocou TRUS
- ▶ Rtg
- ▶ CT
- ▶ MRI
- ▶ Rádioizotopové vyšetrenie skeletu
- ▶ Iné (nové vyšetrovacie postupy, nomogramy, tabuľky rizikovosti, ...)



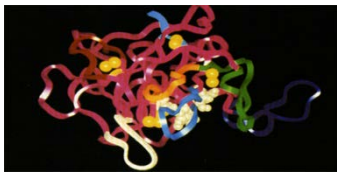
DRV vs KP

Nálezy pri DRV ukazujúce na KP	Príčiny falošne pozitívnej diagnózy KP
• uzlík (hrča) prostatickom laloku	◦ benígna prostatická hyperplázia (BPH)
• zatvrdnutie v časti/ celej prostate	◦ prostatolitiáza
• asymetria prostatickej žľazy	◦ prostatitída (najmä granulomatózna)
• nedostatok mobility v dôsledku adhézií k okolitému tkanivu	◦ abnormality ejakulačných kanálikov
• palpovateľné semenné mechúriky	◦ abnormality semenných mechúrikov
	◦ polyp alebo nádor konečníka

- ▶ ~ u 18 % pacientov je KP zistený len na základe DRV
- ▶ podozrivý nález pri DRV u ♂ s hladinou PSA do 2 ng/ ml má PPH 5 – 30 %

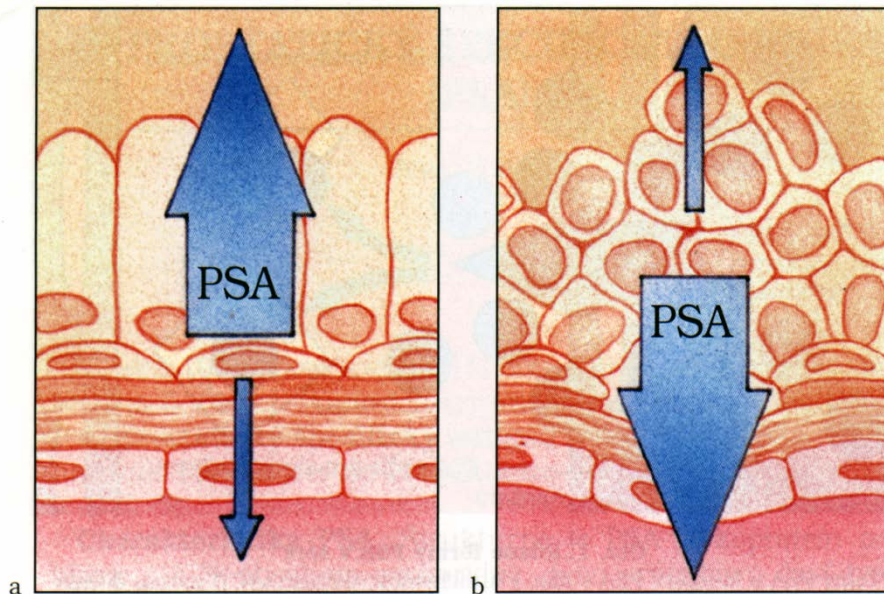


(Carvalho, 1999; Loeb, 2009; Kirby, 2009)



PSA & KP (I)

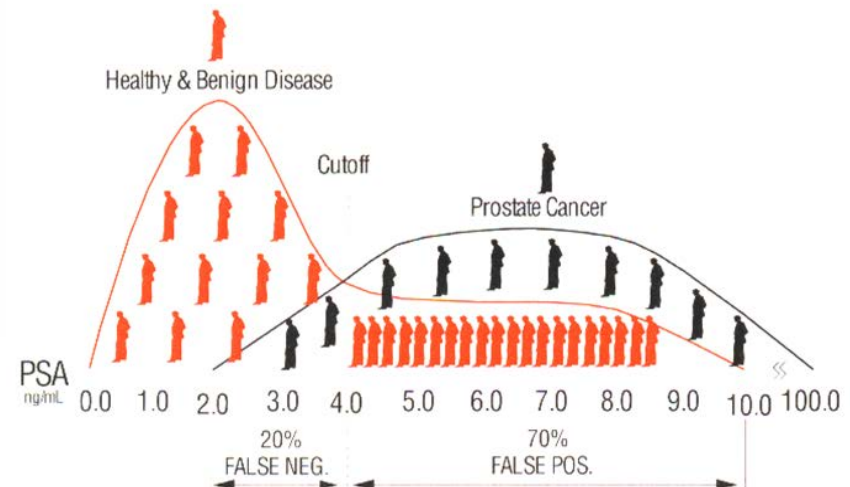
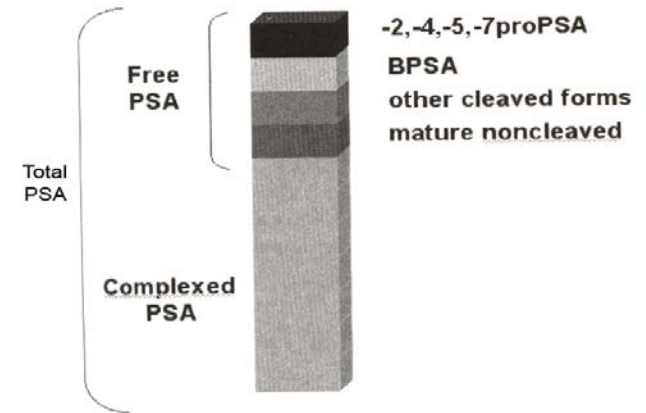
- ▶ PSA je glykoproteín, enzým typu serínových proteáz a vyskytuje sa v rôznych formách
- ▶ Produkujú ho epitelové bunky žliaz prostaty



a normálna prostata/ BPH

b narušená bariéra medzi lúmenom žliazok a kapilármi pri KP

Heterogeneity of Serum PSA



PSA & KP (II)

- ▶ Hladina PSA predstavuje kontinuálny parameter: čím vyššia hodnota, tým väčšia pravdepodobnosť KP
- ▶ ~ 25 % ♂ s $PSA \geq 4,0$ ng/ ml má KP
- ▶ Riziko KP je > 60 % u ♂ s $PSA > 10$ ng/ ml
- ▶ f/ t PSA: < 0,10 => KP u 56 % ♂; > 0,25 => KP len u 8 % (Ilic, 2007)
- ▶ Ďalšie možné príčiny elevácie PSA: BPH, prostatitis, IMC, trauma (perinea/ prostaty), nedávna ejakulácia, bicyklovanie,



Vekovo špecifické referenčné rozmedzie PSA

Vekové rozpätie (roky)	Medián PSA (ng/ ml)	Horná hranica PSA (ng/ ml)
40 – 49	0,7	2,5
50 – 59	0,9	3,5
60 – 69	1,3	4,5
70 – 79	1,8	6,5

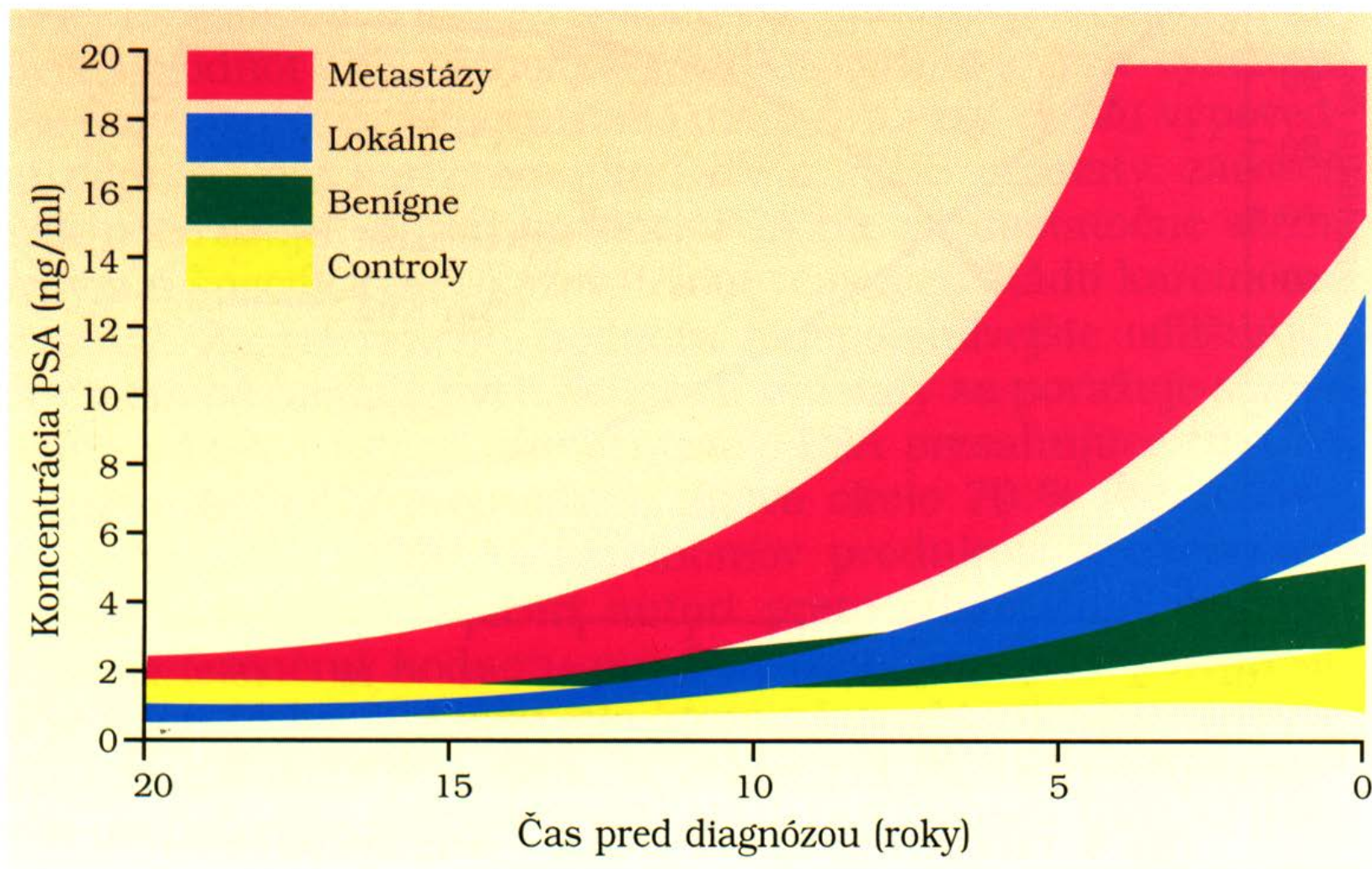
(Heidenreich, 2011)

Riziko KP pri nižších hodnotách PSA a normálnom DRV

Hodnota PSA (ng/ ml)	Riziko KP pri biopsii (%)
< 0,5	6,6
0,5 – 1,0	10,1
1,1 – 2,0	17,0
2,1 – 3,0	23,9
3,1 – 4,0	26,9

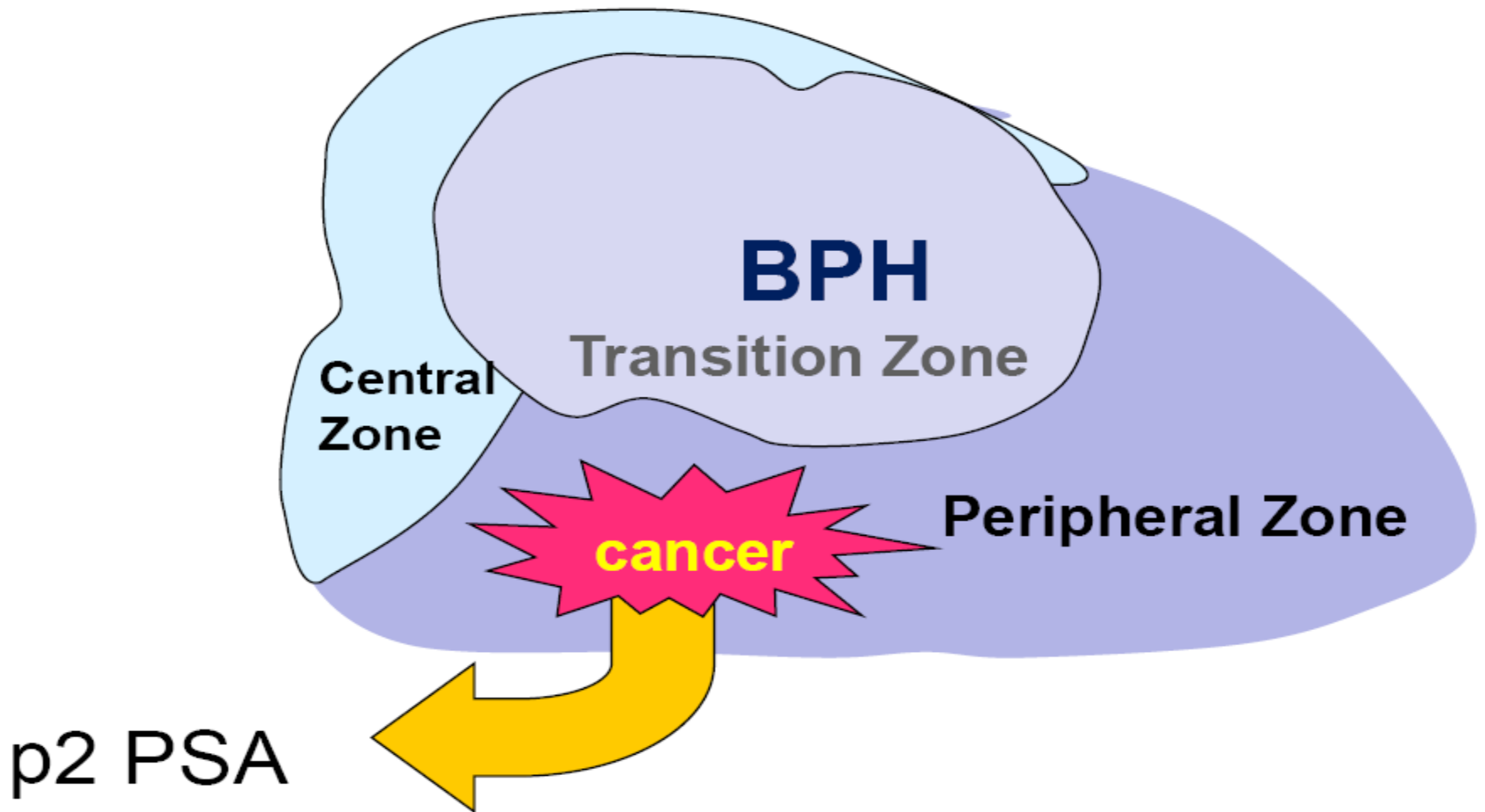
(Thompson, 2004)

PSA – velocita u mužov s ochoreniami prostaty



PSA-velocita (pri porovnateľne veľkých objemoch prostaty) rýchlejšie stúpa u pacientov s KP ako s BPH

proPSA (p2PSA) je primárna forma
tkaniva KP



Nový biomarker PCA3

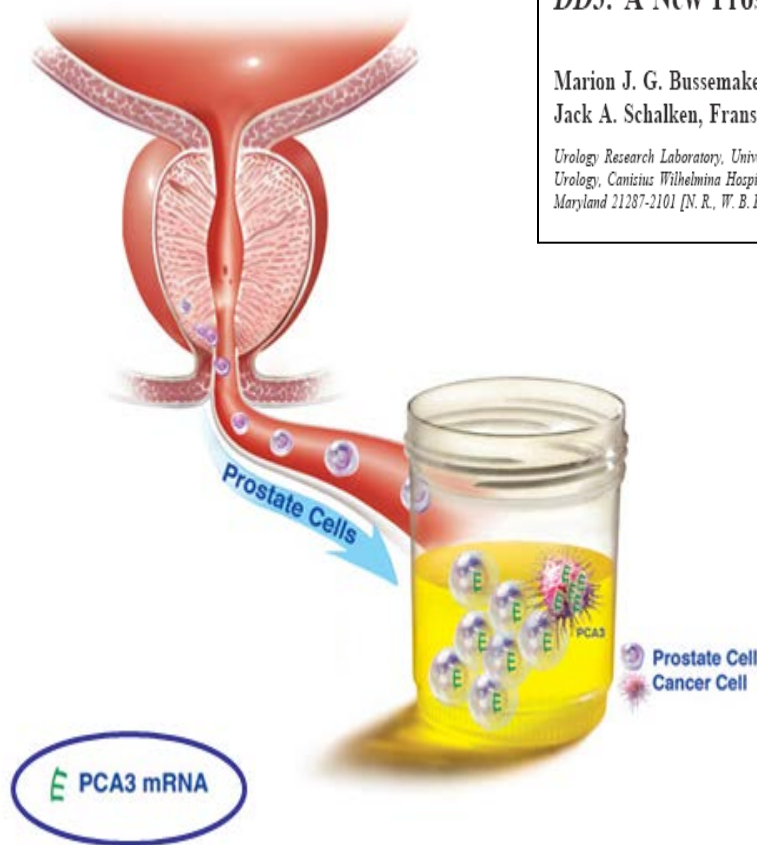
[CANCER RESEARCH 59, 5975-5979, December 1, 1999]

DD3: A New Prostate-specific Gene, Highly Overexpressed in Prostate Cancer¹

Marion J. G. Bussemakers,² Adrie van Bokhoven, Gerald W. Verhaegh, Frank P. Smit, Herbert F. M. Karthaus, Jack A. Schalken, Frans M. J. Debruyne, Ning Ru, and William B. Isaacs

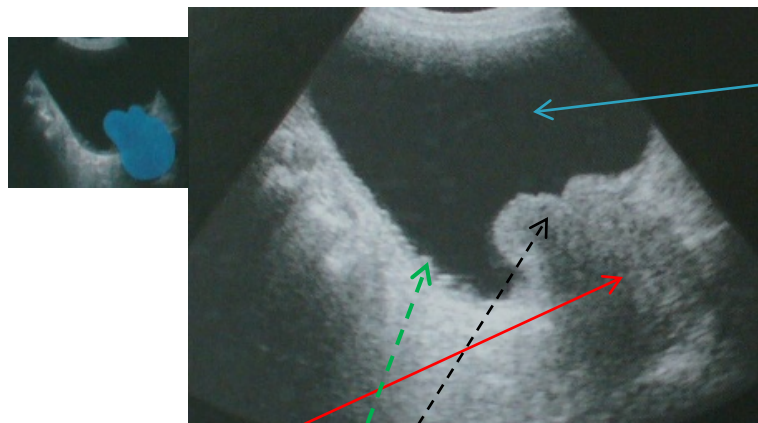
Urology Research Laboratory, University Hospital Nijmegen, 6500 HB Nijmegen, the Netherlands [M. J. G. B., A. v. B., G. W. V., F. P. S., J. A. S., F. M. J. D.]; Department of Urology, Canizius Wilhelmina Hospital, 6500 GS Nijmegen, the Netherlands [H. F. M. K.]; and James Buchanan Brady Urological Institute, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland 21287-2101 [N. R., W. B. I.]

- ◎ PCA3 mRNA je stanovený v moči po masáži prostaty
- ◎ zvýšený u pacientov s KP
- ◎ senzitivita 50 %; špecificita 76 %
- ◎ môže odlíšiť agresívne formy KP ?
- ◎ nezávislý od PSA, objemu prostaty
- ◎ kombinácia DRV, PSA a PCA3
- ◎ potrebné ďalšie štúdie



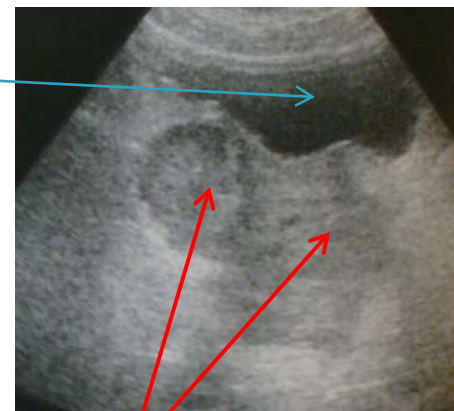
(Schalken, 2010; Heidenreich, 2011)

Niektoré nálezy pri transabdominálnej USG močového mechúra (I)

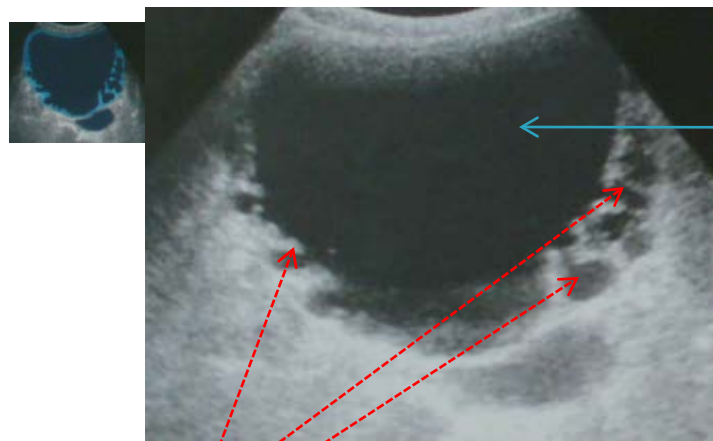


BPH so **zväčšeným** stredným lalokom
a s **mikrotrabekulizáciou** steny mechúra

Močový mechúr



Pokročilý KP



Pseudodivertikulóza steny moč. mechúra
ako následok chronickej BPO

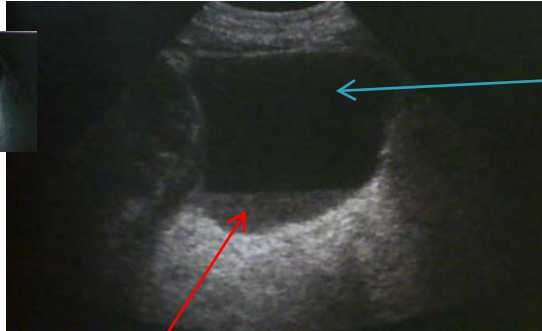
Močový mechúr



Nádory močového mechúra



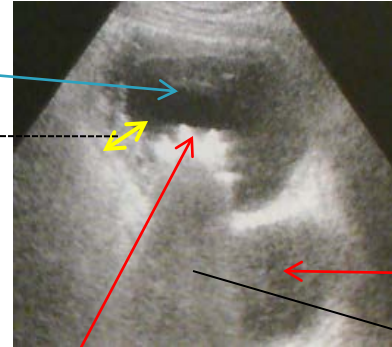
Niektoré nálezy pri transabdominálnej USG močového mechúra (II)



Dlhšie trvajúca masívna IMC:
detritus s typickou USG hladinou

Močový mechúr

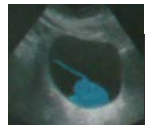
Hrubá stena
moč. mechúra



Divertikul
močového mechúra

Akustický tieň
za koncrementom

Kameň v močovom mechúre



Močový mechúr

Fibrínové
vlákno

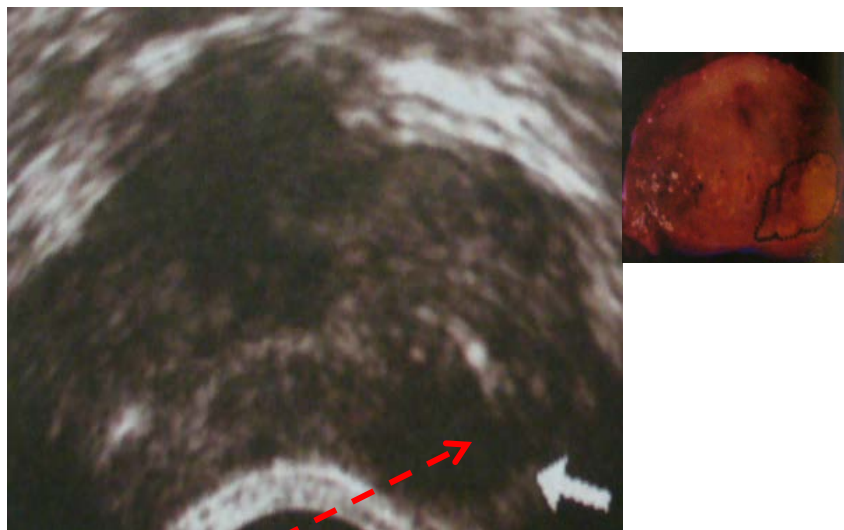
Koagulum v močovom mechúre
(po radiačnej cystitíde) - „*pohyblivé*“



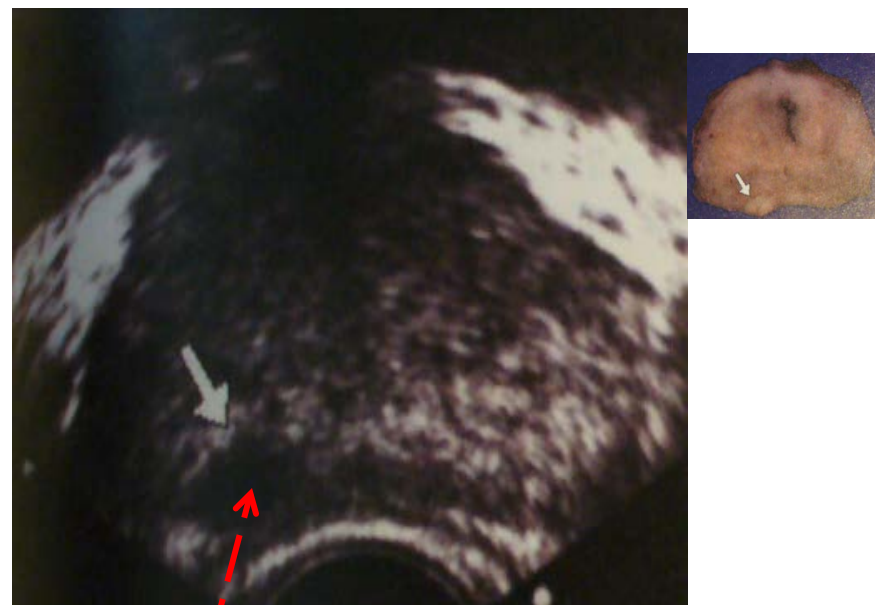
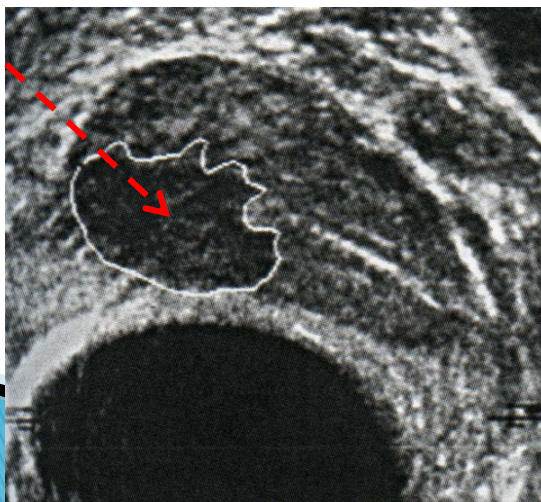
Vzduch v močovom mechúre (po cystoskopii)
(svetlý echoreflexný pás)



Niektoré nálezy pri transrektálnej USG prostaty



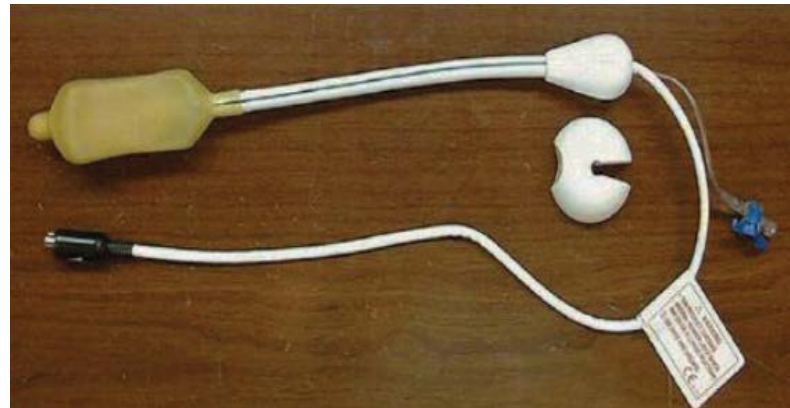
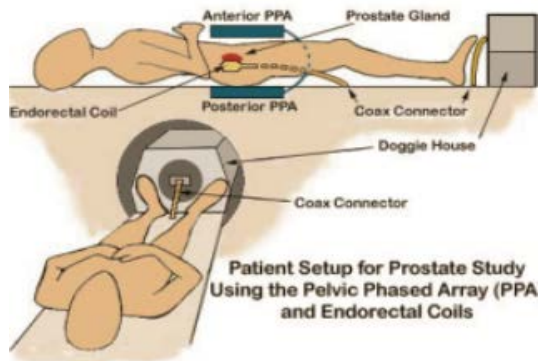
TRUS s **hypoechogénnou léziou KP**
(pT3a, GS 3+3=6)



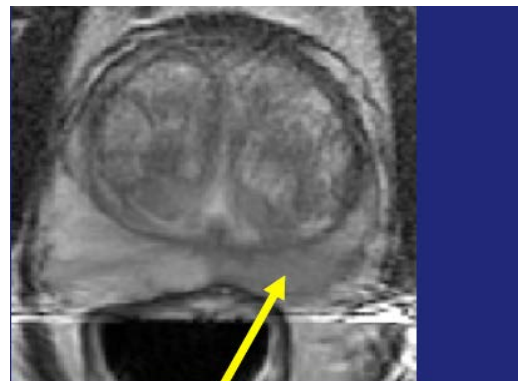
KP s hypoechogénnym TRUS obrazom
(u 72 r. muža, pT2, GS 7)

„Morfológická“ MRI v zobrazení prostaty

- Pri detekcii KP má signifikantne vyššiu senzitivitu (70 – 90 %), ale podobne nízku špecificitu (40 – 60 %) vs TRUS *(Lipczynski, 2010)*



Prostate cancer

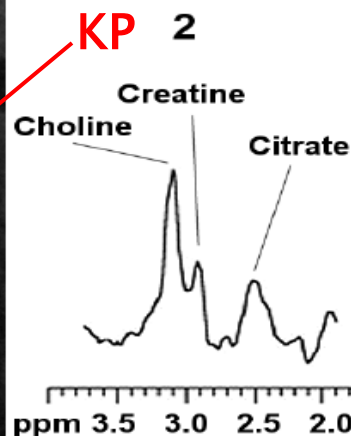
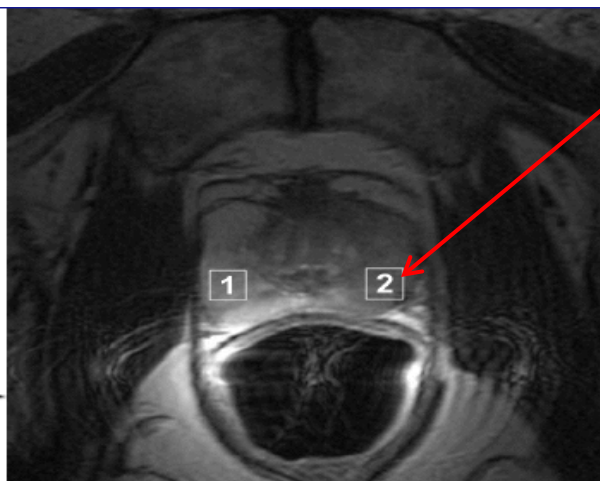
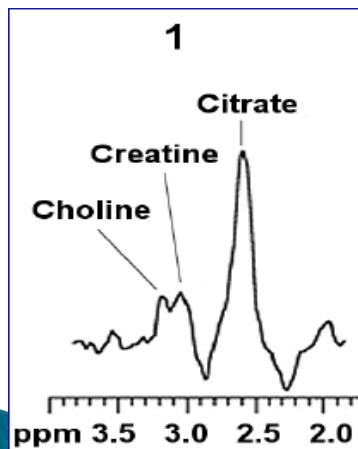
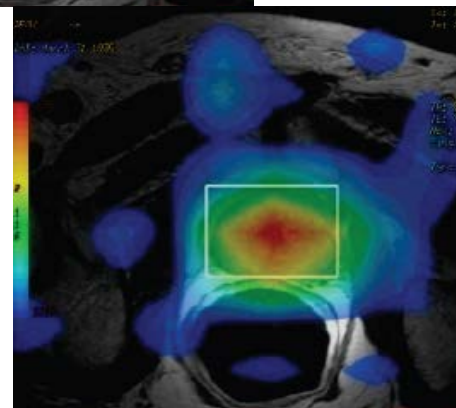
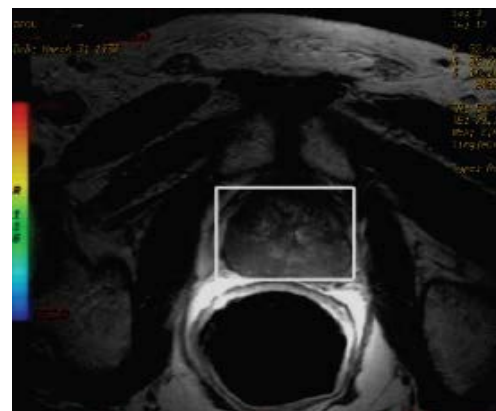
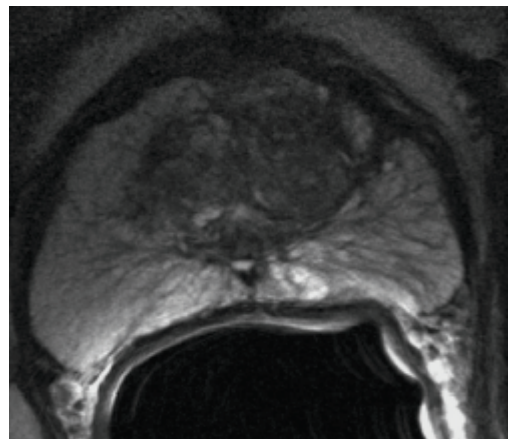
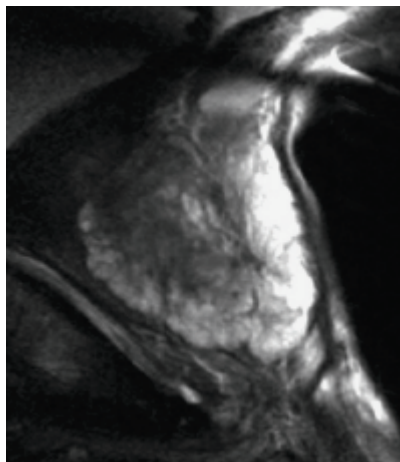


Prostate inflammation

MRI – magnetic resonance imaging;
TRUS – transrektálna ultrasonografia
prostaty; KP – karcinóm prostaty

MRI prostaty s protónovou spektroskopiou

poskytuje prídavné informácie o metabolických zmenách v prostatickom tkanive *(Lipczynski, 2010)*



In combined morphological and spectroscopic assessment the criteria for cancer is presence of an **area of low signal intensity within the peripheral zone on T2-weighted images** and ratio of metabolites **$(Cho+Cr)/Cit > 0.86$ in the lesion.**

KP – karcinóm prostaty;
MRI – magnetic resonance imaging

Smernice EAU pre diagnózu KP

(Heidenreich, 2011)

		GR
1	An abnormal DRE result or elevated serum PSA measurement could indicate PCa. The exact cut-off level of what is considered a normal PSA value has not been determined, but values of approximately <2–3 ng/ml are often used for younger men.	C
2	<u>The diagnosis of PCa depends on histopathologic (or cytologic) confirmation.</u> Biopsy and further staging investigations are only indicated if they affect the management of the patient.	<u>B</u> C
3	<u>TRUS-guided systemic biopsy is the recommended method in most cases of suspected PCa. A minimum of 10 systemic laterally directed cores are recommended, with perhaps more cores in prostates with a volume >40 ml.</u> Transition zone biopsies are not recommended in the first set of biopsies due to low detection rates. <u>One set of repeat biopsies is warranted in cases with persistent indication (abnormal DRE, elevated PSA, or histopathologic findings suggestive of malignancy at the initial biopsy) for prostate biopsy.</u> Overall recommendations for further (three or more) sets of biopsies cannot be made; the decision must be made based on an individual patient.	<u>B</u> C <u>B</u> C
4	<u>Transrectal periprostatic injection with a local anaesthetic can be offered to patients as effective analgesia when undergoing prostate biopsies.</u>	<u>A</u>
DRE = digital rectal examination; GR = grade of recommendation; PCa = prostate cancer; PSA = prostate-specific antigen; TRUS = transrectal ultrasound.		

Smernice EAU pre stanovenie štádia KP

(Heidenreich, 2011)

GR		
1	Local staging (T staging) of PCa is based on findings from DRE and possibly MRI. Further information is provided by the number and sites of positive prostate biopsies, the tumour grade, and the level of serum PSA. Despite its high specificity in the evaluation of ECE and SVI, TRUS is limited by poor contrast resolution, resulting in low sensitivity and the tendency to understage PCa. Even with the advent of colour and power Doppler to assist in identifying tumour vascularity, the accuracy of TRUS in local staging remains inadequate. In comparison with DRE, TRUS, and CT, MRI demonstrates higher accuracy for the assessment of uni- or bilobar disease (T2), ECE and SVI (T3), as well as the invasion of adjacent structures (T4). However, the literature shows a wide range in the accuracy of T staging by MRI, from 50% to 92%. The addition of DCE-MRI can be helpful in equivocal cases. The addition of MRSI to MRI also increases accuracy and decreases interobserver variability in the evaluation of ECE [33,34].	C
2	Lymph node status (N staging) is only important when potentially curative treatment is planned. Patients with stage T2 or less, PSA < 10 ng/ml, a Gleason score ≤6, and <50% positive biopsy cores have <10% likelihood of having node metastases and can be spared nodal evaluation. <u>Given the significant limitations of preoperative imaging in the detection of small metastases (<5 mm), pelvic lymph node dissection remains the only reliable staging method in clinically localised PCa.</u> Currently, it seems that only methods of histologic detection of lymph node metastases with high sensitivity, such as sentinel lymph node dissection or extended pelvic lymph node dissection, are suitable for lymph node staging in PCa.	B C
3	<u>Skeletal metastasis (M staging) is best assessed by bone scan. This may not be indicated in asymptomatic patients if the serum PSA level is <20 ng/ml in the presence of well-differentiated or moderately differentiated tumours.</u> In equivocal cases, 18F-fluorodeoxyglucose-PET or PET/CT could be of value, especially to differentiate active metastases and healing bones.	B C

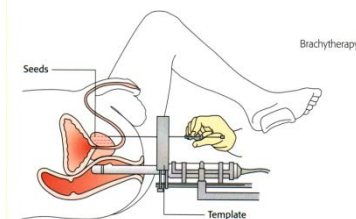
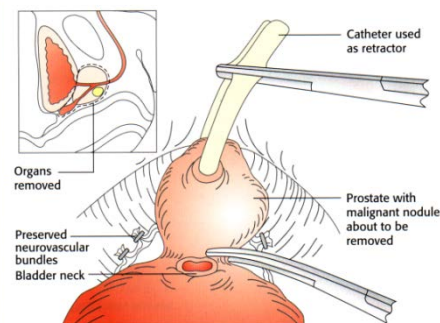
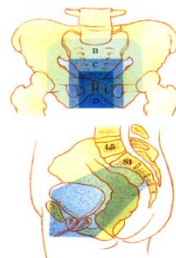
CT = computed tomography; DCE-MRI = dynamic contrast-enhanced MRI; DRE = digital rectal examination; ECE = extracapsular extension; GR = grade of recommendation; MRI = magnetic resonance imaging; MRSI = magnetic resonance spectroscopic imaging; PCa = prostate cancer; PET = positron emission tomography; PSA = prostate-specific antigen; SVI = seminal vesicle invasion; TRUS = transrectal ultrasound.

Možnosti liečby lokalizovaného KP

(odporúčania EUA/ AUA)

- ▶ **Bdelé čakanie (WW) / aktívny dohľad (AS)**
- ▶ **Radikálna prostatektómia (RAPE)**
 - retropubická
 - perineálna
 - laparoskopická
 - robotická
- ▶ **Radiačná terapia (RT)**
 - **externá** (konvenčná, HDR, IMRT, 3D konformálna /priestorová/, +/- neoadjuvantná/ adjuvantná HT)
 - **brachyterapia** (+/- EBRT, +/- neoadjuvantná/ adjuvantná HT)
- ▶ **Experimentálna lokálna („fokálna“) terapia**
 - HIFU, kryoterapia, kibernetický nôž („cyberknife“), ...

Schematické
zobrazenie rôznych
rozsahov odstránených
pohl.
D - pole odstránené na
prostatu
C - pole odstránené aj na
semenných vajíčkoch
B - pole odstránené aj na
lymfatických uzlinách



(Djavan, 2011; Heidenreich, 2011)



Radikálna prostatektómia (RAPE) & KP

► Indikácie:

- *histologický dôkaz KP*
- *klinicky lokalizovaný KP (T1-2)*
- *očakávaná doba prežitia > 10 r.*
- *bez kontraindikácií pre OP*
- *bez signifikantnej sprievodnej chorobnosti (komorbidity)*

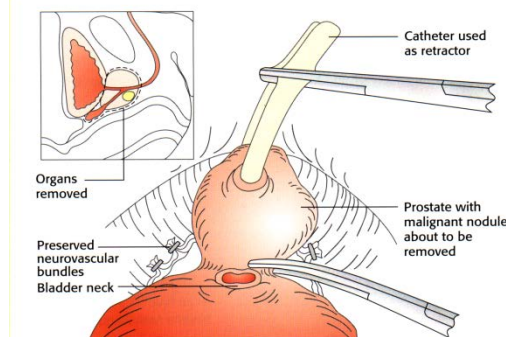
► 10 r. prežívanie pre mužov s lokalizovaným KP po RAPE: 98 % (pri GS 2 – 4); 91 % (pri GS 5 – 7); 76 % (pri GS 8 – 10)

► Potreba a rozsah panvovej LA je kontroverzný

► Najčastejšie vedľajšie účinky:

- *trvalá UI (< 2 – 3 %)*
- *ED (> 50 %)*

závisí od veku/ lepší sa odstupom času od OP a môže byť minimalizovaná „nervy šetriacim“ prístupom



Complication	Incidence (%)
• Peri-operative death	0.0-2.1
• Major bleeding	1.0-11.5
• Rectal injury	0.0-5.4
• Deep venous thrombosis	0.0-8.3
• Pulmonary embolism	0.8-7.7
• Lymphocele	1.0-3.0
• Urine leak, fistula	0.3-15.4
• Slight stress incontinence	4.0-50.0
• Severe stress incontinence	0.0-15.4
• Impotence	29.0-100.0
• Bladder neck obstruction	0.5-14.6
• Ureteral obstruction	0.0-0.7
• Urethral stricture	2.0-9.0

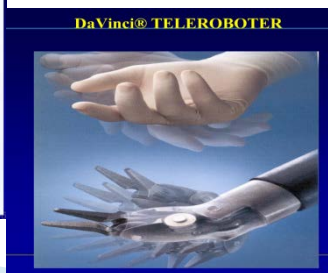
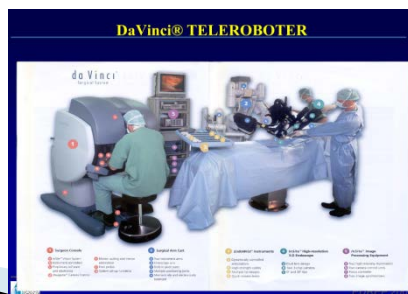
(Heidenreich, 2011)

Robotická & laparoskopická & otvorená RAPE

- ▶ Metaanalýza literatúry z r. 1982 – 2007
- ▶ 19 štúdií (3893 pacientov)
- ▶ Žiadny rozdiel:
 - v onkologických/ funkčných výsledkoch
 - vo výskyte pozitívnych chirurgických okrajov
 - v stave kontinencie
- ▶ Erektilná funkcia: minimálne lepšia po „otvorenej“ / robotickej než laparoskopickej RAPE
- ▶ Menšia strata krvi po laparoskopickej/ robotickej než „otvorenej“ RAPE



(Frotta, 2008)



Trendy liečby lokalizovaného KP

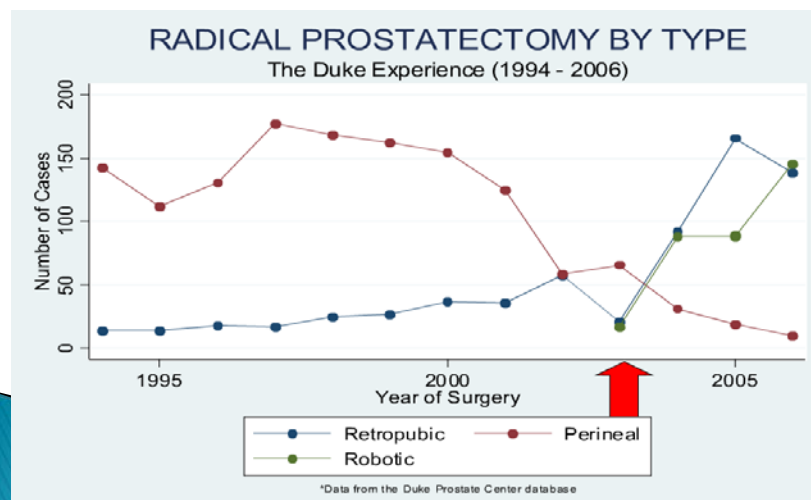
USA: 

Liečba	1990	2005
Chirurgia	65 %	33 %
EBRT	30 %	31 %
BT	5 %	36 %

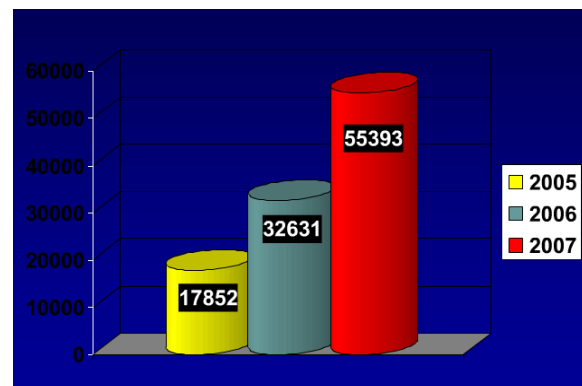
EU: 

Liečba	1990	2005
Chirurgia	71 %	59 %
EBRT	24 %	28 %
BT	5 %	13 %

(Lange, 2005)



Robotická RAPE v USA:



(Li-Ming Su, 2009)

Liečebné možnosti pre lokalizovaný KP

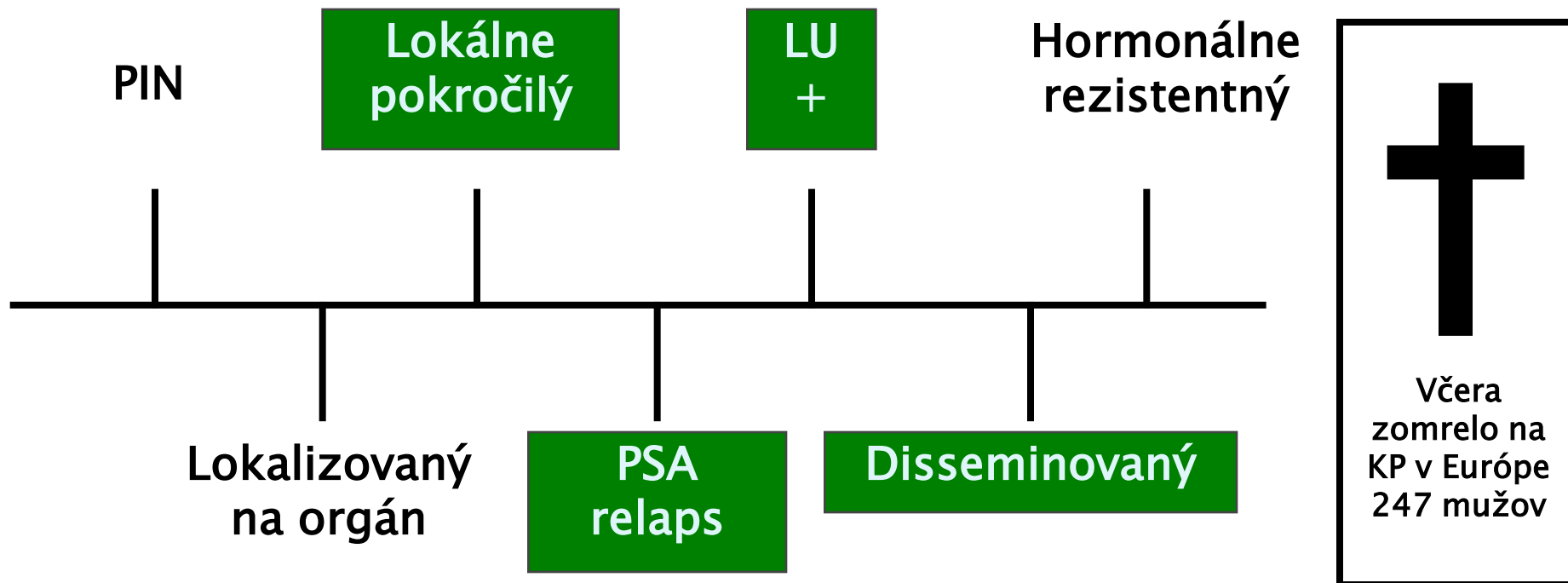
(Kirby, Patel, 2010)

LIEČBA	LOKALIZOVANÝ riziko recidívy			LOKÁLNE POKROČILÝ
	nízke	stredné	vysoké	
RAPE	✓	✓	✓	multimodálna terapia
EBRT	✓	✓		
EBRT + ADT		✓	✓	✓
BT (nízкодávková)	✓			
AS	✓			
WW	✓	✓	✓	✓
HDR BT + EBRT			✓	✓
HT			✓	✓
HIFU*	✓			
Kryoterapia*	✓			

* (zatiaľ) experimentálne spôsoby liečby

ADT – androgénna deprivačná terapia; RAPE – radikálna prostatektómia; EBRT – external beam radiotherapy; HIFU – high intensity focused ultrasound; BT – brachyterapia; AS – active surveillance; WW – watchful waiting; HDR – high dose rate; HT – hormonálna terapia; KP – karcinóm prostaty

Prirodzený priebeh KP



Ciele liečby?
Kto by mal byť liečený?
Aký typ HT?
Časovanie HT?

*KP s $PSA > 20ng/ml$, $GS > 7$ & s dôkazom T3
- nie je považovaný za kurabilný*

Androgénna deprivácia pre pokročilý KP

► Androgény sú potrebné pre rast KP

► *androgény stimulujú rast, funkciu a proliferáciu prostatických buniek*

► Deprivácia (odstránenie) androgénov

= **potlačenie tvorby androgénov**, alebo **zabránenie ich účinku na bunky prostaty** => bunková smrť

► **Všetky formy hormonálnej terapie sú paliatívne**

- *na určitý čas zastavia progresiu KP*
- *prechodná remisia je individuálne časovo rozdielna*
- *nepredlžujú (?) podstatne život pacientov s pokročilým KP*
- *podstatne zlepšujú (?) kvalitu života*
- *majú aj vedľajšie účinky*

Castration: standard therapy



Charles HUGGINS
1901 – 1955
Winner of
1966 Nobel Prize

Studies in prostate cancer :

I. The effect of estrogens and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate

Cancer Res., 1941

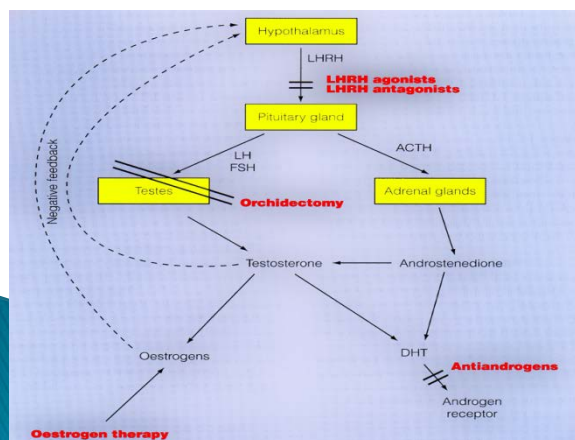
II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland

Arch. Surg., 1941

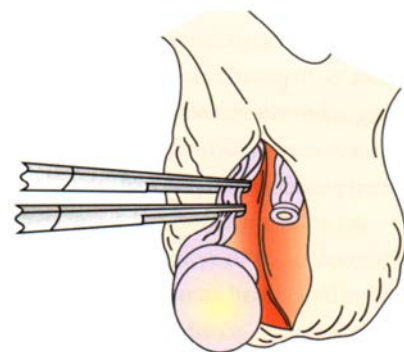
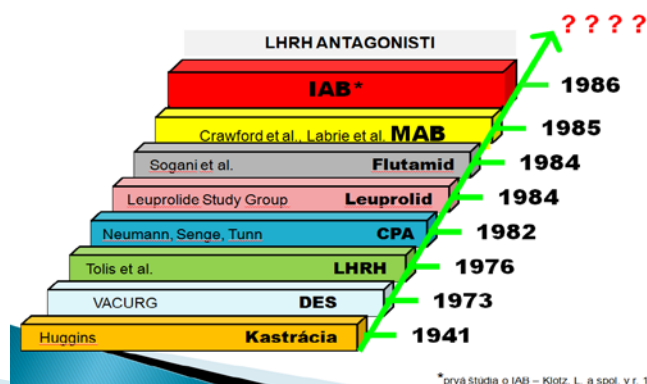
Typy androgénnej deprivácie pri KP

Androgénna deprivácia môže byť dosiahnutá:

- ▶ Supresiou sekrécie testikulárnych androgénov **chirurgickou**, *alebo* **medikamentóznou kastráciou**
- ▶ Inhibíciou účinku cirkulujúcich androgénov na úrovni ich receptorov v prostatických bunkách s využitím **antiandrogénov** (tzv. „competing compounds“)
- ▶ Existujú aj **kombinácie postupov** (MAB, IAB, ...)



Vývoj androgénovej deprivácie (ADT) pri KP



*prvá štúdia o IAB – Klotz, L. a spol. v r. 1986

Kastračná hladina testosterónu pri ADT

- ▶ Chirurgická kastrácia (orchiektómia) je „zlatým štandardom“ pre ADT
- ▶ Štandardná kastračná hladina T < 50 ng/ dl (ale: bola definovaná pred 40 rokmi)
- ▶ V súčasnosti chemoluminiscenčné metódy stanovenia hladiny T => kastračná hladina T = 15 ng/ ml

Konsenzus : kastračná hladina T v sére: < 20 ng/ ml

(Heidenreich a kol. , EAU 2011)

Indikácie & kontraindikácie ADT

(Heidenreich a kol. , EAU 2011)



Hormonal therapy Indications for castration	Benefits	LE
M1 symptomatic	To palliate symptoms and to reduce the risk for potentially catastrophic sequelae of advanced disease (spinal cord compression, pathological fractures, ureteral obstruction, extraskeletal metastasis)	1
	Even without a controlled randomised trial, this is the standard of care and must be applied and considered as level 1 evidence	1
M1 asymptomatic	Immediate castration to defer progression to a symptomatic stage and prevent serious disease progression-related complications (115)	1b
	An active clinical surveillance protocol might be an acceptable option in clearly informed patients if survival is the main objective	3
N+	Immediate castration to prolong PFS and even OS (116)	1b
	Might be questioned in single micrometastasis after extended lymph node dissection and radical prostatectomy (125)	3
Locally advanced M0	Immediate castration to improve cancer-free survival	1b
• Locally advanced disease treated with radiotherapy	High-risk d'Amico: combined and prolonged ADT	1
	Intermediate-risk d'Amico	1b
	- If low dose (< 75 Gy) radiotherapy: 6 months of ADT	
	- If high dose (> 75 Gy) radiotherapy: ADT questionable	2
• Locally advanced asymptomatic unfit for local definitive treatment	Limited OS improvement not related to a CSS benefit (120)	1
Anti-androgens		
Short-term administration	To reduce the risk of the 'flare-up' phenomenon in patients with advanced metastatic disease who are to receive an LHRH agonist (126,127)	1b
Non-steroidal anti-androgen monotherapy	Primary monotherapy as an alternative to castration in patients with locally advanced PCa (T3-4, any N, or any T)	2
	No place in localised disease as a single-treatment modality	
	Combined with radiotherapy: no clear recommendation is possible at the present time	
	Combined with radical prostatectomy: no place so far in an adjuvant setting	

Terapia

Bilaterálna OE

Estrogény

LHRH agonisti

Antiandrogény

Kontraindikácie

Psychická neochota podstúpiť chirurgickú kastráciu

Známe kardiovaskulárne ochorenie

Pacienti s metastatickou chorobou vo vysokom riziku vzniku klinického „flare-up“ fenoménu

Lokalizovaný KP ako primárna terapia

ADT – androgénna deprivácia; M1 – vzdialené metastázy prítomné; N+ pozitívne lymfatické uzliny; M0 – vzdialené metastázy neprítomné; OS – overall survival; PFS – progression – free survival; CSS – cancer specific survival; T – primárny tumor; T3 – tumor prerastá cez prostatickú kapsulu; T4 – tumor je fixovaný alebo prerastá do okolitých orgánov (semenné mechúrik, vonkajší zvierač, rektum, m. levator a/ alebo stenu panvy; LHRH – luteinising hormone releasing hormone; KP – karcinóm prostaty; N – regionálne lymfatické uzliny; LE – level of evidence : od 1 (najvyššia) do 4 (najnižšia)

Vedľajšie účinky androgénnej depriváčnej liečby pre KP

► Včasné:

začervenanie, strata libida/ potencie, celková slabosť a únava,...

► Neskoré:

kostná demineralizácia, KVCH, DM anémia, obezita, poruchy lipidového metabolizmu, zmeny nálady, svalová slabosť,...

- Sú rozdiely (vo vedľajších účinkoch a vplyve na QoL) medzi jednotlivými formami HT pre KP

METABOLICKÝ SYNDRÓM

Vedľajšie účinky ADT

Viditeľné		<u>Ne</u> viditeľné	
Najčastejšie	„Čo možno vidieť“	„Čo <u>ne</u> možno vidieť“	„Čo možno cítiť“
• Strata libida • Erektálna dysfunkcia • Návaly tepla („hot flushes“)	• Zvyšovanie hmotnosti • Gynekomastia • Úbytok (strata) svalovej hmoty/ sily • Zmenšenie: penisu/ semenníkov • Zmeny ochlpenia (vlasov)	• Úbytok BMD • Anémia • Hypertenzia, diabetes mellitus, zmeny v profile lipidov • Metabolický syndróm*	• Únava • Nedostatok energie • Nedostatok iniciatívy • Depresia • Emocionálna úzkosť • Zmeny kognitívnych funkcií

(Morote, 2011)

* MS = spojenie nezávislých kardiovaskulárnych rizikových faktorov, často aj spolu s inzulínovou rezistenciou:

(> obvod pásu > 102 cm; triglyceridy v sére > 1,7 mmol/l; TK > 130/ 80 mm Hg; HDL cholesterol < 1 mmol/ l; glykémia > 6,1 mmol/ l)

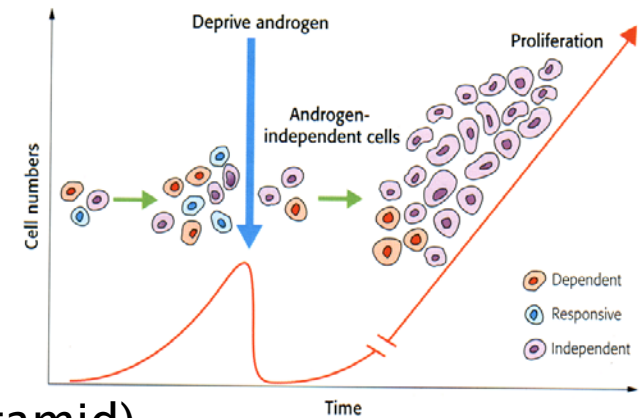
Prevalencia MS je vyššia v priebehu ADT vs takto neliečení muži

(Braga, 2008)

KP rezistentný na hormonálnu liečbu (HRKP)

► Definícia:

- kastračná hladina T v sére
- tri po sebe zaznamenané zvýšenia hladiny PSA s intervalom 7 dní, vedúce ku dvom 50 % zvýšeniam nad nadir*
- vysadenie antiandrogénov po dobu aspoň 4 týždňov (flutamid) a aspoň 6 týždňov (bicalutamid)
- progresia PSA napriek hormonálnym manipuláciám
- progresia lézií do skeletu: progresia alebo prítomnosť ≥ 2 lézií na kostnom skene, alebo v mäkkých tkanivách s využitím hodnotenia „Response Evaluation Criteria in Solid Tumours“ a $LU > 2$ cm



► Liečebné možnosti:

– antiandrogénna manipulácia; inhibítory syntézy nadobličkových androgénov; estrogény; cytotoxická chemoterapia; rádioterapia; bisfosfonáty; experimentálne lieky v rámci RCTs; ...

(Kirby, 2009; Heidenreich 2011)

Liečebné možnosti pri HRKP

(Heidenreich, 2011)

*

PSA↓ > 50%

Metastatický KP

Priemerné trvanie odpovede

100%

LHRH analógy

orchiektómia

MAB alebo AA

36 - 48 mes

60 - 80%

Pridanie AA

Pridanie AA
alebo
LHRH analógu

Pridanie LHRH
analógu

6 - 8 mes

25 - 40%

Substitúcia flutamidu bicalutamidom (↑dávky)

4 - 6 mes

30 - 40%

Vysadenie AA

5 - 6 mes

40 - 60%

Sekundárna hormonálna manipulácia
(inhibítory nadobličky, nízke dávky DES, steroidy)

6 - 15 mes

50 - 70%

Nehormonálna liečba (chemoterapia)

12 - 29 mes

??

Iná (experimentálna) liečba

??

Súhrn smerníc EAU primárnej liečby KP

(Heidenreich a kol. , 2011)

Stage	Treatment	Comment	GR
T1a	Watchful waiting	Standard treatment for Gleason score ≤ 6 and 7 adenocarcinomas and < 10-year life expectancy.	B
	Active surveillance	In patients with > 10-year life expectancy, re-staging with TRUS and biopsy is recommended.	B
	Radical prostatectomy	Optional in younger patients with a long life expectancy, especially for Gleason score ≥ 7 adenocarcinomas	B
	Radiotherapy	Optional in younger patients with a long life expectancy, in particular in poorly differentiated tumours. Higher complication risks after TURP, especially with interstitial radiation.	B
	Hormonal	Not an option.	A
	Combination	Not an option.	C
T1b-T2b	Active surveillance	Treatment option in patients with cT1c-cT2a, PSA < 10 ng/mL, biopsy Gleason score ≤ 6 , ≤ 2 biopsies positive, $\leq 50\%$ cancer involvement of each biopsy.	B
		Patients with a life expectancy < 10 years.	
		Patients with a life expectancy > 10 years once they are informed about the lack of survival data beyond 10 years.	
		Patients who do not accept treatment-related complications.	
T1a-T2c	Radical prostatectomy	Standard treatment for patients with a life expectancy > 10 years who accept treatment-related complications.	A
	Radiotherapy	Patients with a life expectancy > 10 years who accept treatment-related complications.	B
		Patients with contraindications for surgery.	
		Unfit patients with 5-10 years of life expectancy and poorly differentiated tumours (combination therapy is recommended; see below).	
	Brachytherapy	Low-dose rate brachytherapy can be considered for low risk PCa patients with a prostate volume ≤ 50 mL and an IPSS ≤ 12 .	B
	Hormonal	Symptomatic patients, who need palliation of symptoms, unfit for curative treatment.	C
		Anti-androgens are associated with a poorer outcome compared to 'active surveillance' and are not recommended.	A
	Combination	For high-risk patients, neoadjuvant hormonal treatment and concomitant hormonal therapy plus radiotherapy results in increased overall survival.	A

T3- T4	Watchful waiting	Option in asymptomatic patients with T3, well-differentiated and moderately-differentiated tumours, and a life expectancy < 10 years who are unfit for local treatment.	C
	Radical prostatectomy	Optional for selected patients with T3a, PSA < 20 ng/mL, biopsy Gleason score ≤ 8 and a life expectancy > 10 years.	C
		Patients have to be informed that RP is associated with an increased risk of positive surgical margins, unfavourable histology and positive lymph nodes and that, therefore, adjuvant or salvage therapy such as radiation therapy or androgen deprivation might be indicated.	
	Radiotherapy	T3 with > 5-10 years of life expectancy. Dose escalation of > 74 Gy seems to be of benefit. A combination with hormonal therapy can be recommended (see below).	A
	Hormonal	Symptomatic patients, extensive T3-T4, high PSA level (> 25-50 ng/mL), PSA- Doubling Time (DT) < 1 year.	A
		Patient-driven, unfit patients.	
	Combination	Hormone monotherapy is not an option for patients who are fit enough for radiotherapy.	
		Overall survival is improved by concomitant and adjuvant hormonal therapy (3 years) combined with external beam radiation.	A
		NHT plus radical prostatectomy: no indication.	B

N+, M0	Watchful waiting	Asymptomatic patients. Patient-driven (PSA < 20-50 ng/mL), PSA DT > 12 months. Requires very close follow-up.	B
	Radical prostatectomy	Optional for selected patients with a life expectancy of > 10 years as part of a multimodal treatment approach.	C
	Radiotherapy	Optional in selected patients with a life expectancy of > 10 years, combination therapy with adjuvant androgen deprivation for 3 years is mandatory.	C
	Hormonal	Standard adjuvant therapy in more than 1 positive node to radiation therapy or radical prostatectomy as primary local therapy. Hormonal therapy should only be used as monotherapy in patients who are unfit for any type of local therapy.	A
	Combination	No standard option.	
		Patient-driven.	B
M+	Watchful waiting	No standard option. May have worse survival/more complications than with immediate hormonal therapy. Requires very close follow-up.	B
	Radical prostatectomy	Not an option.	C
	Radiotherapy	Not an option for curative intent; therapeutic option in combination with androgen deprivation for treatment of local cancer-derived symptoms.	C
	Hormonal	Standard option. Mandatory in symptomatic patients.	A

DT = doubling time; NHT = neoadjuvant hormonal treatment; IPSS = International Prostatic Symptom Score; PSA = prostate specific antigen; TRUS = transrectal ultrasound; TURP = transurethral resection of the prostate.

Skríning KP ^(I)

- ▶ PLCO (USA: 76 693 ♂: DRV, PSA/ 1 x ročne) => ??? (Andriole, 2009)
- ▶ ERSPC (Európa: 162 243 ♂: 55 – 69 r., DRV, PSA/ 1 x za 4 r.):
 - **skríning PSA ↓ riziko úmrtia na KP o 20 %**
 - ale je spojený s ↑ rizikom indikácie zbytočnej liečby
 - **prospech bude viditeľný až po 10 – 15 r. sledovania**
(41 % ↓ výskytu metastáz v skríningovom rameni) (Schröder, 2009)
- ▶ **1. meranie PSA sa odporúča v 40. roku života:**
 - u ♂ s východnou hodnotou PSA < 1 ng/ ml => interval kontroly PSA 8 r. (Schröder, 2009; van Leeuwen, 2010; Börgeman, 2010)
 - u ♂ > 75 r. s východnou hodnotou PSA ≤ 3 ng/ ml
=> nie je ďalšie vyšetrenie PSA nutné (vzhľadom na veľmi nízke riziko úmrtia na KP) (Carter, 2008; Heidenreich, 2011)

1
b

B

Skríning KP (II)

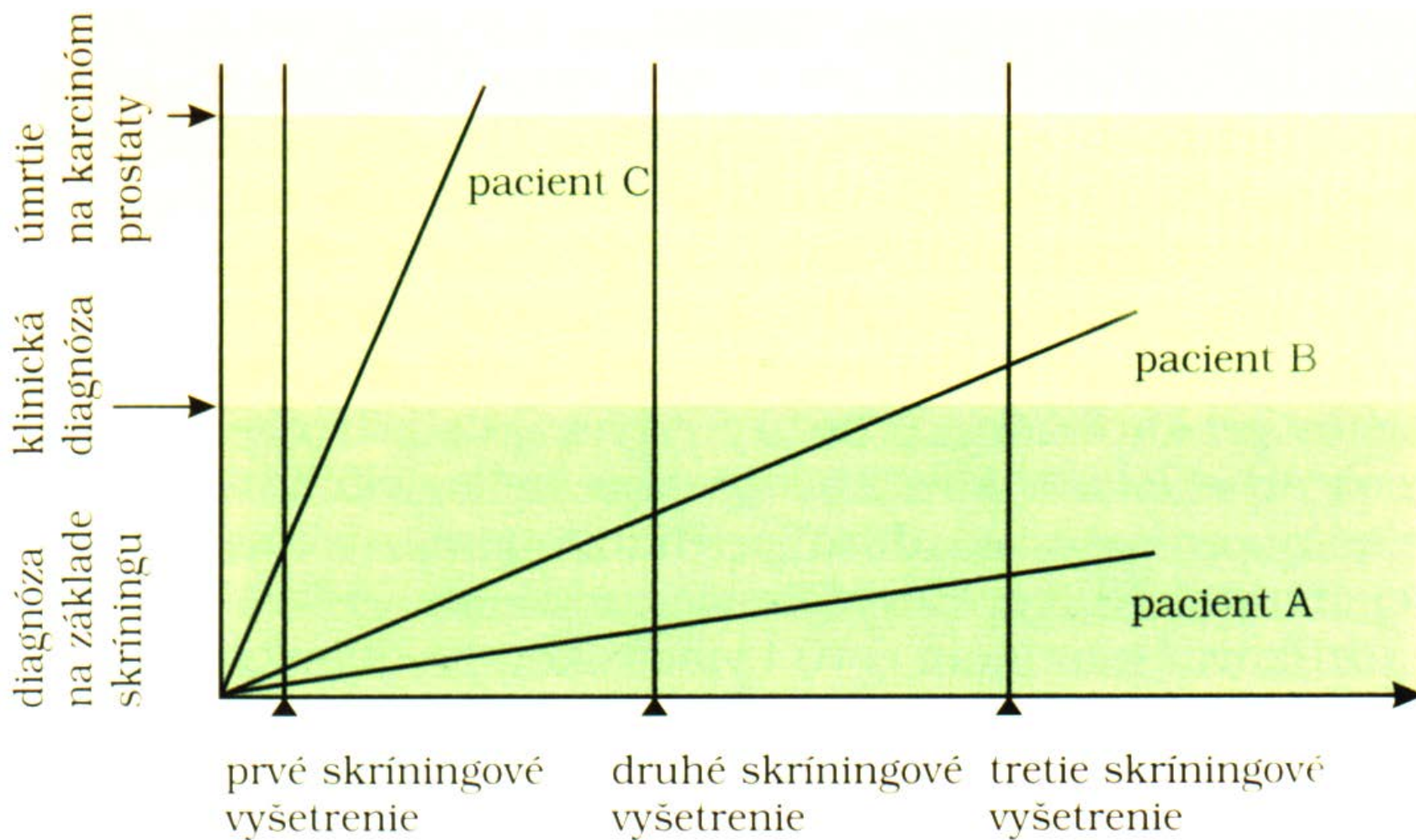
- ▶ V súčasnej dobe neexistujú žiadne dôkazy, ktoré by podporovali začatie masového skríningového programu pre včasné zistenie KP v celkovej populácii

(Ilic et al. : Cochrane systematic review, 2007)

- ▶ Stále zostávajú nezodpovedané mnohé otázky:
 - v akom veku začať skríning ?
 - v akom časovom intervale opakovať PSA a DRV ?
 -

(Heidenreich, 2011)

Periodický skríning KP & rozdielna biologická aktivita KP



Skríning nie je užitočný pre pacientov: A (s incidentálnym KP) a C (s vysoko agresívnym KP)
Skríning je užitočný pre pacientov B s KP v kurabilnom štádiu

Chemoprevencia KP

- ▶ Látky (lieky) používané na chemoprevenciu:
 - inhibítory 5 alfa reductázy
 - selén
 - zinok
 - vitamín D
 - vitamín E (tokoferol)
 - izoflavonoidy (sója , vlákniny , zelený čaj , ...)
 - lykopény (karotenoidy , ovocie , paradajky , ...)
 - cox-2 inhibítory
 -

Dlhodobé, randomizované, prospektívne štúdie fázy III pre chemoprevenciu KP: PCPT, SELECT, REDUCE

Čo je (môže byť) nové v medikamentóznej liečbe najmä pokročilého KP ?

(de Bono, 2011)

- ▶ Monoterapia antiandrogénmi (AA) predstavuje jednu z možností HT *u selektívnej skupiny pacientov*
- ▶ Podstatne viac sa zdôrazňuje význam úplného potlačenia vplyvu androgénov na nádorové bunky prostaty => možno očakávať **zrevidovanie postoja k MAB**
- ▶ **Nové, oveľa účinnejšie lieky:**
 - **antiandrogény** (*MDV3100, ...*)
 - **blokáto**ry periférnej a nadobličkovej androgénovej biosyntézy (*abirateron, ortorenol, ...*)
- ▶ Nové nehormonálne liečebné možnosti
 - vakcína sipuleucel T
 - chemoterapia cabazitaxelom (= taxánový derivát v II. línii po zlyhaní docetaxelu)
 - kyselina zoledrónová, denosumab (pri postihnutí skeletu metastázami)

Z Á V E R Y ^(I)

- ▶ KP sa v blízkej budúcnosti zrejme stane **najčastejšou príčinou úmrtia na rakovinu u mužov**
- ▶ **Vek** je najzávažnejší rizikový faktor vzniku KP, ale rodinná anamnéza, rasa, „západný“ štýl stravovania a obezita môžu tiež zohrávať určitú úlohu
- ▶ KP sa dnes diagnostikuje najmä na základe **zvýšených hodnôt sérového PSA**
- ▶ Ale: masový skríning asymptomatických mužov je kontroverzný
- ▶ TRUS biopsie sú potrebné na potvrdenie dg KP

Z Á V E R Y ^(II)

- ▶ Pokročilejšie ochorenie (KP) sa môže prejavíť príznakmi obštrukcie krčka močového mechúra
- ▶ Kostné metastázy môžu byť príčinou kostnej bolesti alebo patologických fraktúr
- ▶ **RAPE je bezpečná a efektívna terapia u mužov s lokálnym** (+ lokálne pokročilým /?/) KP a poskytuje **výborné onkologické + funkčné výsledky**
- ▶ **ADT je povinná u symptomatických pacientov s KP s prítomnými vzdialenými metastázami** a tiež u symptomatických mužov s rozsiahlym T3–4 KP s vysokými (> 25 – 50 ng/ ml) hladinami PSA a s krátkym PSADT (< 12 mesiacov)



**Ďakujem
za
pozornosť**

**Spolupráca s praktickým lekárom a s dobre informovaným
pacientom je nutnosťou !**

marencak@ehs.sk