

Současná diagnostika a léčba lokálně pokročilého karcinomu prostaty

MUDr. Milan Král, Ph.D., MUDr. Michal Grepl, Ph.D., doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Urologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Ačkoli vlivem programů časně detekce došlo ke snížení počtu lokálně pokročilých karcinomů prostaty, stále jsou urologové i onkologové konfrontováni s nezanedbatelným počtem těchto pacientů. Jejich terapie vyžaduje často specifický přístup. Zatímco dříve byla tato pokročilá stadia spíše předmětem pro radioterapii, dnes se naopak dostává do popředí operační řešení vzhledem k optimistickým onkologickým i funkčním výsledkům. Předkládaný článek nabízí komplexní pohled na problematiku diagnostiky a léčby lokálně pokročilého karcinomu prostaty.

Klíčová slova: karcinom prostaty, léčba, radikální prostatektomie, radioterapie, hormonální léčba.

Current diagnosis and treatment of locally advanced prostate cancer

Despite decrease of locally advanced prostate cancers due to early detection programs, both urologists and oncologists are facing not negligible number of such patients. Their therapy often needs specific approach. While, previously, these advanced stages of cancers were matter of radiotherapy, nowadays radical prostatectomy plays an important role because of optimistic oncologic and functional results. This review presents complex insight into diagnostics and therapy of locally advanced prostate cancers.

Key words: prostate cancer, therapy, radical prostatectomy, radiotherapy, hormonal treatment.

Urol. praxi, 2013; 14(3): 115–118

Úvod

Karcinom prostaty (KP) patří k nejzávažnějším uroonkologickým onemocněním s celosvětově vysokou incidencí. Podle statistických údajů jde celosvětově o 2. nejčastěji diagnostikované solidní nádorové onemocnění s incidencí 903 500 případů (14% všech malignit) a mortalitou 258 400 (6%) (1). Tento všeobecný trend kopíruje i situace v ČR. Dle údajů Národního onkologického registru z roku 2009 je incidence KP v ČR 119,3/100 000 mužů a mortalita 28,5/100 000 mužů. V reálných číslech byl v české populaci nově diagnostikován karcinom prostaty v 6 154 případech a 1 472 mužů na KP zemřelo (2). V posledních letech jsme dle dat z databáze SEER (USA) svědky mírného poklesu jak incidence, tak mortality na KP (3).

Zatímco léčba lokalizovaných karcinomů je ve velkém procentu případů úspěšná a pacienti jsou po radikální prostatektomii či radioterapii vyléčení, situace u lokálně pokročilých karcinomů je podstatně horší. Léčba často vyžaduje multimodální přístup, navzdory tomu dochází s různým odstupem od jejího ukončení k relapsu choroby, lokální progresi či metastazování.

Vlastní léčba je vedena dle stratifikace rizik pacienta s ohledem na iniciální PSA, staging a grading karcinomu. Dle D'Amicovy klasifikace patří lokálně pokročilý karcinom do skupiny s vysokým rizikem (spolu s pacienty s Gleasonovým skóre 8–10 či PSA nad 20 ng/ml) (4). Zahnuje tak pacienty s extrakapsulární propagací či mikroskopickým postižením hrdla měchýře (T3a), invazí vezikul/y (T3b) či infiltrace stěny měchý-

ře, příčně pruhovaného sfinkteru, stěny rekta či okolních struktur (T4). V této souvislosti je však třeba uvést, že riziko předoperačního overstagingu činí až 27% dle údajů z rozsáhlého souboru 841 cT3 N0 M0 pacientů (5). V praxi to znamená, že tito pacienti, předoperačně hodnoceni jako cT3, budou pooperačně stadia pT2. Z onkologického dlouhodobého hlediska tak mají celkové přežití i přežití specifické pro karcinom velmi optimistické (10leté a 15leté přežití specifické pro karcinom činilo 90 a 79%).

Diagnostika

Základem každého vyšetření je digitální rektální vyšetření a transrektální ultrasonografie (TRUS). Při vyslovení podezření na pokročilý karcinom prostaty je nutno zodpovědět na otázky, zda jde o uni či bilaterální postižení prostaty, jaký je objem/rozsah tumoru, kde přesně se nachází ložisko (báze, střední část prostaty či apex) a vztah k laterálním sulkům a vezikulám. Vlastní PSA je spíše jen úvodním indikátorem biopsie, pokud se pro tuto nerozhodne kliník z důvodu suspektního rektálního nálezu na prostatě.

TRUS

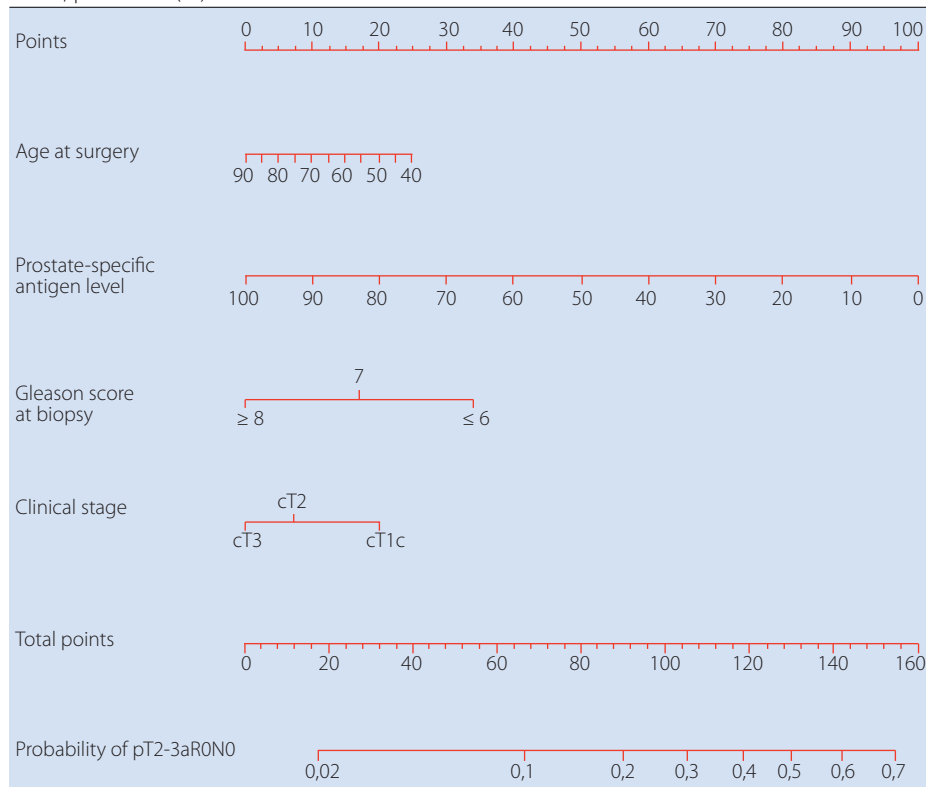
Krom běžně užívaných bioptických schémat mohou být prováděny cílené biopsie do ložisek zjištěných palpací či transrektální sonografií. Biopsie vezikul je pak indikována v případě, že by průkaz karcinomu ve vezikule vedl ke změně terapeutického postupu. Riziko postižení vezikul se zvyšuje v případě positivity vzorků z báze prostaty.

Současně stoupá pravděpodobnost extrakapsulární propagace při více než třech ipsilaterálně pozitivních vzorcích, s rostoucím objemem nádoru v každém z bioptických válečků a v přítomnosti karcinomu v periferním okraji vzorku (6).

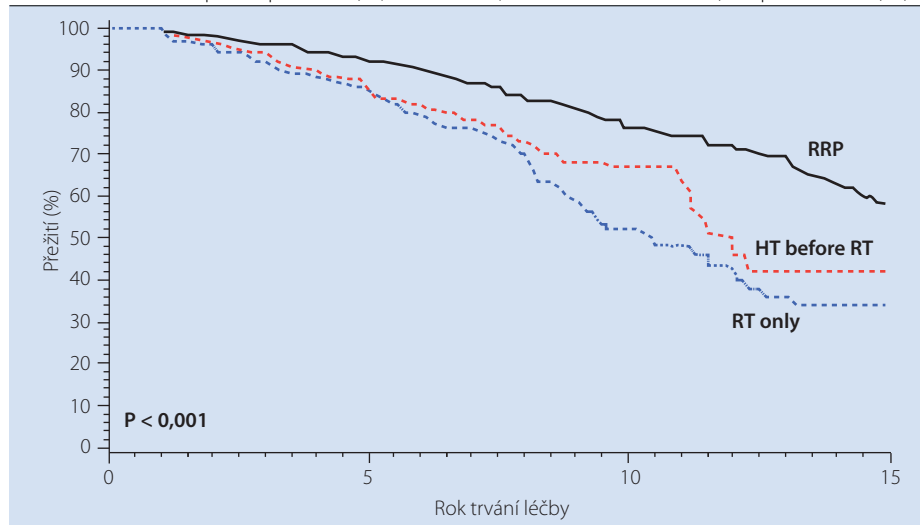
Magnetická rezonance (MRI)

S rozvojem technologických možností i dostupnosti se magnetická rezonance stává významným doplňujícím vyšetřením nejen v rámci iniciálního stagingu, ale dokonce i v primární diagnostice KP (MRI navigovaná biopsie prostaty). V současné době je považována za nejpřesnější modalitu umožňující detailní zobrazení prostaty i periprostatických tkání vč. posouzení jejich případného vztahu (lokalizovaný vs. lokálně pokročilý KP). MRI s endorektální cívkou dosahuje pozitivní prediktivní hodnoty při posuzování extrakapsulární propagace a invaze vezikul 85 a 97 %, čímž se tak stává přesnějším vyšetřením než TRUS (7). Krom T1 a T2 vážených obrazů jsou používány sekvence DWI MRI (diffusion weighted imaging) a DCE MRI (dynamic contrast enhanced). Nové multiparametrické (Mp) 3T MRI s endorektální cívkou použitou současně s pánevní cívkou vykazují vysokou míru přesnosti i při korelaci s Gleasonovým skóre. Další s možností je vyšetření MRI spektroskopii, tedy další funkční vyšetření prostaty – sledováním dynamiky metabolismu – cholinu a citrátu – s rostoucí agresivitou karcinomu se snižuje až mizí syntéza citrátu v prostatě a naopak se zvyšuje množství cholinu (8–10).

Obrázek 1. Nomogram predikce karcinomu ohraničeného na preparát po RP - pT2/pT3a pN0, SM 0 stadia; převzato z (14)



Obrázek 2. Celkové přežití pacientů (RP, RT samotná, RT + hormonální léčba) – upraveno dle (22)



Terapie

Standardní léčebné postupy zahrnují řešení operační, radiační (s neoadjuvantní, konkomitantní a adjuvantní terapií), samostatnou hormonální léčbu a u vybraných pacientů lze postupovat alespoň po určitou dobu konzervativně.

Radikální prostatektomie

Aktivní přístup k léčbě lokálně pokročilého onemocnění podporují data téměř 45 000 mužů léčených prostatektomií či pouze sledovaných v programu SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results z období 1992–2005). Z analýzy databáze vyplývá, že rozdíl v úmrtnosti na karcin

nom byl největší právě u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem – v této skupině činila 10letá úmrtnost na KP 5,2 % u operovaných vs. 12,8 % u sledovaných pacientů oproti nízké rizikové skupině (mortalita operovaných vs. sledovaných dosahovala 1,4 % vs. 3,8 %) (11). Při indikaci terapeutického postupu je nutno zohlednit řadu parametrů, zejm. předpokládanou délku dožití pacienta a jeho preference. V současné době stále častěji indikujeme u vybraných pacientů s pokročilým onemocněním operační řešení. Vhodnými kandidáty jsou zejména mladší pacienti v celkově dobrém stavu, s nízkou diferencovaným a nízkobjemovým nádorem prostaty cT3.

Technika provedení se neliší od operace pro lokalizované onemocnění, vyžaduje však značné operační zkušenosti a tito pacienti by měli být směřováni do specializovaných pracovišť („high volume centers“ a „high volume surgeons“). V průběhu let se tak podařilo snížit morbiditu výkonu na velmi příznivou úroveň při udržení dobrých onkologických a funkčních výsledků (12). Z dat 235 pacientů s předoperačním hodnocením unilaterálního cT3a stadia bylo celkové přežití v 5 a 10 letech od výkonu 96 % a 77 % a přežití specifické pro karcinom 98,7 % a 91,6 % (u řady pacientů pochopitelně vč. adjuvantní/salvage RT, hormonální léčby či jejich kombinací). Nezávislými prediktory biochemického selhání byly v této práci objem karcinomu a stav chirurgických okrajů (13). Další multiinstitucionální studie zahrnující 1 366 high risk pacientů (Gleasonovo skóre ≥ 8 , cT3 a PSA ≥ 20 ng/ml) indikovaných k operaci prokázala karcinom ohraničený na preparát (tj. pT2 a pT3a, pN0, negativní chirurgické okraje) u 37 % pacientů. Tito dosahovali při 10letém sledování přežití bez biochemické progresy a přežití specifické pro karcinom 66 % a 98 % (14). Nomogram predikce pT2/pT3a pN0, SM 0 stadia viz obrázek 1.

Převzato z (14)

S ohledem na provedení výkonu je nutno uvést, že z onkologických důvodů je třeba na straně extrakapsulární penetrace provést širokou excizi pro vyšší riziko pozitivních okrajů. Ke zdokonalení výsledku výkonu se tak nabízí peroperační histologické vyšetření okrajů a v případě průkazu karcinomu v chirurgické linii (zejména posterolaterálně a apikálně) je možno ještě rozšířit excizi (15). Ačkoli ne všichni pacienti s pozitivními okraji dospějí do biochemické recidivy, tuto pravděpodobnost zvyšují krom rozsahu pozitivních okrajů zejména Gleasonovo skóre karcinomu > 7 , PSA > 20 ng/ml a stadium pT3b. V souboru Solowaye byly pozitivní okraje shledány u 37 % pacientů, z nichž do biochemické recidivy dospělo jen 19 % (16). Ne všichni takoví pacienti jsou v praxi kandidáty salvage RT či hormonální léčby – biochemická progresy předchází často dlouhou dobu progresi klinické. Samozřejmou součástí radikální prostatektomie u pokročilého karcinomu je rozšířená lymfadenektomie, neboť riziko pozitivních uzlin dosahuje 15–40 % (17). Tato zahrnuje obturatorní, zevní ilické, hypogastrické a presakrální uzliny (až 25 % pozitivních uzlin se nachází izolovaně v presakrální lokalizaci). Posun od limitované lymfadenektomie k rozšířené vedl k tomu, že se zvýšil počet odebraných uzlin v preparátu

z 10 na 21–28. Ani průkaz uzlinového postižení nemusí vždy znamenat špatnou prognózu onemocnění – jde-li o nízkobjemové metastázy, pacienti mají velmi dobré přežití specifické pro karcinom bez ohledu na případnou adjuvantní léčbu (18, 19).

Ve vztahu k operační léčbě se diskutují možnosti kombinace s androgenní deprivací. Zatímco neadjuvantní a konkomitantní a adjuvantní hormonální léčba jsou standardem ve spojení s RT, androgenní deprivace nemá před radikální prostatektomií místo. Sice může vést k downstagingu onemocnění, snížit riziko/četnost pozitivních chirurgických okrajů případně positivity uzlin, z hlediska celkového přežití či přežití specifického pro karcinom není rozdíl oproti skupině pacientů léčených samotnou operací (20). Ačkoli se nedávno objevily srovnatelné výsledky 10letého sledování pacientů s neadjuvantní léčbou LHRH analogy (luteinizační hormon uvolňující hormon) před prostatektomií pro cT3/cT4, závěry jsou obdobné jako při standardní primární léčbě pokročilého karcinomu (21). Nabízí se tedy otázka, proč indikovat neadjuvantní léčbu v případě, kdy není rozdíl v odpovědi z dlouhodobého hlediska, navíc když léčba vede k vyšším ekonomickým nákladům a představuje pro pacienta pravděpodobnost nežádoucích účinků plynoucích z androgenní deprivace.

Retrospektivní hodnocení dat vysocerizikových pacientů indikovaných k prostatektomii, RT samotné a RT v kombinaci s hormonální léčbou prezentoval Bjoorjian z Mayo Clinic, USA. Zatímco 10leté přežití specifické pro karcinom bylo v rameni RP a RT + hormonální léčba identické (92 %), samotná RT dosahovala 88 %. Při zohlednění 10letého celkového přežití již byl prokázán zásadní rozdíl v léčených modalitách: pacienti po RP přežívali v 77 %, po RT s hormonální léčbou v 67 % a při samotné RT pouhých 52 % (22) (obrázek 2). Nutno ovšem podotknout, že radiační dávka činila v mediánu jen 72 Gy a hormonální léčba také nebyla v délce trvání, jež by odpovídaly dnešním standardům pro high risk karcinomy. Stejná pracovní skupina vyhodnotila 20leté výsledky přežití po RP. V souboru 843 pacientů došlo k downstagingu u 26 % a 20leté nádorově specifické přežití je udáváno 81 % (23).

Radioterapie

Radioterapie u lokálně pokročilých karcinomů je vedena kombinovanou formou – neoadjuvantně, konkomitantně a adjuvantně. V průběhu posledních 20 let došlo ke zlepšení

radiačních technologií – konvenční RT byla nahrazena 3D konformní a tato následně radioterapií s modulovanou intenzitou (IMRT), radioterapií naváděnou obrazem (IGRT), stereotaktickou RT a protonovým zářením. Lepší dávková distribuce do cílového objemu a nižší radiační zátěž okolních orgánů při přesnějším zaměření (CT či MRI) umožnily navýšení celkové dávky a zdokonalily výsledky onkologické léčby (24). Eskalace celkové dávky opakovaně prokázala nižší riziko PSA relapsu a metastazování – zatímco v 80. a 90. letech dávka činila 72 Gy, dnes se pomocí techniky IMRT aplikují dávky až nad 80 Gy (v některých pracích až 86 Gy).

Vliv délky a formy podávané hormonální léčby spolu s radioterapií posuzovala řada studií, z nichž zmíníme ty nejdůležitější. Krátkodobá aplikace (neoadjuvantně 2 měsíce flutamidu 3×250 mg denně s goserelin acetátem a 4 týdny a dále po dobu RT) sice prokázala lepší celkové přežití při kombinované léčbě (43 % vs. 34 %), ale výsledky nebyly signifikantní (25). Podstatný dopad na další klinickou praxi měla studie EORTC 22863, srovnávající RT samotnou a RT spolu s 3letou adjuvantní hormonální léčbou (cyproteron acetát 3×50 mg denně měsíc před zahájením RT a goserelin 3,6 mg subkutánně a 4 týdny po 3 roky od zahájení RT). Dávka činila 50 Gy na pánev a 20–25 Gy na prostatu a vezikuly. Zatímco riziko kardiovaskulární morbidita/mortality bylo srovnáním obou ramen přibližně stejné, 10leté celkové přežití RT samotné vs. kombinované s hormonální léčbou činilo 39,8 % vs. 58 %. Desetiletá mortalita specifická pro karcinom u samotné RT byla 30,4 % oproti 10,3 % při kombinované formě (26).

Opačný pohled na otázku léčby lokálně pokročilého karcinomu prostaty nastavily 2 velké studie, a to zda je dostačující samostatná hormonální léčba ve srovnání s kombinací s RT. Kanadská studie PR3/PRO 7 vedená Medical Research Council porovnávala celkové a karcinom specifické přežití u cT3/4 pacientů léčených doživotní androgenní deprivací (LHRH analoga či orchiektomie) samostatně či v kombinaci s RT (27). Obdobně byla založena skandinávská studie SPCG-7/SFUO-3 s rozdílem formy hormonální léčby (flutamid s LHRH úvodní 3 měsíce a dále jen antiandrogen) (28). V obou studiích byl prokázán jednoznačný benefit kombinované léčby s přijatelnými kardiovaskulárními vedlejšími účinky, gastrointestinální i genitourinární toxicitou (29).

Hormonální léčba

Pacienti, jejichž biologický stav či komorbidita dávají předpoklad krátké doby dožití, mohou být kandidáty léčby paliativní. Tato spočívá v hormo-

nální ablaci a může být vedena formou bilaterální orchiektomie s okamžitým kastracím účinkem, či formou LHRH analog. Zatímco chirurgická kastrace je definitivní, LHRH analoga lze podávat kontinuálně, či dle vývoje PSA a klinické odpovědi i intermitentně. Důsledky androgenní deplece jsou všeobecně známé. Principem intermitentní androgenní blokády (IAB) je střídání období podávání LHRH analoga a jeho vysazení. Ačkoli je většina studií koncipována pro pacienty metastatické či biochemicky progredující po primární léčbě, jsou práce týkající se i lokálně pokročilých karcinomů. Účelem je v období bez léčby umožnit znovuoobnovení produkce testosteronu, a tím i sexuálních funkcí, podpořit psychický i celkový stav muže a oddálit vznik androgenní rezistence nádorových buněk. Sice se nepotvrdily původní předpoklady prodloužení celkového přežití pacientů, ale přežití je shodné v rameni intermitentní i kontinuální léčby (30, 31).

Studie fáze III srovnávající okamžitou a odloženou hormonální léčbu neshledala rozdíl v mortalitě na karcinom ani v přežití bez symptomů z karcinomu prostaty, ale bylo prokázáno mírně lepší celkové přežití ve prospěch okamžité hormonální léčby (32). Ze subanalýzy tohoto souboru vyplynulo, že z okamžité léčby profitují pacienti s iniciačním PSA > 50 ng/ml a pacienti s PSA DT < 12 měsíců vzhledem k vyššímu riziku úmrtí na karcinom (33).

Sledování – watchful waiting

Asymptomatictí pacienti s pokročilým onemocněním mohou být kandidáty konzervativního postupu. Spouštěčem k aktivní léčbě (v tomto smyslu hormonální léčba) je spíše než nárůst absolutní hodnoty PSA či krátký zdvojnásobovací čas PSA (PSA DT) nástup klinické symptomatologie (hematurie, subvezikální obstrukce měchýře, oboustranné megauretery v rámci extramurální komprese lymfadenopatií či lokální progresí karcinomu).

Závěr

V současné době neexistuje randomizovaná studie porovnávající RP a RT u pokročilých KP. K dispozici však máme rozsáhlé soubory pacientů z retrospektivních studií. Vyplývá z nich, že zatímco v minulosti byl lokálně pokročilý karcinom prostaty indikací k RT s hormonální léčbou či samotné kastracím léčbě, dnešní dostupná data potvrzují lepší léčebné výsledky radikální prostatektomie. Tomu odpovídá trend posledních let, kdy se zvyšuje počet pacientů s pokročilým onemocněním indikovaných k operaci, zejména u mladších kandidátů, s PSA ≥ 20 ng/ml a Gleasonovým skóre ≥ 8 . Tito pa-

cienti totiž profitují z chirurgického řešení nejvíce. K optimalizaci výsledků operačního řešení přispívá zlepšení operační techniky, lepší anatomické znalosti, přesnější předoperační diagnostika a paraklinická vyšetření (MRI), rozšířená lymfadenektomie či peroperační histologické vyšetření k posouzení případných pozitivních okrajů. Řada pacientů v případě stadia pT2 či pT3a s ohraničením na preparát je tak definitivně vyléčena již samotným operačním výkonem a odpadá tak riziko nežádoucích účinků a ekonomické zátěže plynoucích z hormonální léčby v kombinaci s radioterapií. V ostatních případech dle individuálně posuzovaných rizikových faktorů (pooperační staging, grading, rozsah pozitivních okrajů a dynamika pooperačního PSA) indikujeme adjuvantní/salvage RT či hormonální léčbu. Na straně radiční léčby máme k dispozici přesnější zaměření prostaty s minimalizací postižení okolních tkání (IGRT, IMRT), vysokodávkovou RT a kombinaci s hormonální léčbou. Ať již však pacient zvolí jakoukoli formu léčby, měl by být realisticky informován o léčebných možnostech, rizicích a pravděpodobné multimodalitě léčby.

Literatura

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61: 69–90.
- www.svod.cz.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *Cancer J Clin* 2012; 62: 10–29.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998; 280(11): 969–974.
- Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005; 95(6): 751–756.
- Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 2002; 167(2 PT 1): 516–520.
- Tempany C, Franco F. Prostate MRI: Update and current roles. *Applied Radiology* 2012; 41(3): 17–22.
- Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, Heijmink SW, Hoskin PJ, Kirkham A, Padhani AR, Persad R, Puech P, Punwani S, Sohaib AS, Tombal B, Villers A, van der Meulen J, Emberton M. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol*. 2011; 59(4): 477–494.
- Barta J, Ryznarova Z, Klezl P, Zátura F, Adamova M, Kašpar M, Novák J. Postavení magnetické rezonance a magnetické rezonanční spektroskopie v diagnostice karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2010; 14(3): 186–196.
- Mocikova I, Babela J, Balaz V. Prostate cancer – the role of magnetic resonance imaging. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012; 156(2): 103–171.
- Abdollah F, Sun M, Schmitges J, Thuret R, Bianchi M, Shariat SF, Briganti A, Jeldres C, Perrotte P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Survival benefit of radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: estimations of the number needed to treat according to tumor and patient characteristics. *J Urol*. 2012; 188(1): 73–83. doi: 10.1016/j.juro.2012.03.005. Epub 2012 May 12.
- Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol*. 2008; 53(2): 253–259. Epub 2007 Oct 12.
- Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol*. 2007; 51(1): 121–128; discussion 128–129. Epub 2006 Jun 9.
- Briganti A, Joniau S, Gontero P, Abdollah F, Passoni NM, Tombal B, Marchioro G, Kneitz B, Walz J, Frohneberg D, Bangma CH, Graefen M, Tizzani A, Freja B, Karnes RJ, Montorsi F, Van Poppel H, Spahn M. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol*. 2012; 61(3): 584–592.
- Bertz S, Schmitz-Dräger BJ, Protzel C, Hartmann A. Intraoperative frozen section diagnosis of the genitourinary tract. *Pathologie*. 2012; 33(5): 441–449.
- Simon MA, Kim S, Soloway MS. Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol*. 2006; 175(1): 140–144; discussion 144–145.
- Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int*. 2006; 98(4): 788–793.
- Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2007; 52(1): 29–37. Epub 2007 Apr 11.
- Van Baelen A, Mottet N, Spahn M, Briganti A, Gontero P, Joniau S. Sense and nonsense of an extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Adv Urol*. 2012; 2012: 983058.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on prostate cancer. EAU, 2012 ed.
- Berglund RK, Tangen CM, Powell IJ, Lowe BA, Haas GP, Carroll PR, Canby-Hagino ED, deVere White R, Hemstreet GP 3rd, Crawford ED, Thompson IM Jr, Klein EA. Ten-year follow-up of neoadjuvant therapy with goserelin acetate and flutamide before radical prostatectomy for clinical T3 and T4 prostate cancer: update on Southwest Oncology Group Study 9109. *Urology*. 2012; 79(3): 633–637.
- Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Horwitz EM, Blute ML, Buysyounouski MK. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2011; 117(13): 2883–2891.
- Mitchell CR, Boorjian SA, Umbreit EC, Rangel LJ, Carlson RE, Karnes RJ. 20-Year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer. *BJU Int*. 2012; 110(11): 1709–1713.
- Odrážka K, Doležel M, Vaňásek J. Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2010; 14(2): 81–91.
- Roach M 3rd, Bae K, Speight J, Wolkow HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich MV. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*. 2008; 26(4): 585–591.
- Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010; 11(11): 1066–1073.
- Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, Gospodarowicz M, Sanders K, Kostashuk E, Swanson G, Barber J, Hiltz A, Parmar MK, Sathya J, Anderson J, Hayter C, Hetherington J, Sydes MR, Parulekar W. NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 investigators. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378(9809): 2104–2111.
- Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fosså SD, Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7, Swedish Association for Urological Oncology 3. *Lancet*. 2009; 373(9660): 301–381.
- Sridharan S, Warde P. The importance of local control in high-risk locally advanced prostate cancer. *Curr Oncol*. 2012; 19(Suppl 3): S6–S12.
- Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*. 2010; 57(1): 49–59.
- Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, Kirkali Z, Calais da Silva FM, Robertson C. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol*. 2009; 55(6): 1269–1277.
- Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) trial 30891. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1868–1876.
- Studer UE, Collette L, Whelan P, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0–4 N0–2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008; 53: 941–949.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

Článek přijat redakcí: 11. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 8. 3. 2013

MUDr. Milan Král, Ph.D.

*Urologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
kral.milan@seznam.cz*