

KARCINOM PROSTATY

C61

Datum vydání: 28. 12. 2023

Verze: 03

Počet stran: 18

Autor: MUDr. Lubomír Slavíček, Ph.D. a kolektiv

Schválil: MUDr. Lukáš Velev, MHA

Ředitel Nemocnice Jihlava, p. o.

Obsah

1. Diagnostika	3
2. TNM klasifikace (8. verze)	5
3. Histologie (dle WHO klasifikace z roku 2019)	6
4. Prognostické faktory	6
5. Strategie léčby podle stádií (podle Modrá kniha 2023)	7
6. Modality léčby	14
7. Dispenzarizace	17

1. DIAGNOSTIKA

Obligatorní vyšetření (staging):

- anamnéza a fyzikální vyšetření vč. vyšetření per rectum
- biopsie prostaty (minimálně oktantová) pod TRUS (systematická, kognitivní, fúzní MR/TRUS biopsie):
 - 8 vzorků při objemu prostaty < 30 ml, 12 vzorků při objemu prostaty > 30 ml + 3-5 vzorků ze susp.ložiska popsaného na MR, pokud byla provedena
- transrektální ultrasonografie (TRUS)
- **zobrazovací metody:**
 - CT břicha a pánve – nativně a po aplikaci KL i.v.
 - scintigrafie skeletu – u středního rizika ISUP 3, u vysokého rizika vždy, jinak při symptomatologii
 - MR prostaty:
 - v rámci stagingu zvážit při podezření na lokálně pokročilý karcinom (T3,4)
 - před první biopsií – individuálně, má-li přínos k rozhodnutí o provedení biopsie
 - před rebiopsií (při předchozí negativní biopsii nebo v rámci aktivního sledování), indikace
 - rebiopsie: rostoucí nebo perzistující elevace PSA, susp.palpační nález, ASAP, HG PIN, PINATYP, intraduktální karcinom jako solitární nález, pozitivní nález na MR
 - popis musí obsahovat označení ložisek 1-5 podle systému PI-RADS
- **patologie** (závěr musí obsahovat MKN kód, MKN-O kód a TNM klas., dále tyto údaje):
 - aktivní zánět
 - granulomatózní zánět
 - HG prostatická intraepiteliální neoplázie (HG PIN)
 - HG PIN s atypickými žlázkami susp.z adenokarcinomu (PINATYP)
 - atypická proliferace malých acinů (ASAP)
 - adenokarcinom
 - intraduktální karcinom
 - histologický typ a grade nádoru
 - počet pozitivních vzorků a rozsah postižení (%) v daných vzorcích
 - Gleason skóre (primární a sekundární), ISUP grade

ISUP grade	Gleason skóre	Gleason pattern
1	≤ 6	≤ 3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4
5	9-10	4+5, 5+4, 5+5

- **Laboratorní vyšetření:**
 - krevní obraz, biochemie vč. jaterních testů, předoperační hladiny tumormarkerů CEA, Ca 19-9
 - po operaci musí závěr obsahovat:
 - extrakapsulární šíření - NE/ANO - kde
 - postižení semenných váčků - ANO/NE/nejsou přítomny

- resekční linie - negativní/pozitivní
- vaskulární invaze
- perineurální šíření
- lymfatické uzliny - nepřítomny/přítomny (postižené/vyšetřené)
- **laboratorní vyšetření:**
 - PSA (celkový, poměr volný PSA/vázaný PSA, v intervalu 2-10 ng/ml)
 - krevní obraz, biochemie, vč. jaterních testů a renálních funkcí
- **ostatní doplňková vyšetření:**
 - stanovení nutričního stavu

Fakultativní vyšetření:

- PHI (prostate health index) – vyšetření z krve, PCA3 (prostatæ cancer gebe 3) – z moči, PHI skóre (pravděpodobnost CaP, význam při hladině PSA 2-10 ng/ml):
 - 0-26,9 9,80%
 - 27-35,9 16,80%
 - 36-54,9 33,30%
 - >55 50,10%
- PSA denzita (susp. při PSAD > 0,15-0,20 ng/ml/cm³)
- PSA doubling time (PSA-DT) - větší význam spíše při sledování již diagnostikovaného ca nebo hodnocení biochemické recidivy po kurativní léčbě
- cholinové PET-CT (je specifitější, k vyloučení progresu či generalizace)

2. TNM KLASIFIKACE (8. VERZE)

Regionálními uzlinami jsou pánevní LU pod bifurkací společných ilických arterií.

Klinická TNM klasifikace:

Tx	primární nádor nelze posoudit
T0	žádné známky primárního nádoru
T1	Náhodný nález, nádor klinicky nezjistitelný, jen mikroskopicky
	T1a < 5% resekátu
	T1b > 5% resekátu
	T1c tumor zjištěn z punkční biopsie (pro elevaci PSA)
T2	ohraničený na žlázu, klinicky nebo makroskopicky patrný
	T2a <1/2 laloku
	T2b >1/2 laloku
	T2c oba laloky
T3	Nádor se šíří mimo pouzdro
	T3a extrakapsulární šíření (jedno- nebo oboustranné)
	T3b postižení semenných váčků
T4	fixace nebo invaze do okolních struktur (mimo semenné váčky): zevní sfinkter, rektum, levátory a/nebo pánevní stěna.
Nx	regionální mízní uzliny nelze posoudit
N0	bez metastáz v regionálních mízních uzlinách
N1	metastázy v regionálních mízních LU
Mx	přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy
	M1a neregionální LU
	M1b skelet
	M1c ostatní lokalizace s nebo bez skeletálních metastáz

Patologická TNM klasifikace:

Kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím T, N a M. Výjimka: pTNM nemá pT1 klasifikaci. Mikroskopická invaze do hrdla měchýře se klasifikuje jako pT3a. Pozitivní resekční okraje se označují jako R1.

Rozdělení do stádií:

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

3. HISTOLOGIE (DLE WHO KLASIFIKACE Z ROKU 2019)

- **Neinvazivní karcinomy**
 - High-grade prostatická intraepiteliální neoplasie (high grade PIN)
 - Intraduktální karcinom
- **Invazivní karcinomy**
 - Acinární adenokarcinom a jeho varianty:
 - Atrofická varianta
 - Pseudohyperplastická varianta
 - Mikrocystická varianta
 - Foamy gland variant
 - Mucinózní varianta
 - Varianta s buňkami typu pečetního prstene
 - Pleomorfní obrovskobuněčná varianta
 - Sarkomatoidní varianta
 - Duktální adenokarcinom
 - Uroteliální karcinom
 - Adenoskvamózní karcinom
 - Dlaždicobuněčný karcinom
 - Bazocelulární karcinom
 - Neuroendokrinní karcinomy

Histopatologický grading

GX	stupeň diferenciaci nelze posoudit
G1	dobře diferencovaný (GS 5-6)
G2	středně diferencovaný (GS 7)
G3	nízce diferencovaný až nediferencovaný (GS 8-10)

4. PROGNOTICKÉ FAKTORY

Rizikové skupiny (riziko relapsu) podle d'Amica (JAMA, 1998) aj.:

Onemocnění	TNM		PSA		GS
Lokalizované					
Nízké riziko	T1-2a	a	≤10	a	≤6
Střední riziko	T2b	a/nebo	10-20	a/nebo	7
Vysoké riziko	T2c	nebo	>20	nebo	8-10
Lokálně pokročilé					
Velmi vysoké riziko	T3a,b, T4a,b a/nebo N1				
Metastatické	M1				

Při vyšším počtu rizikových faktorů může být pacient posunut do vyšší rizikové skupiny. Pro přesnější odhad patologického stádia (pravděpodobnost šíření přes pouzdro, postižení semenných váčků a postižení uzlin) lze používat Partinovy nomogramy (viz příloha).

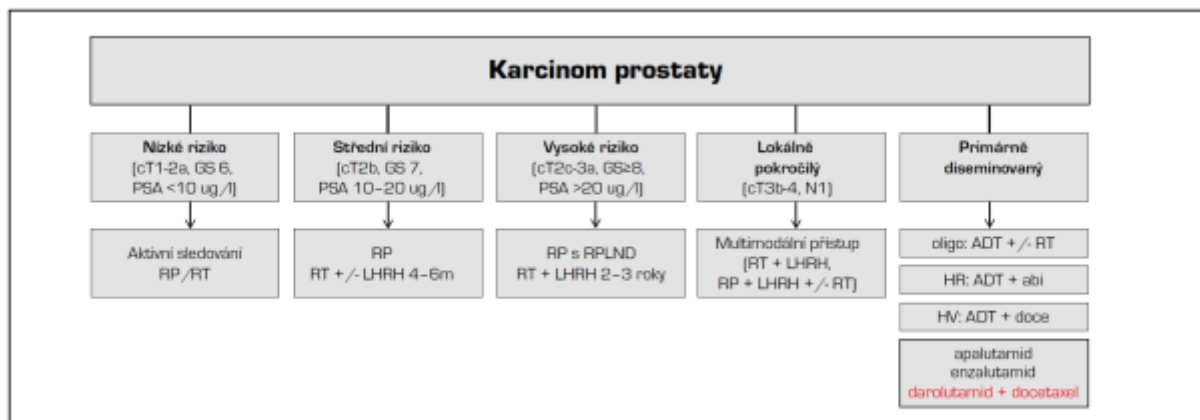
Pro rychlý odhad postižení lymfatických uzlin lze použít **Roachovy formule** (a pro zvážení event.radioterapie pánevních uzlin při pravděpodobnosti postižení >15-25%) :

$$N+ = 2/3 \text{ PSA} + (\text{GS} - 6) \times 10$$

Vzorec pro výpočet postižení semenných váčků (CTV by měl zahrnovat sem.váčky při pravděpodobnosti >15%):

$$\text{SV+} = \text{PSA} + (\text{Gleason} - 6) \times 10$$

5. STRATEGIE LÉČBY PODLE STÁDIÍ (PODLE MODRÁ KNIHA 2023)



Léčba lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty

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:

- **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 dle nomogramů MSKCC či Briganti a pod.
- **Radioterapie (RT) s kurativním záměrem viz standard SROBF (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.
- **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 ($\leq 10 \mu\text{g/l}$), nízkým GS ($\text{GS} \leq 6$) a menším rozměrem nádoru (≤ 2 pozitivní vzorky a max. 50 % nádoru v délce vzorku, s denzitou PSA ($\text{PSA}/\text{objem prostaty z TRUS}$) $\leq 0,2 \mu\text{g/ml}$),
- 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 s fúzní 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).

Léčba vysoce rizikového karcinomu prostaty (cT2c-T3a a/nebo GS 8-10 a/nebo PSA > 20 $\mu\text{g/l}$) karcinomu prostaty

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

- Radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní a adjuvantní hormonální supresí, hormonální léčba prolongovaná na 2–3 roky, individuálně kombinovaná zevní radioterapie s intersticiální brachyterapií.
- RP s rozšířenou pánevní lymfadenektomií (pacient musí být informován o vysoké pravděpodobnosti následné multimodální léčby).
- 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 deprivační 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).

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,
- zvážit přidání abirateronu po dobu 2 let ke kurativní radioterapii prostaty a ev. pánve (při cN1) v kombinaci s dlouho- dobou ADT u pac. s cN1 M0, nebo u cN0 M0 s aspoň 2 rizikovými faktory (cT3–4, Gleason ≥ 8 , PSA $\geq 40 \mu\text{g/l}$). Podání je off-label.

Lokální terapie karcinomu prostaty – RP a kurativní RT:

- po RP je očekáváno, že nedetekovatelného PSA bude dosaženo do 6 týdnů ,

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	8 z 18	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/015

- o po kurativní RT je pokles PSA pomalejší, dosažení nadiru (až 3 roky a více) PSA < 0,5 µg/ml je spojováno s dobrou prognózou.

Adjuvantní a salvage léčba po RP

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

- o 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),
- o 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),
- o v případě cN0 lze zvážit jako alternativu ADT u vybraných pacientů podávání bicalutamidu 150 mg na 2 roky,
- o odložená salvage radioterapie při vzestupu PSA > 0,2 µg/l (optimálně před dosažením hladiny 0,5 µg/l) s ADT na 6 mě- síců, ev. salvage brachyterapie po selhání zevní radioterapie.

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.

Selhání lokální léčby

- o PSA monitoring slouží k zachycení residuálního pánevního postižení či výskytu mikrometastáz
- o za selhání lokální léčby po RP je považováno jakékoliv potvrzené zvýšení PSA nad detekční limit kitu ve dvou následných měřeních
- o za selhání lokální léčby po kurativní RT je považován vzestup PSA o 2 ng/l nad nadir po RT

Zvažované možnosti léčby:

- o 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),
- o po RT – androgenní deprivace, salvage RP pouze ve vybraných případech

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-fluciclovín 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 fluciclovín- 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-fluciclovín PET/CT až okolo 90–95 %.

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	9 z 18	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/015

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 0,2ug/l nebo perzistující hodnotou PSA po RP ev. po selhání primární hormonální léčby, u pacientů u nichž přichází v úvahu kurativní záchranná léčba, ev. je zvažována cílená radionuklidová terapie s ligandy PSMA.

Prevence kostních příhod

Všichni pacienti s ADT by měli užívat kombinaci vápníku s vitamínem D jako prevenci osteoporózy. U pacientů s ADT, neužívajících bisfosfonáty či denosumab (BMA), by mělo být zvaženo provedení denzitometrie. Zvážit podávání BMA u pacientů s mHSPC při rozsáhlém kostním postižení či osteolýze. U pacientů s mCRPC a kostním postižením vždy zvažovat podávání BMA.

Léčba metastatického karcinomu prostaty (TX NX M1)

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 progresivní definovaným splněním dvou ze tří tzv. high risk kritérií: GS \geq 8, \geq tři kostní metastázy, viscerální metastázy (1). Léčba abirateronem musí být zahájena do tří měsíců od zahájení ADT.
- 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 \geq 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. Léčba apalutamidem musí být zahájena do šesti měsíců od zahájení ADT.
- 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. Léčba enzalutamidem musí být zahájena do 6 měsíců od zahájení ADT.
- **darolutamid** je indikován k léčbě dospělých mužů s metastazujícím hormonálně senzitivním CaP v kombinaci s docetaxelem a androgen deprivační terapií.
- u pacientů v dobrém stavu PS 01 s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty s limitovaným metastatickým postižením (tedy nesplňujícími kritéria highvolume 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).

Léčba kastračně rezistentního karcinomu prostaty (CRPC)

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

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	10 z 18	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/015

- o biochemická progrese: tři následné vzestupy PSA v odstupu minimálně jednoho týdne; výsledné zvýšení PSA je 2× o 50 % nad nadír a současně je výsledná hodnota PSA nad > 2 ug/l. nebo
- o radiologická progrese: výskyt dvou nebo více nových kostních lézí nebo progrese v měkkých tkáních podle RECIST.

U všech nemocných je indikováno zajištění kastročnicí hladin LHRH agonisty/antagonisty, nebo chirurgickou kastročnicí (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 µg/ml provést scintigrafii skeletu a CT břicha a malé pánve. Jsou-li vyšetření negativní, měla by být opakována, když je PSA nad 5 µg/ml a opět při zdvojení PSA při testování PSA po 3 měsících. Při indikaci citlivějších moderních zobrazovacích metod bychom měli zvažovat benefit pro pacienta.

Léčba nemetastatického CRPC (nmCRPC, M0 CRPC, non-mCRPC)

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

Léčba asymptomatického či mírně symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC):

- o pokračování v ADT (LHRH analoga), nebyla-li provedena OE,
- o abirateron + prednison(1),
- o enzalutamid (1),
- o **olaparib** v kombinaci s abirateronem a prednisonem u pacientů s mCRPC, u kterých chemoterapie není klinicky indikována
- o docetaxel + prednison
- o prevence kostních příhod SRE (1),
- o paliativní radioterapie.

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

- o 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.
- o 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.

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

- o docetaxel + prednison
- o Radium223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz, ECOG 0-2 metastáz s možnou lymfadenopatií do 3 cm) jejichž

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	11 z 18	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/015

onemocnění progreduje po nejméně dvou předchozích liniích systémové léčby mCRPC (jiné než ADT) nebo kteří nejsou způsobilí pro žádnou dostupnou systémovou léčbu mCRPC.

- o symptomatická a podpůrná léčba

Následná léčba

Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem obsahujícím docetaxel:

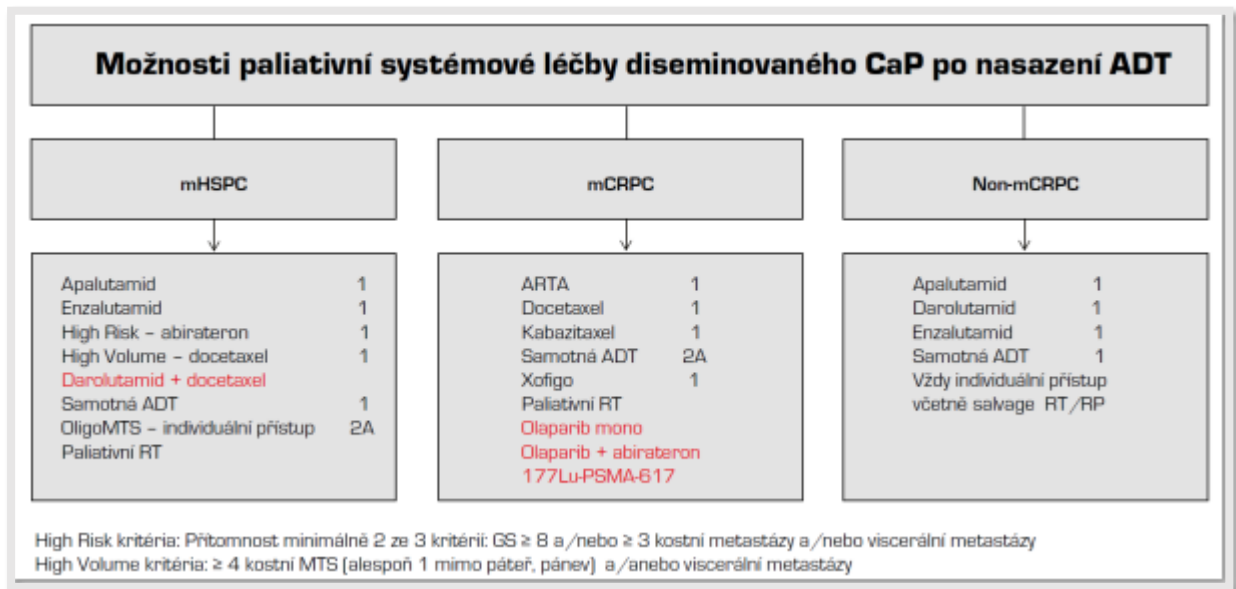
- o chemoterapie kabazitaxel + prednison (1),
- o inhibitor androgenní biosyntézy abirateron acetát + prednison (ECOG 0-2) (1),
- o inhibitor signalizace androgenních receptorů enzalutamid (ECOG 0-2) (1),

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 agentů (kabazitaxel a ARTA) v léčbě mCRPC po docetaxelu (3). Použití docetaxelu (docetaxel retreatment) v této indikaci není ověřeno na základě prospektivních dat, je založeno převážně na retrospektivních datech, která jsou v řadě aspektů inkonzistentní (3).

- o **177Lu-PSMA-617** s nebo bez ARTA u karcinomu s expresí PSMA, kteří již byli léčeni ARTA a chemoterapií na bázi taxanů

Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem ARTA:

- o docetaxel + prednison
- o **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.



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, 2 a téměř třetina pacientů má deficit v HRR genech.

Indikace ke genetickému vyšetření:

- - ≥ 2 případy karcinomu prostaty u blízkých příbuzných, aspoň u jednoho ve věku ≤ 55 let,
- - ≥ 3 případy karcinomu prostaty u blízkých příbuzných v jakémkoli věku,
- - karcinom prostaty (Gleason ≥ 7 , nebo primárně metastatický karcinom) a ≥ 1 případů karcinomu prostaty, prsu, ovaria nebo pankreatu u blízkých příbuzných.

Multigenové testování pro účely personalizované medicíny:

- testování germinálních mutací – navrhuje onkolog a odesílá pac. na genetickou poradnu
- testování somatických mutací – pacienti s vysoce rizikovým karcinomem prostaty, u kterých je např. plánována léčba PARP inhibitory.

Doporučuje se multigenové testování obsahující minimálně BRCA1, BRCA2, HRR mutace (ATM, PALB2, CHEK2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, FANCL, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L) a MSI (HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2). Preferováno je testování z recentní biopsie, případně testování cirkulující nádorové DNA.

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

6. MODALITY LÉČBY

Chirurgická léčba

Radikální prostatektomie je indikována u všech pacientů s lokalizovaným karcinomem bez postižení LU a vzdálených metastáz s předpokládanou dobou přežití > 10 roků bez významnějších komorbidit. Zpravidla se neprovádí při hladině PSA > 20 ng/ml (nejde ale o absolutní kontraindikaci). Kurativní chirurgickou léčbou je radikální retropubická prostatektomie, laparoskopická radikální prostatektomie nebo roboticky asistovaná radikální prostatektomie. V indikovaných případech (u středního rizika s pravděpodobností postižení > 5% dle nomogramu) je součástí výkonu pánevní lymfadenektomie. Paliativní chirurgickou léčbou je oboustranná orchiektomie v rámci androgen deprivativní terapie (ADT).

Radioterapie

Indikace, objemy, dávky, frakcionace

Možnosti RT:

- Kurativní radioterapie
 - samotné prostaty
 - prostaty a semenných váčků
 - prostaty a spádových uzlin
- Pooperační RT
- Paliativní RT

Adjuvantní léčba po radikální prostatektomii

Positivní okraje, invaze přes pouzdro (pT3a,b), možnosti dalšího postupu:

- časná adjuvantní RT – při pozitivních chirurgických okrajích, u pT3 a nenulové hodnotě PSA po operaci.
- odložená (salvage) RT – sledovat PSA a terapii zahájit až při známkách progresu (vzestup PSA >0,2 ug/l, optimálně před zvýšením > 0,5 ug/l), preferovat při příznivých prognostických faktorech (\leq pT3a, odstup od primární léčby > 3 roky, GS \leq 7)
- k salvage léčbě při perzistenci karcinomu prostaty (PSA neklesne do 8 týdnů po operaci k nulové hodnotě, PSA >0,7 ug/l, pN0) lze zvážit přidání bicalutamidu 150 mg/den po dobu 24 měsíců po zahájení RT

Postižení uzlin (pN1):

- časná pooperační RT + LHRH agonista/antagonista po dobu až 24 měsíců

Radikální ozáření prostaty samotné (IMRT)

Indikace:	nízké riziko
GTV:	nelze definovat
CTV:	prostata
PTV:	CTV + 1,0 cm lem, proti rektu 0,8 cm
Dávka:	78 – 80 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy
	alternativní schéma pro starší pac. (>70 let):
	67,5 – 70,0 Gy, denní frakcionace 2,5 Gy, 27-28 fr. (ekv. 78-80 Gy)

Radikální ozáření prostaty + baze semenných váčků (IMRT)

Indikace:	střední riziko
CTV1:	prostata a baze semenných váčků (2/3 objemu, baze)
PTV1:	CTV1 + 1,0 cm lem, proti rektu 0,8 cm
PTV1-PTV2:	PTV1 – PTV2 (PTV2 není součástí PTV1)
Dávka:	64,0 – 66,0 Gy, denní frakce 1,65 Gy
CTV2:	prostata
PTV2:	CTV2 + 1,0 cm lem, proti rektu 0,8 cm
Dávka:	78 – 80 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy (SIB)

Radikální ozáření prostaty, semenných váčků a pánevních uzlin (IMRT)

Indikace: vysoké a velmi vysoké riziko, pravděpodobnost postižení uzlin □ 15%

Ve 2 fázích:

CTV1:	prostata (CTV-T), semenné váčky a pánevní uzliny (zevní ilické vč.obturátorových, vnitřní ilické (hypogastrické), presakrální v úrovni prvních 3 sakrálních obratlů, nejnižší etáž společných ilických). Protože nepostižené uzliny nejsou na CT viditelné, bereme jako základ CTV-N cévní kmeny s lemem 7 mm.
PTV1:	CTV1 + lem 10 mm
Dávka:	44,0 – 46,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy
CTV2:	prostata a baze semenných váčků (u T3b celý objem postiženého váčku)
PTV2:	CTV2 + 1,0 cm lem, proti rektu 0,8 cm
Dávka:	30,0 – 32,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy
Celková dávka:	74 – 76 Gy

V 1 fázi (FN Bulovka):

CTV1:	viz výše
PTV1:	viz výše
PTV1-PTV2:	PTV1 – PTV2 (PTV2 není součástí PTV1)
Dávka:	56,0 Gy, denní frakcionace 1,4 Gy
CTV2:	prostata a baze semenných váčků (u T3b celý objem postiženého váčku)
PTV2:	CTV2 + 1,0 cm lem, proti rektu 0,8 cm
Dávka:	76,0 – 80,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy (SIB)

Při vysokém věku, přítomnosti interkurentních chorob a horší toleranci je možno celkovou dávku snížit.

Radikální ozáření lůžka prostaty (IMRT)

Indikace:	lokální recidiva po RAPE
CTV:	lůžko prostaty
PTV:	CTV + 1,0 cm lem, proti rektu 0,8 cm
Dávka:	68 – 70 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy

Pooperační ozáření lůžka prostaty a pánevních uzlin (IMRT)

Indikace:	pT3a,b a pT4, pN+
CTV1:	lůžko prostaty a pánevní uzliny (viz výše)
PTV1:	CTV1 + lem 10 mm, anatomické vymezení viz výše.
Dávka:	45,0 – 50,4 Gy, denní frakcionace 1,8 Gy
CTV2:	lůžko prostaty (event. anatomická oblast baze sem.váčků)
PTV2:	CTV2 + lem 1,0 cm, proti rektu 0,8 cm
Dávka:	18,0 – 20,0 Gy, denní frakcionace 2,0 Gy
Celková dávka na prostatu:	minim. 68,0 – 70,0 Gy

Paliativní RT

Nejčastější indikace: metastázy skeletu, hematurie, blokáda uzlin. Technika a celková dávka a frakcionace individuální, podle rozsahu, celkového stavu apod.

Ozáření prsních žláz

Indikace: algický syndrom při hormonální léčbě nebo preventivně při plánovaném podání estrogenů. Dávka 5x3,0 Gy elektronovým svazkem 6 nebo 9 MeV 3x týdně.

Radioterapie - technika

Poloha pacienta: na zádech s fixovanými dolními končetinami Combifixem. Pacient se hodinu před lokalizací (a před každou frakcí) naposled vymočí a následně vypije 0,5 litru tekutin. Před plánováním a před každou frakcí musí mít pac. vyprázdněné rektum (dieta, event. použití projímadla). U pacientů s nízkým a středním rizikem možnost zavedení zlatých zrn urologem 10 dní před plánováním RT. CT skeny **s kontrastem** po 3 mm (prostata a semenné váčky), po 5 mm (celá pánev). Konturuje se CTV_{1,2}, PTV_{1,2}, rektum (od anu resp. od sedacích hrbolů po rektosigmoideální ohyb, cca 12 cm), celý močový měchýř, dorzální strana rekta (pomocná struktura, 5 a více mm dorzálně od PTV), bulbus penis, hlavice femurů. Event. se zhotoví T2W MRI řezy T_{1,2} po 3 mm a fúzí s CT. Při konturování na CT bez lemu na CTV, při konturování podle MRI zvážit lem 3 mm, zejm. v oblasti apexu prostaty.

Technika:

- prostata a baze sem. váčků – IMRT (5 konvergentních polí: 315°, 45°, 180°, 255°, 105°) nebo V-MAT
- prostata a pánevní uzliny – 5 polí (IMRT)

Zdroj: lineární urychlovač, energie fotony 18 MV

Kritické orgány a toleranční dávky pro prostatu +- s.v. (pro dávku 80 Gy):

orgán:	max. objem, který obdrží danou dávku:
rektum:	75 Gy (V_{75}) < 15% (nebo 75 Gy obdrží < 15 cm ³) 70 Gy (V_{70}) < 25% 60 Gy (V_{60}) < 50% 50 Gy (V_{50}) < 65%
močový měchýř:	70 Gy (V_{70}) < 25% (nebo 75 Gy obdrží < 25 cm ³) 50 Gy (V_{50}) < 65%
dorzální stěna rekta:	52 Gy (V_{52}) < 10%
bulbus penis:	$D_{\text{mean}} < 52$ Gy
hlavice femorů:	52 Gy (V_{52}) < 10%
tenké střevo:	$D_{\text{max}} = 55$ Gy 50 Gy (V_{50}) < 5% (150 cm ³ < 40 Gy)

Kritické orgány a toleranční dávky pro objemy zahrnující pánev (RTOG Consensus, 2009):

rektum:	70 Gy (V_{70}) < 20% 50 Gy (V_{50}) < 50%
močový měchýř:	70 Gy (V_{70}) < 30% 55 Gy (V_{55}) < 50%

tenké střevo a hlavice femorů: viz výše

Kritéria pro hodnocení IMRT plánů:

PTV prostata: 95% dávky >= 98% objemu

Histogram dávka-objem se zhotovuje pro výše uvedené orgány.

Plánování radioterapie se řídí podle pracovního postupu „Plánování zevní RT s CT s 3D výpočtem distribuce dávky“ nebo „Plánování RT s CT technikou IMRT“.

Verifikace polohy pomocí portálových snímků se řídí podle pracovního postupu „Verifikace nastavení pacienta podle snímků vytvořených portálovým zobrazením. U dávek >78 Gy verifikace polohy pomocí

CB-CT. Při aplikaci fiducials (Au zrna) denní kontrola polohy zrn a korekce stolu. Verifikace dávky podle technického protokolu.

Milano (University of Rochester), 2007:

Rektum: 70Gy (V_{70}) < 20-25% - pozdní toxicita grade 2 < 5%

Pollack (Fox Chase Cancer Center), 2003:

„Soft“ kritérium pro hodnocení IMRT plánů – 90% izodóza by měla probíhat ventrální polovinou rekta na všech řezech, 50% izodóza by měla probíhat na všech řezech rektem (před dorzální stěnou rekta) a ne až za rektem.

Systemová léčba

Používaná schémata ADT a chemoterapie viz aktuální vydání Modré knihy.

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
Relugolix (Orgovyx) (Pokročilý hormon-senzitivní karcinom prostaty)	Nasycovací dávka 360 mg, standardní dávkování 120 mg	p.o.	1× denně

7. DISPENZARIZACE

Pravidelná a doživotní. Dispenzarizaci provádí urolog (pac. léčení operací, pac.léčení paliativní HT) nebo onkolog (pac. léčení RT s kurativním záměrem).

Obecná doporučení ke sledování po lokální terapii:

- o - rutinní DRE po RP není vyžadováno u pacientů s příznivou histologií (tj. < pT3, pN0, GS < 8), pokud se pravidelně kontroluje PSA
- o rutinní DRE po RT by mělo probíhat vždy, vzhledem k možnosti vzniku sekundárních malignit (rekta, anu) a chronické radiační proktitidy
- o rutinní followup 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
- o biopsie prostaty po kurativní RT by měla být indikována pouze u pacientů indikovaných k salvage terapii

Datum vydání	Autor	Schválil	Verze	Strana	Uloženo	Aktualizace	Označení
28. 12. 2023	MUDr. Slavíček a kolektiv	Ř	03	17 z 18	sekretariát	dle potřeby	II.PLP/NJ/KP/015

- o u asymptomatických pacientů bez biochemického relapsu nejsou indikovány žádné zobrazovací metody

Kastračně senzitivní onemocnění – sledování během androgen-deprivační terapie:

- o -obecně jsou pacienti sledováni ve 3–6 měsíčních intervalech
- o 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
- o u všech pacientů by měla být doporučena změna životního stylu (tj. dieta, fyzická zátěž, ukončení kouření apod.)
- o pacienti na dlouhodobé ADT terapii by měli být předem vyšetřeni a dále monitorováni se zaměřením na vedlejší účinky ADT (osteoporóza, metabolický syndrom, kardiovaskulární riziko)

Kastračně rezistentní onemocnění:

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