

## 19. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PROSTATY (C61)

### 19.1 Léčba lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty (cT1-3 N0 M0)

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

##### Léčba dle preference informovaného pacienta

##### 1. Radikální prostatektomie (RP)

- operační přístupy – otevřená, laparoskopická, robotická RP jsou z hlediska onkologické bezpečnosti srovnatelné,
- nemocní s předpokládanou dlouhou dobou dalšího života (nad 10 let),
- rozšířená pánevní lymfadenektomie (obligatorně u středně rizikového karcinomu s rizikem postižení uzlin >5% dle nomogramu,
- v indikovaných případech nervy šetřící operační postupy.

##### 2. Radioterapie s kurativním záměrem viz standard SROBF ([www.srobf.cz](http://www.srobf.cz))

Indikace radioterapie je specifikována v Národních radiologických standardech – radiační onkologie, Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016 ([www.srobf.cz](http://www.srobf.cz)).

- teleradioterapie -3D konformní radioterapie nebo IMRT (intensity modulated RT), případně stereotaktická RT (ta má zatím nižší úroveň důkazů - 2B),
- radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí (u nemocných s nízkým rizikem není nutná, u pacientů se středním rizikem – krátkodobé režimy),
- 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 µg/l, velikost prostaty < 30 g, IPSS ≤ 12),
- kombinovaná zevní radioterapie a brachyterapie.

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

- k aktivnímu sledování a odložené lokální léčbě je vhodný pacient s nádorem cT1-2a, s nízkou hodnotou PSA (≤ 10 µg/l), nízkým GS (GS = 6) a menším rozměrem nádoru (≤ 2 pozitivní vzorky),
- léčbu zahajujeme při známkách aktivity onemocnění (např. progresu GS v rebiopsii po 4–6 měsících při PSA doubling time < 3 roky, při známkách lokální progresu) nebo dle přání pacienta,
- významným faktorem při rozhodování o pečlivém sledování je celkový stav pacienta a prognóza onemocnění, watchful waiting na rozdíl od active surveillance neobsahuje doporučení k rebiopsiím, nýbrž jen sledování PSA a klinické vyšetření à 4–6 měsíců. Tato strategie je vhodná pro nemocné s významnými komorbiditami limitujícími celkové přežití.

#### 19.1.2 Léčba vysoce rizikového karcinomu prostaty (cT2c-3 a/nebo GS 8-10 a/nebo PSA > 20 µg/l)

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

1. Radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí, hormonální léčba prolongovaná na 18 měsíců (event. 2–3 roky, individuálně kombinovaná zevní radioterapie s intersticiální brachyterapií).
2. RP s rozšířenou pánevní lymfadenektomií (pacient musí být informován o vysoké pravděpodobnosti následné multimodální léčby v závislosti na patologickém nálezu a dalším průběhu onemocnění).
3. Hormonální léčba pacientů nevhodných ke kurativní léčbě jako paliace symptomů u lokálně pokročilého onemocnění (cT3-4) s vyšší hodnotou PSA (≥ 50 µg/l) a PSA-DT < 12 měsíců. Léčba primárně jako **monoterapie** – LHRH agonisté/antagonista nebo orchiektomie, **tzv. androgen deprivace terapie** – ADT.
  - časná,
  - odložená,
  - androgenní suprese v režimu kontinuálním nebo intermitentním.

**19.1.3 Adjuvantní a záchranná léčba po RP**

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

- časná adjuvantní radioterapie (pozitivní chirurgické okraje, pT3, pN1, nenulová hodnota PSA po RP),
- odložená záchranná radioterapie při vzestupu PSA > 0,2 µg/l (optimálně před dosažením hladiny 0,5 µg/l), ev. salvage brachyterapie po selhání zevní radioterapie,
- v případě pN1 je indikována adjuvantní radioterapie a LHRH agonisté/antagonista.

**19.1.4 Obecná doporučení indikace androgendeprivační léčby (ADT) kombinované s radioterapií****• Neoadjuvantní ADT**

T2 Nx M0, GS 8–10

T3–4 Nx M0 GS 6–10

Optimální trvání neoadjuvantní aplikace 6–8 měsíců.

**• Adjuvantní ADT**

T1–2 Nx M0, GS > 6 a PSA > 10 µg/l

T3–4 Nx M0

Tx N+ M0

Doporučená doba podávání ADT je 1,5–3 roky.

**19.1.5 Selhání lokální léčby**

Za selhání lokální léčby je považována hodnota PSA > 0,4–0,5 µg/l po RP, případně i hodnoty nižší při jejich kontinuálním vzestupu a vzestup hladiny PSA o 2 µg/l nad nadir po radioterapii.

Zvažované možnosti léčby:

- po RP – radioterapie nebo androgenní deprivace dle pravděpodobnosti lokální nebo systémové recidivy,
- po RT – androgenní deprivace, salvage RP pouze ve vybraných případech.

**19.2 Léčba metastatického karcinomu prostaty (Tx Nx M1)****19.2.1 Hormonální léčba hormonálně senzitivního metastatického karcinomu prostaty (mHSCP)**

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

- časná nebo odložená,
- kontinuální nebo intermitentní,
- chemohormonoterapie (ADT + docetaxel bez prednisonu). Chemoterapie je indikována u pacientů s vysokým rizikem časně progresu definovaným jako přítomnost viscerálních metastáz a/nebo ≥ 4 kostní metastázy (minimálně jedna z těchto metastáz musí být mimo pánev a páteř). Současně je indikována ADT. Je indikováno 6 cyklů chemoterapie docetaxel (bez prednisonu) (1). Tato indikace docetaxelu je v současnosti off-label.

Po selhání ADT (androgen deprivační terapie) nutno zvážit existenci kastračně rezistentní formy onemocnění.

**19.3 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:

- biochemická progres: tři následné vzestupy PSA (při PSA > 2 µg/l) v odstupu minimálně jednoho týdne; výsledné zvýšení PSA je 2× o 50 % nad nadir.

nebo

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

U všech nemocných je indikováno zajištění kastračních hladin LHRH analogy nebo chirurgickou kastrací<sup>(1)</sup>.

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 ng/ml provést scinti skeletu. Je-li negativní, mělo by být opakováno, když PSA je nad 5 ng/ml a opět při zdvojení PSA při testování PSA po 3 měsících.

**Léčba nemetastatického CRPC (M0 CRPC)**

- zajištění ADT (LHRH analogu nebo OE),
- sledování u nemocných, kde PSA-DT > 10 měsíců,
- sekundární hormonální manipulace je možností u pacientů s PSA DT < 10 měsíců. Při sekundární hormonální manipulaci mohou být využity antiandrogeny u pacientů, kde byla iniciálně provedena chirurgická či farmakologická kastrace, ketokonazol, kortikoidy, estrogeny,
- zařazení do klinických studií.

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

- abirateron + prednison(1),
- enzalutamid (1),\*
- prevence SRE (1),
- sledování (1),
- paliativní radioterapie.

\* **k 1. 3. 2017 není rozhodnuto o úhradě z prostředků v. z. p.**

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

- chemoterapie docetaxel + prednison ve třítydenním režimu(1); doporučováno aplikovat maximálně 10 cyklů. Léčba prokázala prodloužení celkového přežití a paliativní efekt ve srovnání s chemoterapií mitoxantron + prednison– léčba by měla být upřednostněna u pacientů s rychlou progresí onemocnění,
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz) nevhodných na léčbu docetaxelem (1).

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

- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami, (bez známých viscerálních metastáz, ECOG 0-2) nevhodných na léčbu docetaxelem (1),
- estramustin fosfát (3),
- symptomatická a podpůrná léčba.

**Poznámka pro indikaci léčby Radiem-223****Pacient nevhodný k léčbě docetaxelem:**

Pacient musí splňovat alespoň jedno velké kritérium nebo alespoň dvě malá kritéria.

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Velká kritéria | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku</li> <li>• Výchozí počtem neutrofilů &lt; 1 500 buněk/mm<sup>3</sup></li> <li>• Těžké poškození jater (hladina sérového bilirubinu vyšší než HHN a/nebo hladinou ALT a AST vyšší než 3,5násobek HHN ve spojení s hladinou alkalické fosfatázy vyšší než 6násobek HHN)</li> </ul> |
| Malá kritéria  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Přítomnost polyneuropatie</li> <li>• Věk nad 75 let</li> <li>• PS ECOG 2</li> <li>• Diabetes mellitus léčený PAD nebo insulinem</li> <li>• Závažné komorbididy, které zvyšují riziko chemoterapie</li> </ul>                                                                                                                                         |

**Následná léčba:**

Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem obsahujícím docetaxel:

- chemoterapie kabazitaxel + prednison (1),
- inhibitor androgenní biosyntézy abirateron acetát + prednison (ECOG 0-2) (1),
- inhibitor signalizace androgenních receptorů enzalutamid (ECOG 0-2) (1),
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz) (1).

U uvedených léčebných možností bylo prokázáno prodloužení celkového přežití a paliativní efekt po selhání chemoterapie docetaxel + prednison. V případě kabazitaxelu bylo provedeno srovnání s režimem mitoxantron + prednison, u abirateron acetátu, enzalutamidu a radia-223 bylo srovnání s placebem. PSA flare up při podávání taxanů v prvních 12 týdnech není známkou selhání léčby a důvodem k jejímu ukončení (1). Abirateron acetát, enzalutamid, kabazitaxel jsou indikovány na základě randomizovaných studií jako standard léčby u mCRPC po selhání docetaxelu (1). Z výsledků

prospektivních studií vyplývá, že abirateron acetát a enzalutamid mají být užity v léčbě po selhání chemoterapie s docetaxelem, za předpokladu že abirateron acetát, enzalutamid nebyly použity v léčbě před docetaxelem (1). Na základě údajů z retrospektivních studií se poukazuje na možnost využití kumulativního benefitu pro přežití u sekvenčního podávání nových agentů (kabazitaxel, ARTA či ARTA, kabazitaxel) v léčbě mCRPC po docetaxelu (3). Použití docetaxelu (docetaxel retreatment) a estramustinu v této indikaci není ověřeno na základě prospektivních dat, je založeno převážně na retrospektivních datech, která jsou v řadě aspektů inkonzistentní (3).

#### Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem ARTA:

- docetaxel + prednison,
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz).

#### Indikace ke genetickému vyšetření nemocných s karcinomem prostaty

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

Indikace ke genetickému vyšetření:

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

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

#### Literatura:

1. Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(18 suppl): Abstract LBA2.
2. Tannock, I.F., de Witt, R., Berry, W.R. et al: Docetaxel plus prednisone or Mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351, 1502–1512.
3. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-301, a phase 3 study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) pretreated with docetaxel. *European Multidisciplinary Cancer Congress 2011, abstract 7000*.
4. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet* 2015; 16(2): 152–160 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7).
5. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, et al., TAX-327 investigators. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clinical Cancer Research* 2008; 14: 2763–2767.
6. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154.
7. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–822.
8. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter radium-223 and Survival in Metastatic prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.
9. Cheetham PJ, Petrylak DP. Alpha Particles as Radiopharmaceuticals in the Treatment of Bone Metastases: Mechanism of Action of Radium-223 Chloride (Alpharadin) and Radiation protection. *Oncology (Williston Park)* 2012; 26: 330–337, 341.
10. Harrison M.R., Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ: Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer Management and Research* 2013; 5: 1–14.
11. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS et al: Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol*. 2014 Mar 6. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.056. [Epub ahead of print.]
12. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *NEJM* 2012;367(13):1187–97.DOI 10.1056/NEJMoa1207506.
13. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich et al: Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer, *N Engl J Med* 2013; 369:213-223 July 18, 2013 DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.
14. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424-433.
15. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K et al Optimal management of mCRPC: Highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1617-27 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.010>.
16. Maines F. et al., Sequential use of new agents (NAs) after docetaxel (DOC) first line in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts): A pooled-analysis of the published studies, *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 7; abstr 258).
17. Oudards S. et al, Prognostic factors for survival and sequencing of life-extending therapies in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts), *Annals of Oncology* (2014) 25 (suppl. 4): iv255-iv279. 10.1093/annonc/mdu336.
18. Oudard S et al. Updated results of the FLAC European database of metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with life-extending therapies in post-docetaxel setting. *Eur J Cancer* 2015; 51 (suppl); abstract 2541.
19. Mohler JR et al: NCCN Guidelines Version 1.2017 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf).
20. David Crawford, Nelson N. Stone, Evan Y. Yu and the Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and Recommendations for Early Identification of Metastatic Disease in Prostate Cancer. *UROLOGY* 83: 664e669, 2014.
21. Národní radiologické standardy - radiační onkologie, *Věstník MZ ČR, částka 2*, 26. 1. 2016 ([www.srobf.cz](http://www.srobf.cz)).