

LÉČBA LOKALIZOVANÉHO A LOKÁLNĚ POKROČILÉHO KARCINOMU PROSTATY Z POHLEDU UROLOGA A RADIAČNÍHO ONKOLOGA

TREATMENT OF LOCALIZED AND LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER FROM A UROLOGIST'S AND RADIATION ONCOLOGIST'S POINT OF VIEW.

Gabriel Varga¹, Pavel Krupa², Pavel Šlampa², Dalibor Pacík¹

¹Urologická klinika LF MU a FN Brno

²Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

Došlo: 10. 8. 2015

Přijato: 22. 10. 2015

Kontaktní adresa:

MUDr. Gabriel Varga

Urologická klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

e-mail: gvarga@fnbrno.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Varga G, Krupa P, Šlampa P, Pacík D. Léčba lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty z pohledu urologa a radiačního onkologa.

Karcinom prostaty je nejčastěji se vyskytujícím karcinomem, který postihuje Evropany mužského pohlaví. Toto onemocnění představuje v současné době závažný zdravotní problém, a to zejména v rozvinutých zemích se zvyšujícím se podílem starších mužů v celkové populaci (1). Při konfrontování

pacienta s diagnózou lokalizovaného nebo lokálně pokročilého karcinomu prostaty (KP) se pacient dostává do situace, kdy musí volit a upřednostnit jednu léčebnou metodu před druhou. V tomto procesu je informovanost a poučení pacienta zásadním krokem. To klade na nás, kteří tuto léčbu indikujeme, odpovědnost konat plně podle zásad etiky a morálky a v plném přesvědčení, že konáme pro pacienta maximum na základě dostupných důkazů. Jelikož každá inovace v léčbě je spojená s vysokými ekonomickými náklady, které se posléze promítají i při jejím uvedení v marketingovém procesu do praxe, může tak ovlivnit i naše rozhodování i přes absenci důkazů podporující její případný benefit. Nadále však platí, že zlatým standardem chirurgické léčby lokalizovaného karcinomu prostaty zůstává radikální prostatektomie.

KLÍČOVÁ SLOVA

Lokalizovaný a lokálně pokročilý karcinom prostaty, radikální prostatektomie, radioterapie.

SUMMARY

Varga G, Krupa P, Šlampa P, Pacík D. Treatment of localized and locally advanced prostate cancer

from a urologist's and radiation oncologist's point of view.

Prostate cancer is the most common cancer, which affects male Europeans. The disease currently represents a serious health problem, especially in developed countries with an increasing proportion of older men in the general population (1). When a patient is diagnosed with localized or locally advanced prostate cancer (PCa), the patient gets into a situation where they have to choose one treatment method over another. In this process, awareness and patient education are very important. This places great responsibility on us physicians, to act fully in accordance with the principles of ethics and morality, and in full conviction that we provide the patient with the best care based on the available evidence. We must consider the fact that every innovation in treatment is associated with high economic costs, which are also reflected in their introduction into regular practice through marketing processes and this can affect our treatment decision despite the absence of evidence supporting its potential benefit. However, the gold standard of surgical treatment for localized prostate cancer remains radical prostatectomy.

KEY WORDS

Localized and locally advanced prostate cancer, radical prostatectomy, radiotherapy.

.....

POHLED UROLOGA

Úvod

V současné době je karcinom prostaty (KP) v průběhu celého života diagnostikován u 15–20 % mužů, avšak celoživotní riziko úmrtí na toto onemocnění činí jen 3 % (2, 3). Incidence malých, lokalizovaných a dobře diferencovaných KP se zvyšuje, zejména díky testování PSA a užívání protokolu biopsie s odběrem většího počtu vzorků. Tyto údaje svědčí i o tom, že řada mužů s lokalizovaným KP nebude mít ve skutečnosti z definitivní léčby žádný benefit

(3). Odhaduje se, že přibližně 45 % mužů, u nichž je na základě PSA detekován KP (tady se jedná ale o muže s lokalizovaným KP detekovaným na základě snahy o časnou detekci/screening/oportunní screening), jsou vhodnými kandidáty pro konzervativní léčbu (3, 4). Predikovaná hodnota incidence KP v ČR pro rok 2015 je **9 492 pacientů, z toho u 6 860 pacientů se bude jednat o klinické stadium I a II** (5). Jako lokalizovaný KP označujeme nádor ve stadiu cT1–2, N0, M0, zatímco lokálně pokročilý KP ve stadiu cT3–4, nebo cN+ (tabulka 1) (6). U mužů s komorbiditami a krátkou očekávanou délkou života může být vhodná léčba lokalizovaného KP odložit, abychom zabránili zhoršení kvality života v důsledku léčby KP (6). V české literatuře se situace etabluje pod anglosaským označením „overtreatment“. V současnosti jsou k dispozici dvě možnosti konzervativního přístupu v podobě aktivního sledování („active surveillance“) a pozorného vyčkávání („watchfull waiting“). A i když přesné údaje o tom, kolik pacientů v ČR tuto možnost podstoupí, nejsou dostupné, nebude se jednat o velké číslo.

Aktivní sledování

Aktivní sledování spočívá v aktivním sledování/monitoringu pacienta s lokalizovaným KP a ve správném načasování léčby s kurativním záměrem. Tato strategie byla vyvinuta v uplynulé dekádě a její podstata spočívá ve vědomém rozhodnutí nezačít okamžitou léčbu, spojenou s možnými komplikacemi. Léčba je zahájena při dosažení předem definovaných kritérií, které již mohou signalizovat přítomnosti potenciálně život ohrožujícího onemocnění, při současném zohlednění očekávané délky života pacienta (3, 7). Cílem tohoto přístupu je tedy ochránit pacienta před vedlejšími účinky spojenými s léčbou a zároveň neohrozit délku jeho života. Tento postup vyžaduje pečlivé poučení spolupracujícího pacienta. Protokol sledování je založený na sledování hodnot PSA, digitálního rektálního vyšetření (DRE), opakované biopsie a na volitelné magnetické rezonanci (MR). Aktivní sledování podle současného doporučení Evropské urologické asociace (EAU) je volbou u pacientů s velmi nízkým rizikem progresu KP (3):

- u mužů s očekávanou délkou života >10 let
- KP cT1–2
- PSA ≤10 ng/ml
- Gleason score ≤6 (s odběrem minimálně deseti vzorků)
- ≤2 pozitivními biopsiemi a minimálním postižením vzorku (≤50% postižení vzorku biopsie karcinomem)

Za kritéria nádorové progresy a tedy i indikaci k léčbě lze považovat (8):

- PSA DT v rozmezí ≤2–4 roky
- PSA progresy nad 10 ng/ml
- progresy GS na ≥7 při systematických rebiopsiích prováděných v intervalu 1–4 roky

Údaje ze studie SPCG-4 nasvědčují tomu, že indikace operační léčby není opodstatněná u mužů s onemocněním ve stadiu cT1, GS 6 a pacientů starších 70 let (9). Pacientovo přání podstoupit léčbu je podmíněno zejména jeho obavami. Obavy představují významný faktor, který může být důvodem pro volbu léčby u 10–18 % pacientů (10).

Pozorné vyčkávání

Pozorné vyčkávání (tzv. „watchfull waiting“; WW) se rovněž označuje jako „odložená léčba“ nebo „léčba indikovaná na základě symptomů“. Tento termín vznikl ještě před zavedením PSA screeningu před rokem 1990 a označoval konzervativní přístup ke KP až do doby, než dojde k lokální nebo systémové progresi onemocnění. Cílem toho přístupu není záměr kurativní, ale pouze paliativní. K dispozici není žádný standardizovaný protokol pro sledování pacientů. Pozorné vyčkávání lze nabídnout všem pacientům, kteří nechtějí akceptovat vedlejší účinky

spojené s aktivní léčbou, zejména pacientům s krátkou očekávanou délkou života (3).

Radikální prostatektomie

V případě radikální prostatektomie (RP) byl její benefit ve srovnání s konzervativním postupem v léčbě lokalizovaného KP prokázán v prospektivní studii. Pacienti, kteří podstoupili radikální prostatektomii, měli menší pravděpodobnost, že budou diagnostikováni se vzdálenými metastázami po 12 letech od diagnózy ve srovnání s pacienty s pozorným vyčkáváním (19,3 až 26%) (11). Neexistuje žádný věkový práh pro RP, a pacienti by proto neměla být metoda odepřena jenom na základě věku (6). Nicméně, pacienti s očekávanou délkou života >10 let mají větší pravděpodobnost prospěchu. Komorbidity výrazně zvyšují riziko úmrtí na příčiny, které nesouvisí s KP (12).

Víme, že z hlediska rizika biochemické recidivy EAU zavedla stratifikaci KP na tři rizikové skupiny (tabulka 1) (6).

Pacienti s KP s nízkým rizikem by měli být podle doporučení EAU poučeni urologem o výsledcích dvou randomizovaných studií porovnávající retropubicou RP (RRP) a pozorného vyčkávání (tzv. „watchfull waiting“; WW) v léčbě lokalizovaného KP. Ve studii SPCG-4 bylo prokázáno, že úmrtí z jakékoli příčiny a výskyt vzdálených metastáz byly významně nižší právě v případě KP s nízkým rizikem a také se neprokázalo snížení rizika úmrtí na KP v případě pacientů, kteří podstoupili RP (6, 13). Ve studii PIVOT analýza podskupiny mužů s KP s nízkým rizikem neprokázala, že RP snižuje celkovou mortalitu nebo úmrtí v důsledku KP. Statistická síla však byla nedostatečná a hlavním problémem je fakt, že autoři do studie zařadili pacienty příliš staré

Tab. 1. Stratifikační systém lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty podle rizika biochemické recidivy

Table 1. The stratification of localized and locally advanced prostate cancer according to the risk of biochemical recurrence

	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko	
Definice	PSA <10 ng/ml a GS < 7 a cT 1–2a	PSA 10–20 ng/ml nebo GS 7 nebo cT2b	PSA >20 ng/ml nebo GS >7 nebo cT2c	jakékoliv PSA jakékoliv GS cT3–4 nebo cN+
	Lokalizovaný KP			Lokálně pokročilý KP

a nemocné tak, že za 10 let zemřelo na jinou příčinu než KP skoro 50 % a za 14 let zůstala na živu méně než jedna třetina pacientů. Studie tedy ani nemohla dát relevantní doporučení pro zdravého muže s méně rizikovým KP a životní expektancí delší než deset let (14). Pánevní lymfadenektomie v případě KP s nízkým rizikem není potřebná, protože riziko pozitivních uzlin nepřesahuje 5 % (6, 15).

Stejně tak by měli být o výsledcích obou studií informováni i pacienti s KP středního rizika. Studie SPCG-4 prokázala benefit RP z hlediska signifikantní redukce celkové mortality, nádorové mortality i výskytu vzdálených metastáz u pacientů s lokalizovaným, středně rizikovým KP (13). PIVOT studie analýzou mužů se středním rizikem KP prokázala, že RP významně snížila celkovou mortalitu, ale nedošlo k redukcí úmrtní na KP. Progresi původně lokalizovaného onemocnění lze očekávat v případě, že je nádor hmatný nebo viditelný na zobrazovacím vyšetření. V případě pacientů s KP se středním rizikem, kteří nebyli léčeni s kurativním záměrem, dosahovala 10 a 15letá nádorová specifická mortalita 13 resp. 19,6 % (6, 14).

Nervy šetřící RP lze provést bezpečně u většiny mužů s lokalizovaným KP. Při rozhodování o její indikaci si lze vypomoci Partinovými nomogramy, nicméně zásadní rozhodnutí lze očekávat a učinit až dle peroperačního nálezu (6). Pacienti s diagnostikovaným KP s vysokým rizikem v lokalizovaném stadiu mají zvýšené riziko selhání PSA, dále potřeby druhé linie léčby, metastatické progresi a úmrtní na KP. Dosud neexistuje konsensus ohledně optimální léčby mužů s vysokým rizikem KP. Za předpokladu, že nádor neinvazuje stěnu pánve nebo svěrač, je RP rozumným prvním krokem u vybraných pacientů s nízkým objemem nádoru. Rozšířená lymfadenektomie by měla být provedena ve všech případech vysoce rizikových KP, protože odhadované riziko pozitivních lymfatických uzlin (LU) je 15–40 % (15). Ačkoli je stále sporný význam RP v léčbě lokálně pokročilého KP, narůstající nové důkazy její roli podporují (6). Až u 50 % případů je RP součástí multimodálního přístupu. Problémem zůstává výběr vhodných kandidátů k operaci. K predikci patologického stadia jsou nápomocné nomogramy zahrnující hladinu PSA, klinické stadium a Gleason

skóre (16). Indikace pro RP lokálně pokročilého KP předpokládá nepřítomnost klinických známek uzlinového postižení. V případě pozitivního klinického nálezu patologické lymfadenopatie (N+) bude mít většina těchto případů následnou systémovou progresi, onemocnění (6). Pro podporu RP v případě pacientů cN+ nejsou dostatečné důkazy, a proto by měl být multimodální přístup diskutovaný s pacientem individuálně (6).

Zdůvodnění RP u pacientů s cN0 ale patologicky potvrzenou lymfatickou infiltrací KP (pN1) podporují některé studie prokazující, že časnou adjuvantní hormonální terapii (HT) po RP bylo v desetiletém horizontu dosaženo 80% nádorové specifické přežívání (6, 17). I proto je adjuvantní HT v případě pozitivních LU po RAPE standardním postupem (6). Také retrospektivní studie ukázala dramatické zlepšení jak v celkovém přežívání, tak i v nádorovém specifickém přežívání pacientů ve prospěch dokončené RP s peroperačním nálezem pozitivních uzlin oproti pacientům, u kterých RP nebyla provedena. Tyto nálezy podporují benefit ve prospěch dokončení RP z hlediska přežívání pacientů s peroperačním nálezem pN+, a proto nedokončení RP v tomto případě není obhájitelné (18). Peroperační histologie v současnosti proto ztrácí na významu a podle doporučení EAU se již nedoručuje (6). Ideálními kandidáty pro adjuvantní ozáření LU po RP jsou muži s nízkým počtem (<2) pozitivních uzlin infiltrovaných KP se středním nebo vysokým rizikem šířícím se mimo kapsulu LU a nebo muži se středním počtem postižených lymfatických uzlin (3, 4).

Indikace a rozsah pánevní lymfadenektomie

Rozšířená pánevní lymfadenektomie (LND) poskytuje důležité informace z hlediska prognózy (počet odstraněných uzlin, objem nádoru v uzlině a případná kapsulární perforace uzliny). Rozšířená LND zahrnuje odstranění uzlin v rozsahu vnějších ilických cév, ve fossa obturatoria a mediálně a laterálně od vnitřní ilické arterie. Odebrané uzliny z jednotlivých regionů se doporučuje zasílat k histopatologickému vyšetření v separátních kontejnerech (6). Kromě určení stadia může mít pánevní

LND i kurativní, přinejmenším prospěšný výsledek v podskupině pacientů s minimálním postižením lymfatických uzlin (6, 19). Odstraněný počet lymfatických uzlin může také významně korelovat s dobou do progresu onemocnění (6).

Jaký operační přístup zvolit při RP?

Poslední dobou se na poli urologické operativy etablovala minimálně invazivní laparoskopická RP (LRP) a roboticky asistovaná RP (RARP). V USA technika RARP dokonce převýšila retropubickou radikální prostatektomii (RRP) v léčbě lokalizovaného KP (20). Počet těchto procedur narůstá i v Evropě a v ostatních zemích. K tomuto trendu v obou případech došlo i navzdory nedostatku kvalitních důkazů, které by ho měly podporovat před RRP (21, 22). I když byly v poslední době publikované institucionální studie, které uvádí benefit ve prospěch RARP z hlediska obnovy močové kontinence (23), předchozí studie založená na srovnání funkčních výsledků mezi RRP a RARP tento rozdíl neprokázala (24). Je potřeba zdůraznit, že marketing RARP byl v uplynulém desetiletí obecně veden velmi agresivně hlavně v USA, s přímou reklamou cílenou na pacienta, co může podnítit i zaujatost proti výsledkům studií prezentujících „benefity“ RARP (25, 26). Zjistilo se, že zvláště muži s vyšším socioekonomickým postavením favorizovali RARP, zřejmě jako odraz přesvědčení, že cílem současného systému péče je preferovat „inovativní“ technologie i navzdory nedostatečným důkazům podporujícím jejich převahu nad klasickými metodami (25). Také výsledky ukazují podstatně častější pooperační nespokojenost u pacientů po RARP, která byla 3 až 4x vyšší než u pacientů po RRP. Schroeck postuloval tento výsledek jako fakt, že pacienti, kteří se rozhodli pro „inovativní“, méně invazivní RARP, mají i vyšší očekávání z hlediska pooperační kvality ve srovnání s pacienty, kteří se rozhodli pro tradiční RRP (27).

Systematický přehled a ekonomické modelování klinického přínosu a finančních nákladů LRP a RARP prokázal, že RARP měla nižší perioperační morbiditu a nižší riziko pozitivních chirurgických okrajů ve srovnání s LRP, ačkoli kolem výsledků panovala značná nejistota. Nebyl pozorovaný žádný rozdíl ve výskytu močové inkontinence po

12 měsících a neexistují ani dostatečné důkazy pro vyvození závěrů v rozdílech onkologických a funkčních výsledků (28, 29). Nedávná kohortová studie prokázala, že RARP a RRP měly srovnatelný výskyt komplikací i co se týče potřeby další adjuvantní terapie. RARP však byla spojena s vyšší pravděpodobností urogenitálních a různých zdravotních komplikací v 1. až 3. měsíci po operaci a s vyššími celkovými výdaji do 12 měsíců po operaci ve srovnání s RRP (20).

Ve srovnání kvality života mezi pacienty podstupujícími LRP nebo otevřenou RRP Hara a kol. nenalezli žádné významné rozdíly v celkovém zdraví před nebo po chirurgickém zákroku (30). Toto srovnání se týkalo výsledků funkčního stavu, urologických symptomů, fyzického a psychického pohodlí, také sociálních aspektů v předoperačním a pooperačním období. Sexuální život byl významně narušen u obou skupin bez rozdílu typu podstoupené operace. Po zákroku se kvalita života v důsledku inkontinence zhoršila, zatímco kvalita života v důsledku mikčních obtíží byla pooperačně zlepšena. Toto mírné, statisticky nevýznamné zlepšení mikčních příznaků v pooperačním období bylo srovnatelné mezi oběma skupinami pacientů (29, 30).

Pooperační komplikace RARP korelují s objemem provedených operací. U center s nízkým počtem výkonů (do 82 ročně) se pooperační komplikace pohybovaly na úrovni 14,7 % ve srovnání 5,7 % v případě institucí s velmi vysokým počtem odoperovaných pacientů (nad 333 výkonů ročně) (31). Zkušenost chirurga snížila komplikace RARP a zlepšila i onkologické výsledky (6). Nižší výskyt pozitivních chirurgických okrajů u chirurgů z center s vysokým počtem výkonů naznačují nutnost pečlivé pozornosti k chirurgickým detailům v průběhu výkonu. I z pera pionýra RARP Mani Menona zaznívá kritika, že za převahou RARP a její decentralizaci do center s malými zkušenostmi v USA stojí silný marketing, který demotivuje odesílat pacienty z institucí, které investovaly do robotické technologie miliony dolarů (22).

Současná literatura tedy naznačuje, že výsledky týkající se zachování neurovaskulárních svazků a sexuálních funkcí po RARP a RRP ve prospěch

jedné či druhé metody, jsou dosud neprůkazné. Data ukazují, že až 95% mužů mezi 40–50 lety, kteří podstupují nervy šetřící RRP, dosáhnou obnovu sexuálních funkcí adekvátní pro pohlavní styk, zatímco u mužů starších 70 let je to pouze v 50 % (32). Americký národní institut zdraví (NIH; National Institutes of Health) uveřejnil v 2007 studii porovnávající potenci podle chirurgického přístupu RP u 602 mužů (29). Celkové skóre dotazníku „University of California, Los Angeles (UCLA) Prostate Cancer Index“ bylo nejlepší ve skupině otevřené RRP, ačkoli rozdíly mezi všemi třemi skupinami nebyly statisticky významné. RARP proto nemůže být v současnosti považována za bezpečnější přístup ve srovnání s RRP (20).

Alternativní možnosti CSAP, HIFU

Cílem alternativních metod v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty je destrukce nádorových buněk pomocí fyzikální energie. Metody, které jsou zmíněné i v doporučení EAU, jsou kryoablace (CSAP) a fokusovaný ultrazvuk o vysoké intenzitě (HIFU). Potenciálními kandidáty CSAP jsou muži, kteří nejsou vhodní pro RP nebo RT a s očekávanou délkou života méně než 10 let. Prostata by měla mít velikost <40 ccm, KP by měl být ohraničený na prostatu nebo s minimálním extraprostatickým šířením, GS<7, PSA<20 ng/ml (6). Je důležité, aby pacienti s předpokládanou délkou života >10 let byli plně informováni, že existují pouze omezené údaje z hlediska dlouhodobých onkologických výsledků (6). Potenciálním kandidátem pro HIFU jsou pacienti s KP s nízkým nebo středním rizikem v rámci klinických studií, jelikož dosud nejsou k dispozici data randomizovaných prospektivních studií (6). I zde platí podmínka informovanosti pacienta o nedostatku dlouhodobých dat.

Záchranná („salvage“) radikální prostatektomie a alternativní metody v léčbě lokální recidivy po RT

Přestože přibližně 90% mužů s biochemickým relapsem po radioterapii obdrží systémovou androgenní deprivaci, tato forma terapie jim nenabízí léčebný potenciál a naopak může zvýšit riziko rozvoje diabetu, kardiovaskulárních a trom-

boembolických komplikací (33). Možnosti jako brachyterapie, kryoterapie, androgenní deprivace a radikální prostatektomie jsou zatíženy vysokým rizikem onkologického selhání a výskytem komplikací v postradiačním období (34). Pouze 2% mužů s biochemickou recidivou po RT podstoupí záchrannou („salvage“) radikální prostatektomii (SRP), možná právě z obavy neefektivní kontroly rakoviny výše zmíněných metod. Ale zatímco radikální prostatektomie jako záchranná metoda může nabídnout kurativní výsledek, její použití bylo omezeno v důsledku vyšší perioperační morbidity, jako poranění konečníku, rektouretrální píštěle, lymfedému, inkontinence moči a striktury anastomózy ve srovnání s primární radikální prostatektomii (33). SRP je spojená s vysokou mírou komplikací, ale i přesto poslední údaje ukazují, že v průběhu času došlo k jejich snížení. Močová kontinence se pohybuje v rozmezí 36 až 81%, zatímco erektilní funkce po SRP byla všeobecně nízká s méně než 30 % mužů, u kterých erekce byla zachována (33). Chade s kolektivem v systematickém přehledu prezentovali, že pětileté a desetileté přežívání bez biochemické recidivy u pacientů po SRP se pohybuje v rozmezí 70–83%, resp. 54–89% (35).

Podle doporučení EAU by SRP měla být zvážena pouze u pacientů s minimálními komorbiditami, s očekávanou délkou života alespoň 10 let, PSA<10 ng/ml v době indikace a s biopsií Gleason skóre ≤7, bez postižení lymfatických uzlin, a u pacientů s původním klinickým stadiem T1 nebo T2 (6).

I přes poslední data ohledně lepších perioperačních výsledků je SRP zatížena vysokou perioperační a pooperační morbiditou (33). Jedná se o málo využívanou metodu, která u vhodně zvoleného pacienta nabízí šanci na vyléčení, nebo alespoň prodloužení intervalu přežívání bez onemocnění ve srovnání s alternativními metodami. V tomto směru by měli být potenciální kandidáti odesíláni do center se zkušenostmi s tímto náročným chirurgickým zákrokem (33).

Jako alternativní metody k záchranné RP byly navrženy HIFU nebo CSAP, a to z důvodu menší morbidity, ale podobné efektivity jako SRP. Pětileté přežívání bez biochemické recidivy u mužů po CSAP však bylo pouze 50 % (36). Přesto CSAP

zůstává možností léčby pro ty muže s lokální recidivou KP po RT, kteří nejsou vhodní pro SRP nebo ji odmítají. Dle doporučení EAU lze tuto metodu zvažovat u mužů s očekávanou délkou života minimálně 10 let, iniciálním stadiem cT1c až cT2, iniciálním GS<7, PSA pod 10ng/ml a PSA DT>16 měsíců (6). Salvage záchranu HIFU ještě nelze na základě současných dat doporučit jako standardní postup u této skupiny pacientů (6).

POHLED RADIAČNÍHO ONKOLOGA

Úvod

Radioterapie má v léčbě karcinomu prostaty nezastupitelné postavení. Kurativní RT si klade za cíl úplné odstranění všech nádorových buněk a bude jí věnována většina následujícího textu. Adjuvantní radioterapie bývá indikována jako následná léčba po radikální prostatektomii v případě nálezu lokálně pokročilého tumoru, pozitivních resekčních okrajů, či pokud pooperační hladina PSA neklesne k nulové hodnotě. „Salvage“, neboli záchranná radioterapie, má své místo v případě biochemické recidivy po operaci, kde nebylo vyžadováno adjuvantní ozáření. Paliativní radioterapie může nabývat různorodých podob v závislosti na potřebách daného pacienta. Nejčastější paliativní indikací je ozáření kostních metastáz.

Volba dávky

Jednoduchou mechanistickou úvahou lze dojít k domněnce, že vyšší fyzikální dávka záření vede v radioterapii univerzálně k lepším léčebným výsledkům. U karcinomu prostaty byla závislost pravděpodobnosti lokální kontroly na aplikované dávce prokázána (37, 38, 39, 40, 41). Platí to především pro nádory středního rizika rekurence. Pravděpodobnost kontroly nádoru má totiž sigmoideální průběh. U karcinomu prostaty nízkého rizika se již při nižších dávkách nacházíme v oploštělé části grafu a další navyšování dávky přispívá k lepšímu terapeutickému výsledku jen málo. U vysokého rizika, kde sice každé navyšení dávky znamená

posun ve strmé části křivky, je výsledek terapie negativně ovlivňován potenciálním subklinickým postižením lymfatických uzlin či již založenými mikrometastázami. Významnou roli proto hraje neoadjuvantní, konkomitantní a adjuvantní hormonální léčba. Největší benefit z eskalace dávky tedy zůstává pro karcinomy prostaty středního rizika. Postupem času se standard kurativní dávky postupně navyšuje. Základní kurativní dávka byla na základě studií stanovena na minimální hodnotu 74–76 Gy. V současnosti je na mnoha pracovištích považována za standard dávka 80 Gy konvenční frakcionací.

Cílové objemy

Podle účelu radioterapie a také podle rizika rekurence se volí příslušný cílový objem. Základem pro jejich definici jsou doporučení skupin EORTC (42, 43) a RTOG (44).

V případě **kurativní** indikace je vždy ozářena celá prostata, obvykle v dávce 76–80 Gy. Pro *nízké riziko* rekurence je tento cílový objem sám o sobě dostačující.

U *středního rizika* se přidává část semenných váčků. Na různých pracovištích se rozsah ozáření definuje různým způsobem – někde jako poměr jejich velikosti (např. semenné váčky jsou jako cílový objem zakresleny ve 2/3 CT řezů, na kterých je lze detekovat), jinde v absolutních číslech (1 cm semenných váčků). Předepsaná dávka je nižší, kolem 64 Gy.

U *vysokého rizika* se standardy jednotlivých pracovišť liší zřejmě nejvíce. Stále zůstává jako základní výchozí objem samotná prostata. Požadavek na ozáření semenných váčků může být definován opět jako 2/3 jejich délky, 2 cm délky, celé semenné váčky nebo celý objem semenného váčku při jeho prokázaném postižení. Předepsaná dávka zůstává podobná, v případě zjevného postižení bývá předepisována dávka odpovídající dávce na samotnou prostatu. Nejvíce kontroverzí přináší otázka ozáření pánevních uzlin. Ozáření takto velkého objemu je limitováno maximální toleranční dávkou střeva, která se pohybuje v oblasti 45–50 Gy. Některé provedené studie neprokázaly zlepšení léčebných výsledků (45, 46), jiná však zjistila prodloužení přežití

bez známek nemoci (disease free survival – DFS) při ozáření pánve spolu s aplikací hormonální léčby. Americká síť NCCN ve svém standardu léčby karcinomu prostaty verze 1.2015 udává, že „**pacienti vysokého rizika jsou kandidáty ozáření pánevních lymfatických uzlin**“ a „**u pacientů středního rizika může být zváženo ozáření pánevních lymfatických uzlin**“. Zastánci ozařování pánevních uzlin argumentují výše uvedenou studií.

Argumentem proti ozáření je celkově nejednoznačné vyznění studií, vyšší toxicita léčby, která může bránit v aplikaci vyšší dávky na samotnou prostatu. Nejednotnost ve standardech panuje i na pracovištích v rámci České republiky.

Adjuvantní RT po radikální prostatektomii je indikována při nálezu pozitivního resekčního okraje, pokud je nádor hodnocen jako pT3a nebo pT3b, GS $\geq$ 8, pN1 nebo při perzistujících nenulových hodnotách PSA. Cílovým objemem je vždy lůžko prostaty a v závislosti na přítomnosti uvedených rizikových faktorů se zvažuje ozáření pánevních lymfatických uzlin.

Záchranná (salvage) radioterapie při biochemické recidivě po dříve provedené prostatektomii se provádí na oblast lůžka prostaty, pokud není prokázána jiná lokalizace recidivy.

Paliativní radioterapie není z hlediska cílových objemů pevně vymezena a řídí se aktuálním stavem daného pacienta.

Kritické orgány

Při aplikaci ionizujícího záření jsme vždy limitováni přítomností zdravých tkání a orgánů.

Jejich závažné poškození může být pro pacienta podobně závažné, jako neúspěch léčby primárního onemocnění. Vždy je proto nutné hledat kompromis mezi velikostí aplikované dávky, která souvisí s pravděpodobností vyléčení nádoru, a pravděpodobností vzniku závažných nežádoucích účinků, které mohou závažným způsobem ovlivnit kvalitu života pacienta, v extrémním případě být i životu nebezpečné. Jedná se především o močový měchýř, konečník, bulbus penis a hlavice kyčelních kloubů. Klasifikace nežádoucích účinků pro močový měchýř a konečník je uvedena v praktické části této práce.

Technika radioterapie

2D radioterapie

Tato metoda nachází uplatnění pouze v paliativních indikacích, pro kurativní účely je zcela obsolentní.

3D konformní radioterapie

Při plánování 3D konformní radioterapie a všech dále uvedených technik jsou základem CT snímky pacienta pořízené přesně v té poloze, ve které bude pacient později ozařován. S tím souvisí jednak různé pomůcky a podložky, jednak požadavek na náplň močového měchýře a vyprázdnění konečníku. Nejjednodušším způsobem je požádat pacienta, aby určitou dobu před vyšetřením vypil určité množství vody a pokud možno po defekaci. Komplikovanějším přístupem je např. provedení klyzmatu. Po zakreslení cílových objemů lékařem probíhá samotné plánování. Stanoví se počet ozařovacích polí a úhly, ze kterých budou aplikována.

Cílový objem je virtuálně promítnut do směru paprsku a získaný průmět je opět virtuálně ohraničen lamelami *vícetlamelového kolimátoru* (*multi-leaf collimator*, MLC), kterými je vybaven daný lineární urychlovač, na kterém bude léčba prováděna. Plánovací systém je vybaven informací o konstrukci i dozimetrických vlastnostech konkrétního MLC. Pro každé pole se tak získá specifický tvar rozložení lamel MLC, odpovídající daným průmětům cílového objemu. Simulací ozařovacích podmínek pro každý bod pacientova těla získáváme výsledné dávkové rozložení. Plánující osoba potom plán hodnotí z různých hledisek, především homogenity prozáření cílového objemu a míry zatížení kritických orgánů. Pokud získaný plán není vyhovující, provede změnu ozařovacích podmínek a opět dochází k hodnocení plánu. Tento typ plánování je označován jako dopředné. Ve výsledném plánu referenční izodóza tvoří (zjednodušeně řečeno) jakousi elipsu opsanou cílovému objemu.

Pokles dávky směrem od referenční izodózy je relativně pozvolný.

IMRT

Radioterapie s modulovanou intenzitou (*Intensity Modulated Radiotherapy*) dovoluje získat plány

s výrazně strmějším poklesem dávky směrem od referenční izodózy. Navíc umožňuje, aby referenční izodóza co nejpřesněji kopírovala hranici cílového objemu, se všemi zakřiveními, včetně konkavit. To je u RT karcinomu prostaty důležité z důvodu ochrany konečníku. Zde bývá dávkový spád takový, že přestože přední část konečníku obdrží plnou dávku předepsanou pro cílový objem, jeho zadní část je ozářena již pouze malou částí této dávky. Při plánování IMRT se využívá tzv. *reverzní plánování*. Na rozdíl od klasického dopředného, kde stanovujeme ozařovací podmínky, a poté hodnotíme výsledek, při reverzním plánování nejprve definujeme požadovanou kvalitu plánu, především maximální přípustné ozáření kritických orgánů. Počítač poté pomocí optimalizačního algoritmu hledá odpovídající ozařovací podmínky, které by odpovídaly zadanému požadovanému výsledku. Existují dva základní přístupy: technika *step and shoot* využívá konečného počtu nastavení MLC v daném úhlu, tzv. segmenty. Po dozáření jednoho segmentu dojde k přerušení paprsku, MLC se přestaví do nového tvaru, a ozařuje se další tvar. Po ozáření všech segmentů daného úhlu se pootočí gantry lineárního urychlovače do úhlu nového a opět se ozáří všechny segmenty.

Druhým základním přístupem je technika *sliding window*. V tomto případě nedochází k přerušování paprsku, ale lamely se v něm plynule pohybují. Výhodou této metody je kratší ozařovací čas.

Vzhledem ke složitosti optimalizačních algoritmů bývá požadováno, aby část údajů vypočtených plánovacím systémem byla také zjištěna přímým měřením na daném lineárním urychlovači. Teprve po takovém ověření správnosti plánu je možné ozařovat pacienta. Přes složitost přípravy se technika IMRT stala standardem pro kurativní léčbu karcinomu prostaty.

Rotační techniky (Tomoterapie, RapidArc, VMAT)

Tyto techniky v podstatě také patří do skupiny IMRT. Při aplikaci rotačních technik se gantry lineárního urychlovače během aplikace záření plynule pohybuje v rámci celého kruhu, aniž by muselo dojít k přerušení záření. Tak jako u techniky *sliding*

window se plynule pohybují lamely, přidává se zde ještě plynulá změna úhlu ozařování. Princip reverzního plánování je v principu obdobný, jako u IMRT techniky. Zvláštností techniky tomoterapie je ozařování úzkým modulovaným svazkem za současného posunu stolu s pacientem.

Protonová terapie

Vlastnosti protonového svazku jsou zásadně odlišné od svazku fotonového. Zatímco u fotonového záření dochází (až na malou oblast tkáně těsně za vstupem svazku) k plynulému předávání energie okolní tkáni, u protonového záření je během průletu tkání předávána jen malá část energie. Většina energie je pak předána v oblasti tzv. Braggova peaku. Použitou energií protonů a dalšími metodami lze ovlivnit polohu Braggova peaku v těle pacienta.

Vzhledem k poměrně malému předávání energie před jeho dosažením postačuje k dosažení velmi konformního rozložení dávky výrazně méně polí, než u výše uvedených technik.

Postavení protonové terapie mezi dalšími ozařovacími technikami se teprve ujasňuje. Spornou otázkou zůstává, zda technika protonové léčby vede ke snížení výskytu nežádoucích účinků nebo ke zlepšení lokální kontroly ve srovnání s dnes běžně používanými vysoce konformními technikami RT, ovšem při rozdílných nákladech. Zatímco pro diagnózu, jako jsou nádory oka či baze lební a dalších, byl přínos protonové terapie prokázán, v případě karcinomu prostaty takové důkazy chybí. V červnu 2015 není protonová léčba karcinomu prostaty doporučena ani americkou společností ASTRO, ani českou Společností radiční onkologie, biologie a fyziky (47, 48).

Obrazem řízená radioterapie (IGRT)

Obrazem řízená radioterapie (*Image Guided Radiotherapy, IGRT*) je technika, která slouží k zajištění dodání dávky ionizujícího záření na požadované místo, ať se jedná o kteroukoli z výše uvedených technik. Při plánování radioterapie je potřeba vždy počítat s určitou nejistotou. Jedná se o konečnou přesnost kalibrace CT zobrazování, plánovacího systému, simulátoru, ozařovacího stolu, gantry lineárního urychlovače či MLC. Při klasickém nastavování po-

dle laserových paprsků na značky zakreslené na těle pacienta lze také dosáhnout jen omezené přesnosti. Také prostata samotná mění v důsledku nedokonalé reprodukce náplně močového měchýře a konečníku svou polohu vůči povrchu těla i kostěným strukturám. Tyto všechny i další jevy je třeba zohlednit při stanovování tzv. *plánovacího klinického objemu* (*Planning Target Volume – PTV*). Je realizováno zvětšením klinického plánovacího objemu o určitou vzdálenost, která má za úkol s příjatelnou pravděpodobností tyto nejistoty pokrýt.

Moderní ozařovací přístroje jsou vybaveny různými technikami obrazové navigace.

Nejjednodušší z nich je tzv. *portálové zobrazení*, které je schopné pořídit statické snímky z daného úhlu. Většinou se využívají dva na sebe kolmé snímky. Jejich srovnáním s digitální rekonstrukcí obrazu z plánovacího CT je možné stanovit a případně korigovat odchylku v rámci kostěných struktur. Dokonalejší zobrazení poskytují vestavěné rtg přístroje, jejichž snímky pořízené při energii několika stovek kV (kilovoltů) poskytují mnohem lepší rozlišení než snímky z portálového snímkování při energii v řádu MV (megavoltů). Nejvyšší přesnosti při tomto typu zobrazení lze dosáhnout, pokud jsou do prostaty implantována drobná zlatá zrna, která jsou na obou typech zobrazení značně kontrastní.

Ozařovací přístroje mohou být vybaveny i zařízením pro pořizování CT snímků pomocí kónického paprsku (*cone-beam CT*). Jejich obraz zdaleka nedosahuje diagnostické kvality, lze však na něm velmi dobře rozlišit měkké tkáně a provádět opět značně přesné nastavení přímo na prostatu. V jedné době je možné také posoudit požadovanou náplň močového měchýře a konečníku a při hrubém nedoručení požadovaného protokolu záření neaplikovat a akci po několika desítkách minut zopakovat ve snaze dosáhnout požadované náplně.

Nejsofistikovanější přístroje jsou schopny vyhodnocovat a korigovat polohu v závislosti na pohybech prostaty několikrát během aplikace radioterapie. Existují i jiné systémy založené např. na ultrazvuku.

Brachyterapie (BRT)

Intersticiální brachyterapie spočívá v zavádění radioaktivních zrn přímo do požadované oblasti, v tomto případě do prostaty. Zdroje záření pro brachyterapii mají velmi prudký dávkový spád, a BRT tak představuje vysoce konformní techniku ozařování. Zavádění je prováděno pod kontrolou ultrazvuku (TRUS). Díky trojrozměrnému plánování lze dosáhnout excelentní ochrany zdravých tkání a orgánů. Existují dva základní přístupy – permanentní využívající zrna s malým dávkovým příkonem (*Low Dose Rate – LDR*) a dočasné využívající zrna s vysokým dávkovým příkonem (*High Dose Rate – HDR*).

Permanentní LDR brachyterapie je relativně nenáročnou metodou, kterou lze použít mimo kurativní indikace také jako záchrannou metodu při selhání předchozí zevní radioterapie.

Zdrojem bývají zrna radioaktivního paladia nebo iodu ($Pd103$ nebo $I125$).

Dočasná HDR brachyterapie vyžaduje zavedení speciální katétrů. Výhodou je možnost zavedení některého katétru do oblasti postiženého semenného váčku, velmi přesné plánování dávkové distribuce. Hlavní předností je však možnost trojrozměrného plánování a dokonalejší možnosti optimalizace ozařovacího plánu. Do připravených katétrů poté postupně zajiždí vysoce radioaktivní zrno, které však na jednom místě zůstává jen krátkou chvíli, a poté se přesunuje na místo jiné.

BRT je doporučena u pacientů s nízkým rizikem rekurence s $PSA \leq 10$ ng/ml a $GS \leq 6$, T1–T2b. U pacientů s T2c a vyšším GS nebo PSA je doporučena kombinace se zevní radioterapií. Technika není vhodná u pacientů s vyšším objemem prostaty, s postižením semenných váčků nebo s preexistujícími prostatickými symptomy vyššího stupně (49).

Stereotaktická radioterapie a alternativní frakcionační režimy

Stereotaktická radioterapie využívá vysoce konformní techniky s velmi přesným zaměřením cílového objemu. Díky tomu lze aplikovat léčebnou dávku rozdělenou do pěti a méně frakcí.

U karcinomu prostaty se předpokládají některé specifické radiobiologické vlastnosti, které

jej značně odlišují od většiny ostatních nádorů z hlediska citlivosti k velikosti jednotlivých frakcí ozařování. U většiny nádorů platí, že s rostoucí velikostí jednotlivé dávky roste pravděpodobnost lokální kontroly pomaleji, než pravděpodobnost pozdních nežádoucích účinků u zdravých tkání a orgánů. Pokud je však předpoklad vysoké citlivosti karcinomu prostaty pravdivý, je však tento poměr opačný. S rostoucí jednotlivou dávkou pak roste rychleji léčebný účinek než pravděpodobnost pozdní toxicity. Hypofrakcionované režimy se začínají objevovat v mezinárodních doporučeních. Např. NCCN 1.2015 uvádí: „Režimy s mírně hypofrakcionovanou (2,4–4 Gy na frakci po dobu 4–6 týdnů) s obrazovou navigací a technikou IMRT byly testovány v randomizovaných studiích a vykazovaly obdobnou účinnost i toxicitu vzhledem ke konvenčně frakcionované IMRT. Za splnění klinické indikace o nich lze uvažovat jako o alternativě ke konvenčně frakcionovanému IMRT“. V současnosti se extrémně vysoké frakce 7 Gy a podobně zatím nepovažují za standardní.

ZÁVĚR

Vzhledem k povaze karcinomu prostaty je třeba očekávat výsledky randomizovaných studií zaměřených na radioterapii karcinomu prostaty až s odstupem několika let. Vzhledem k rychlému vývoji techniky a jejímu uvádění do praxe nelze ověřit každou novou techniku rozsáhlou randomizovanou studií. Rotační techniky IMRT umožňují vysoce konformní ozáření cílového objemu, podobně tak brachyterapie či protonová léčba.

V jejím případě zůstává otevřená otázka ceny výkonu. Obrazem naváděná radioterapie umožňuje zmenšování bezpečnostních lemů, a tím další šetření zdravých tkání a orgánů. Předpokládáné, byť dosud ne jednoznačně potvrzené radiobiologické vlastnosti karcinomu prostaty, favorizují využívání akcelerovaných režimů. Jejich rutinní zavedení by mohlo vést ke zkrácení nyní standardního osmitýdenního ozařování na mnohem kratší dobu.

Metodou, která v sobě integruje výhody precizního dodání dávky, přesné obrazové navigace a radiobiologických odlišností karcinomu prostaty, je stereotaktická radioterapie, která umožňuje zkrátit celkový počet frakcí na pět a méně. V této době není mezinárodními doporučeními považována za standard.

Klinická doporučení jsou v současnosti klíčovým nástrojem, který usnadňuje naše rozhodování optimální terapie lokalizovaného karcinomu prostaty. Doporučení EAU jsou pravidelně aktualizovány s přihlédnutím na nové přibývající důkazy v této problematice, které napomáhají standardizovat přístup k pacientům na mezinárodní úrovni. I přesto se můžeme potkat v klinické praxi s různými postupy, kdy se pacient rozhoduje na základě nedostatečných informací. Výsledky nedostatečné informovanosti mohou v „lepší“ případě končit zklamáním a nespokojeností pacienta, v tom horším případě forenzními důsledky. Naší rolí v průběhu předoperačního poradenství také je pacientům pečlivě popsat rizika terapeutických možností a přínosy nových technologií, abychom minimalizovali jejich zklamání a naopak maximalizovali jejich spokojenost (29, 50).

LITERATURA

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014; 65(1): 124–137.
2. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43(4): 316–381.
3. N Mottet NBJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, et al. Guidelines pro léčbu karcinomu prostaty 2. část. *Urol List* 2014; 12(3): 44–76.

4. **Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, et al.** Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. United States: 2011 Elsevier Inc; 2011. p. 1310–1317.
5. <http://www.uroweb.cz/index.php?pg=dg--nadory-prostaty--projekty--analyzydostupnychpopulacnichdat-a-predikce-pro-obdobi-let-2011-2015-zhoubny-nador-prostaty--vysledky-analyzpopulacnichdat-pro-karcinom-prostaty>. Accessed May 25th, 2015.
6. **Mottet N BJ, Briers E, Briers E, et al.** Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem, The Netherlands. Edition presented at the EAU Annual Congress Madrid 2015.
7. **Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al.** EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65(2): 467–479.
8. **Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L.** Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 2011; 3669–3676.
9. **Vickers A BC, Steineck G, et al.** Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol* 2012; 62(2): 204–209.
10. **van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al.** Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol*; 2009. 1–8.
11. **Porter CR, Gallina A, Kodama K, et al.** Prostate cancer-specific survival in men treated with hormonal therapy after failure of radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 446–452.
12. **Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL.** Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(10): 1335–1341.
13. **Holmberg L, Bill-Axelson A, Steineck G, et al.** Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2012 Dec; 2012(45): 230–233.
14. **Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al.** Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012; 367(3): 203–213.
15. **Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al.** Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *Eur Urol* 2012; 61(3): 480–487.
16. **Joniau S, Spahn M, Briganti A, et al.** Pretreatment Tables Predicting Pathologic Stage of Locally Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015; 67(2): 319–325.
17. **Messing EM, Manola J, Yao J, et al.** Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7(6): 472–479.
18. **Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al.** Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010; 57(5): 754–761.
19. **Seiler R, Studer UE, Tschan K, et al.** Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. *J Urol* 2014; 191(5): 1280–1285.
20. **Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, et al.** Comparative Effectiveness of Robot-Assisted and Open Radical Prostatectomy in the Postdissemination Era. *J Clin Oncol* 2014; doi: 10.1200/JCO.2013.53.5096.
21. **Kang DC, Hardee MJ, Fesperman SF, et al.** Low quality of evidence for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: results of a systematic review of the published literature. *Eur Urol* 2010; 57(6): 930–937.
22. **Sammon JD, Abdollah F, Klett DE, et al.** The diminishing returns of robotic diffusion: complications following robot-assisted radical prostatectomy. *BJU Int* 2015; Mar 6.
23. **Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, et al.** Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2012; 62(3): 368–381.

24. Barry MJ, Gallagher PM, Skinner JS, et al. Adverse effects of robotic-assisted laparoscopic versus open retropubic radical prostatectomy among a nationwide random sample of medicare-age men. *J Clin Oncol* 2012; 30(5): 513–518.
25. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *Jama* 2009; 302(14): 1557–1564.
26. Nguyen PL, Gu X, Lipsitz SR, et al. Cost implications of the rapid adoption of newer technologies for treating prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(12): 1517–1524.
27. Schroeck FR, Krupski TL, Sun L, et al. Satisfaction and regret after open retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 54(4): 785–793.
28. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess*. 2012; 16(41): 1–313.
29. Djavan B, Eckersberger E, Finkelstein J, et al. Oncologic, functional, and cost analysis of open, laparoscopic, and robotic radical prostatectomy. *Eur Urol Suppl* 2010; 9(3): 371–378.
30. Hara I, Kawabata G, Miyake H, et al. Comparison of quality of life following laparoscopic and open prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2003; 169(6): 2045–2048.
31. Sammon JD, Karakiewicz PI, Sun M, et al. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: the differential effect of regionalization, procedure volume and operative approach. *J Urol* 2013; 189(4): 1289–1294.
32. Bivalacqua TJ, Pierorazio PM, Su LM. Open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: optimizing the surgical approach. *Surg Oncol* 2009; 18(3): 233–241.
33. Rosoff JS, Savage SJ, Prasad SM. Salvage radical prostatectomy as management of locally recurrent prostate cancer: outcomes and complications. *W J Urol* 2013; 31(6): 1347–1352.
34. Kimura M, Mouraviev V, Tsivian M, et al. Current salvage methods for recurrent prostate cancer after failure of primary radiotherapy. *BJU Int* 2010; 105(2): 191–201.
35. Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012; 61(5): 961–71.
36. Ismail M, Ahmed S, Kastner C, Davies J. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. *BJU Int* 2007; 100(4): 760–764.
37. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, et al. Conventional versus hypofractionated highdose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 43–54.
38. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 1990–1996.
39. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(23): 3904–3911.
40. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(3): 491–500.
41. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs highdose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2005; 294(10): 1233–1239.
42. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006; 79(3): 259–69.
43. Poortmans P, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007; 84(2): 121–127.

44. Michalski JM, et al. Development of RTOG Consensus Guidelines for the Definition of the Clinical Target Volume for Postoperative Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(2): 361–368.
45. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007; 25(34): 5366–5373.
46. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, 3rd, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94–13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol* 2007; 69(3): 646–655.
47. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol* 2012; 103(1): 8–11.
48. SROBF. Vyjádření výboru SROBF ČLS JEP ke komuniké z odborného semináře Výboru pro zdravotnictví o protonové léčbě. Accessed 9. 7. 2015.
49. Soumarová R, Perková H, Homola L. Moderní radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2013; 17(3): 154–165.
50. Penson DF, McLerran D, Feng Z, et al. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol* 2005; 173(5): 1701–1705.

Do České urologie č. 1 / 2016 připravujeme

- Využití rázové vlny v léčbě poruch erekce
- Výskyt a řešení urologických komplikací po totální pánevní exenteraci provedené pro pokročilé nádory malé pánve
- 18F-cholin PET v primodiagnostice karcinomu prostaty
- Trauma podkovovité ledviny
- Porovnání výsledků různých technik magnetické rezonance prostaty v předoperačním stagingu karcinomu prostaty