

POKROČILÝ KARCINOM PROSTATY – PŘEHLED LÉČEBNÝCH MOŽNOSTÍ

MUDr. Ivan Kolombo

Urologická ambulance Městské nemocnice Turnov

Karcinom prostaty je nejčastějším maligním nádorem u mužů. U značné části nemocných je primárně diagnostikován ve stadiu pokročilého onemocnění nebo v průběhu sledování postupně progreduje. Objevují se nové léčebné postupy, které významně snižují riziko progresu nebo účinně snižují výskyt komplikací. Jedná se především o možnost využití bicalutamidu nebo zoledronátu. Článek poskytuje přehled a shrnutí současných názorů na léčbu pokročilého karcinomu prostaty. Klíčová slova: karcinom prostaty, léčba, bicalutamid, zoledronát.

ADVANCED CARCINOMA OF PROSTATE – OVERVIEW OF THERAPEUTIC OPTIONS

Carcinoma of the prostate is the most frequent malignant tumour in men. Significant number of patients is primarily diagnosed with advanced disease or progress during the follow-up. New treatment regimens are being developed, which substantially decrease the risk of progression or effectively decrease the incidence of complications. These are bicalutamide and zoledronate in the first place. The article gives an overview and summary of recent opinions on the treatment of advanced carcinoma of prostate.

Key words: carcinoma of prostate, treatment, bicalutamide, zoledronate.

Úvod

Z epidemiologických údajů vyplývá závažnost léčby karcinomu prostaty. Následující data dokumentují rozsah celé této problematiky, neboť karcinom prostaty je nejčastějším maligním nedermatologickým nádorovým onemocněním na světě (32, 36, 58) a druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění u mužů v USA (58). V letech 1992–1995 tam představoval nárůst incidence karcinomu prostaty přibližně 14% ročně. Nejvyšší incidence karcinomu prostaty mají Afroameričané. V roce 1995 byla incidence karcinomu prostaty u bělochů 110 případů na 100 000 a u Afroameričanů 170 na 100 000 (44). V Evropě je diagnostikováno asi 2,6 milionů nových případů karcinomu ročně (2) a karcinom prostaty představuje 11% z celkového množství karcinomů u mužů v Evropě (11) a 9% úmrtí na karcinom v Evropské unii (9). Incidence a mortalita karcinomu prostaty je obecně vyšší v západních zemích než v zemích rozvojových (85). V Evropě je situace horší například ve Skandinávii než v jižních státech Evropy. Mortalita karcinomu prostaty je dvakrát vyšší v Norsku než ve Španělsku (24 na 100 000 ve srovnání s 13 na 100 000) (68). Dle údajů švédského Ministerstva zdravotnictví je ve Švédsku karcinom prostaty nejčastějším maligním onemocněním mužů a celkový počet dosáhl 31,5% nových případů rakoviny v roce 1999 (Cancer incidence in Sweden 2000) (18). Obdobně i v USA představuje karcinom prostaty celou jednu třetinu všech nově zjištěných maligních nádorů u mužů (58). V asijských zemích, zvláště v Japonsku a v Číně patří incidence a mortalita k nejnižším ve světě. Mortalita karcinomu

prostaty byla v roce 1995 v Japonsku 4 na 100 000 (68). Je odhadováno, že v letošním roce bude mít karcinom prostaty nově diagnostikováno celosvětově asi 540 000 mužů (34).

Dle údajů Národního onkologického registru ČR dosáhla v roce 2000 incidence karcinomu prostaty v České republice 54,4/100 000 mužů. Na rozdíl od jiných zhoubných nádorů bohužel narůstá i mortalita, která v roce 2000 dosahovala 26,5/100 000 mužů. Přes zavedení PSA do diagnostiky karcinomu prostaty zůstává nepříznivě vysoký podíl pokročilého onemocnění v době stanovení diagnózy. Přibližně třetina nemocných má zjištěný lokalizovaný nádor a asi 40% tumorů je v době diagnózy generalizovaných (3). Výskyt karcinomu narůstá ve vyšším věku. Více než 75% nově zjištěných případů karcinomu prostaty postihuje muže starší než 65 let. Narůstá však i incidence karcinomu prostaty ve věkové skupině 50–59 let, kde v roce 1989 dosáhla incidence 70 na 100 000 (44). Většina nemocných vyžadujících léčbu pro karcinom prostaty se nachází v 6–8. dekádě života. Hereditární zátěž představuje nejrizikovější faktor vzniku karcinomu prostaty a hereditární nádor bývá diagnostikován o 6–7 let dříve, nežli sporadický karcinom (83). Zatímco u lokalizovaného karcinomu prostaty může mít operační (12) či radiační léčba kurativní efekt s přijatelnou toxicitou (76), je lokálně pokročilý či generalizovaný onemocnění léčebným problémem, bez možnosti úplného vyléčení. Přehledný článek poskytuje stručný přehled o současných názorech a možnostech léčby pokročilého karcinomu prostaty.

Charakteristika karcinomu prostaty

Prostatická tkáň podléhá hormonálním vlivům, což je využíváno v léčbě benigních i maligních onemocnění prostaty. Hormonální ablace je nejčastějším způsobem primární léčby metastazujícího karcinomu prostaty, s dlouhou tradicí (50). Nemocní s androgenně dependentním karcinomem prostaty mohou být rozděleni do dvou kategorií, kdy se jedná o endokrinně naivní či endokrinně senzitivní nádor. Nemocní s endokrinně naivním nádorem dosud nedostávali žádnou hormonální léčbu a mají fyziologické hladiny androgenů. U nemocných s endokrinně senzitivním nádorem (na některé z forem inkompletní androgenní blokady) se typicky jedná o situaci s nekastračními hladinami androgenů v krvi. U těchto nemocných dochází k relapsu onemocnění při neoadjuvantní, antiandrogenní terapii či intermitentní terapii, ale mohou být dále ovlivněny chirurgickou či farmakologickou kastrací (54). Androgenní ablace může obvykle pozastavit progresi endokrinně senzitivního karcinomu prostaty a dosáhnout kastratických hladin testosteronu. Část buněčných klonů karcinomu prostaty však pokračuje v proliferaci i při kastratických hodnotách testosteronu. Tyto buňky jsou androgenně independentní, ale mohou zůstat senzitivní na další hormonální manipulace, mezi které patří blokáda adrenálních androgenů, kortikoidy a fenomén vysazení antiandrogenů. Další progresí nádoru vzniká hormonálně neovlivnitelný stav. V této situaci se již jedná o hormonálně refrakterní karcinom prostaty (HRPC) nereagující na hormonální ani na antihormonální manipulace a v úvahu přichází chemoterapie a paliativní léčba,

eventuelně použití nových postupů v rámci výzkumných protokolů léčby (54). HRPC je běžně definován jako prokázané zvyšování hladin PSA ve dvou až tří po sobě následujících měření s odstupem alespoň dvou týdnů po dosažení kastrčních hladin testosteronu (4). Samotné užití těchto kritérií zahrne velmi heterogenní populaci pacientů s HRPC. K orientaci a výběru léčebného režimu může posloužit WHO klasifikace rozdělující, nemocné s karcinomem prostaty dle hormonálních charakteristik (75) – viz tabulka 1.

Primární léčba

Léčba pokročilého a metastazujícího karcinomu prostaty, který u drtivé většiny nemocných díky svému biologickému chování postihuje skelet, představuje několik terapeutických modalit, což vyplývá z významné heterogenity vlastní nemoci a zohledňuje individuální požadavky nemocných (54). Primární léčbou je některá z forem androgenní deprivace. Neexistuje shoda názorů na užití monoterapie, maximální androgenní blokády (MAB) či intermitentní androgenní suprese (IAS), ani na používání jednotlivých medikamentózních preparátů či provedení bilaterální orchiektomie, ani nepanuje shoda v názorech na načasování a na délku trvání léčby. Volba léčby závisí na řadě okolností, mezi které patří preference nemocného, dostupnost a finanční náročnost jednotlivých léčebných způsobů, které se mohou poměrně výrazně odlišovat v jednotlivých zemích a regionech. Jednotlivé léčebné postupy jsou navíc zatíženy řadou nežádoucích účinků, proto je nezbytná jejich exaktní znalost. Zkušený urolog pak, po důkladném prodiskutování celé problematiky s nemocným, může vybrat nejvhodnější způsob léčby na individuální bázi. Rozsáhlou metaanalýzou dat srovnávajících použití MAB a kastrace ve 22 publikovaných studiích bylo zaznamenáno pětileté přežívání pouze o 3,4 % lepší po MAB (22,8 % oproti 26,2 % u kastrace), což však nebylo statisticky významné (86). Současné výsledky potvrzují o něco vyšší efektivitu MAB (orchiektomie + nesteroidní antiandrogen – Anadron®) oproti monoterapii (orchiektomie + placebo), ale statisticky významný přínos MAB byl patrný až po 5 letech a ve větvi s nilutamidem (Anadron®) bylo více nežádoucích účinků (zvláště nespecifické oční potíže) (26). Primárně by proto v léčbě generalizovaného karcinomu prostaty měla být užitá monoterapie (3). Další velkou metaanalýzou randomizovaných studií, používajících hormonální léčbu při pokročilém karcinomu prostaty, nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl efektivitu způsobu navození kastrace. Orchiektomie (11 studií) i monoterapie LH-RH analogy (16 studií) měly

Tabulka 1. Klasifikace nemocných s karcinomem prostaty na základě hormonálních charakteristik – upraveno dle WHO – Newling D, 1997 (75)

Androgenně dependentní karcinom prostaty		
Endokrinní typ		
	naivní	senzitivní (relaps po primární neoadjuvantní/intermitentní či při antiandrogenní terapii)
hladiny androgenů	normální	nekastrační
léčebné možnosti	antiandrogeny orchiektomie	antiandrogeny (změna antiandrogenu) orchiektomie
Androgenně independentní karcinom prostaty		
Endokrinní typ		
	senzitivní	rezistentní
hladiny androgenů	kastrační	kastrační
léčebné možnosti	blokáda adrenálních androgenů kortikoidy vysazení antiandrogenu (anti-androgen withdrawal efekt)	neovlivnitelné hormonální či antihormonální manipulací

srovnatelnou účinnost a nelišily se statisticky významně v celkových výsledcích (87). Obdobně při srovnávání efektivitu nesteroidních antiandrogenů (flutamid) a steroidního antiandrogenu (cyproteronacetát), užitých v monoterapii u metastazujícího karcinomu prostaty, nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v celkových výsledcích, pouze ve skupině nemocných léčených flutamidem bylo zaznamenáno více nežádoucích účinků typu průjmů, nauzey a gynekomastie (94). Přehled preparátů užívaných v léčbě karcinomu prostaty poskytuje tabulka 2, upravená dle Catalony a Ause se spol. (23, 2).

Léčba může být včasná, odložená či intermitentní. O možnosti odložené léčby při metastatickém postižení skeletu při karcinomu prostaty existují pouze ojedinělé údaje (2). Srovnání rizik odložené a včasné léčby pokročilého karcinomu prostaty bylo součástí několika klinických studií. Jednalo se například o studii VACURG (Veterans Administration Co-operative Urological Research Group) organizované v USA a dále skupinou MRC (Medical Research Council). V původní randomizované placebo kontrolované studii VACURG I byli nemocní rozděleni do čtyř větví: a – dietylstilbestrol (DES) 5 mg/denně, b – DES 5 mg/denně + bilaterální orchiektomie, c – bilaterální orchiektomie, d – placebo. Původní závěry: vzhledem k vyšší incidenci kardiovaskulárních úmrtí u nemocných léčených DES bylo v rámci hodnocení doporučováno odložit zahájení léčby do vzniku příznaků nemoci (16). Ve studii VACURG II byly podávány nižší dávky DES (0,2 mg, 1 mg a 5 mg/denně). Nejdůležitějším výsledkem této studie bylo zjištění, že nemocní léčení DES v dávce 1 mg/denně žili déle než nemocní léčení placebem nebo subkastrační dávkou DES v dávce 0,2 mg/denně. Studie se tak stala jedním z mála objektivních důkazů

o možnosti zlepšit přežívání po časně hormonální léčbě. Analýza obou studií VACURG publikovaná v roce 1988 přehodnotila původní skeptické závěry a upozornila na přínos včasné léčby u nemocných s lokálně pokročilým a metastatickým karcinomem prostaty (15). Prostate Cancer Working Party Investigators Group of Medical Research Council publikovala v roce 1997 výsledky studie 938 pacientů s lokálně pokročilým nebo symptomatickým metastazujícím karcinomem prostaty (74). Podobně jako studie VACURG poskytla MRC srovnání včasné hormonální léčby a sledování. Nemocní byli randomizováni na včasnou a odloženou léčbu pomocí kastrace. Pacienti byli sledováni jen klinicky (v začátcích studie nebylo používáno sledování hladin PSA pro nepovolení FDA – Food and Drug Administration). Výsledky studie podpořily výhody časně léčby s oddálením vzniku bolestí a se snížením rizika výskytu patologických zlomenin a kompresí míchy (74). Při hodnocení dlouhodobých výsledků ze studie MRC je patrné zmenšování rozdílu v přežívání (74). Navíc nejsou důkazy o tom, že by nemocní s odloženou léčbou měli progresi a zemřeli bez toho, aniž by měli prospěch z odložené hormonální léčby (114). Dle současných platných směrnic EAU (European Association of Urology) by odložená léčba mohla být používána u asymptomatických nemocných, kteří si rozhodně přejí vyvarovat se vedlejšími účinkům spojených s léčbou, protože androgenní blokáda je paliativní léčbou s nezanedbatelnými nežádoucími účinky, mezi které patří i naprosto zjevný rozvoj osteoporózy, u řady nemocných již po dvanáctiměsíční léčbě (5). Nemocní, u kterých by bylo rozhodnuto o odložení léčby, by měli zůstat pod přísným klinickým dohledem (2). V první linii hormonální léčby je nejužívanější metodou androgenní deprivace medikamentózní či chirurgická. U symptomatických

Tabulka 2. Přehled preparátů užívaných v léčbě karcinomu prostaty

Léčebná metoda	Nežádoucí účinky a komplikace	Komentář
nilutamid	toxická při užití alkoholu hepatotoxicita dechové obtíže při intersticiální pneumonitidě zrakové poruchy osteoporóza	může být účinný při selhání léčby jiným antiandrogenem (28)
flutamid	hot flushes snížení libida a sexuální potence gynekomastie průjemy, hepatotoxicita osteoporóza	hot flushes mohou být zmírněny aplikací clonidinu (Catapresan depot®, Perlongeten®) nebo megestrolacetátem (Megace®)
bicalutamid	gynekomastie hot flushes snížení libida a sexuální potence osteoporóza	pro lepší toleranci může být užit v případě gastrointestinální intolerance jiných androgenů vhodné zvážet ozáření prsů
cyproteronacetát	snížení libida a sexuální potence retence tekutin gastrointestinální obtíže gynekomastie osteoporóza	může být užit ke zmírnění hot flushes je dostupný v injekční depotní formě
orchiektomie	hot flushes snížení libida a sexuální potence gynekomastie ranná infekce (1–3 %) osteoporóza	hot flushes mohou být zmírněny aplikací clonidinu (Catapresan depot®, Perlongeten®) nebo megestrolacetátem (Megace)
DES	gynekomastie kardiovaskulární toxicita trombembolismus retence tekutin gastrointestinální obtíže pokles libida a potence	preventivní ozáření prsů
LHRH-analoga	snížení libida a sexuální potence	hrozí iniciální flare-up fenomén, předléčebně je nutné nasadit antiandrogeny
gestageny	retence tekutin dechové obtíže gynekomastie trombembolismus	kardiovaskulární nežádoucí účinky jsou méně výrazné než u estrogenů

Tabulka 3. Indikace včasné hormonální léčby u karcinomu prostaty (CaP) (upraveno podle Iversena) (54)

absolutní indikace	• symptomatický generalizovaný CaP # • hrozící nebo manifestní komprese míchy • patologické zlomeniny • algická symptomatologie • lymfédém či venostáza
doporučené indikace	• vzdálené metastázy bez symptomatologie • postižení lymfatických uzlin • obstrukce horních močových cest • krvácení z prostatické uretry
relativní indikace	• lokálně pokročilý karcinom prostaty • lokalizovaný CaP s vysokým rizikem progresu po radikální prostatektomii (pT2b nebo GS ≥ 8 nebo PSA > 20 ng/ml)* nebo po radioterapii (T1-2 NxM0 a GS > 6 a PSA > 10 ng/ml) • recidivující subvesikální obstrukce způsobená CaP • informovaní nemocní s kontraindikací lokální léčby, kteří chtějí být léčeni

Doporučovaná forma hormonální léčby: bilaterální orchiektomie, LH-RH analoga

maximální androgenní blokáda – bilaterální orchiektomie a antiandrogen

* bicalutamid v dávce 150 mg 1× denně

nemocných je indikována okamžitá léčba ke zmírnění obtíží. Nejednotný názorů panuje ohledně načasování zahájení antiandrogenní léčby u zcela asymptomatických nemocných. Zdá se, že z včasného zahájení antiandro-

genní terapie profituje pouze malá část nemocných v dobrém celkovém stavu a s pouze velmi malým objemem tkáně karcinomu (93). Včasně by měla být léčba zahájena i u dosud asymptomatických nemocných, kde však hro-

zí závažné komplikace, jako jsou patologické zlomeniny a míšní komprese. Podrobnější doporučení k indikaci včasné hormonální léčby u karcinomu prostaty poskytuje tabulka 3.

Endokrinní léčba druhé linie

Po selhání primární hormonální léčby existuje možnost sekundární léčby. Na prvním místě je v této fázi nemoci kvalita života, neboť prodloužení délky přežití se mnohdy nedaří dosáhnout (75). Pokles hodnot PSA nemusí vždy korelovat s regresí tumoru a subjektivním zmírněním obtíží u jednotlivých nemocných, což může potvrzovat malý přínos některých léků (25). U nemocných s hormonálně rezistentním karcinomem prostaty se mají provádět pravidelné kontroly vzhledem k možnosti rozvoje komplikací spojených s lokální či celkovou progresí. Tyto komplikace léčíme s cílem udržet přijatelnou kvalitu života takto postižených nemocných (64).

Přes selhání primární hormonální léčby zůstává udržení testikulární androgenní suprese základem strategie v této fázi léčby (45). Část buněk karcinomu prostaty si zachovává androgenní senzitivitu a může pokračovat v růstu pod vlivem exogenních či endogenních androgenů (39, 40). Základem péče o tyto nemocné je pokračující androgenní blokáda (54). U nemocných léčených dříve LHRH analogy s progresí nemoci a nedosahujících kastráčnických hodnot testosteronu, by měla být zvážena bilaterální orchiektomie. Nemocným, kterým nebyly aplikovány antiandrogeny v rámci primární terapie, by měly být nasazeny. U nemocných po orchiektomii vede doplnění medikace o antiandrogeny k poklesu PSA v průměru asi na 3–5 měsíců (38). Nicméně je možno u nemocných, dříve léčených antiandrogeny, se pokusit o navození přechodné remise vysazením antiandrogenů (tzv. antiandrogen withdrawal effect) (38). Pokles PSA o 50 % a více je po vysazení antiandrogenů pozorován asi u 30 % nemocných s průměrnou délkou trvání odpovědi asi 4 měsíce (61, 84). Tento fenomén s poklesem PSA po vysazení antiandrogenů byl nejprve pozorován po vysazení flutamidu, když byli nemocní léčeni flutamidem v rámci kombinované androgenní blokády (CAB) (59). Podobný „withdrawal“ efekt byl později dokumentován u dalších antiandrogenů (pokles PSA a přechodná úleva od obtíží, spojených s předchozí progresí karcinomu) (84). Molekulární charakteristiky tohoto syndromu nejsou přesně známy, ale jedna z hypotéz předpokládá, že se může jednat o mutaci genu androgenních receptorů u části buněk karcinomu prostaty, navozenou předchozí androgenní blokádou (112). Pokus o vysazení antiandrogenů je proto první možnou terapeutickou intervencí u nemocných s progredujícím karci-

nomem prostaty při kombinované androgenní blokádě (54).

Endokrinní léčba třetí linie

Nemocní s další progresí nemoci po dřívější antiandrogenní terapii a selhání následného vysazení antiandrogenů jsou často léčeni dalšími, tzv.: third-line hormonálními manipulacemi (léčba třetí linie). Do této skupiny léčebných možností řadíme další antiandrogeny, steroidní hormony (např. estrogény a glukokortikoidy) a inhibitory adrenální steroidogeneze (např. ketokonazol) (54). Estrogény jsou užívány v klinické léčbě karcinomu prostaty mnoho let. Jejich účinek spočívá v supresi hypofyzárních gonadotropinů, což vede ke snížení produkce testosteronu ve varlatech (98). Estrogény však mohou mít také přímý cytotoxický efekt na buňky karcinomu prostaty (69). Nejužívanějším lékem z této skupiny je diethylstilbestrol (DES), který je typicky podáván perorálně v dávce 1–3 mg/den (98). Vzhledem k nežádoucím účinkům, spojených s enterohepatálním vstřebáváním a metabolismem po perorálním podávání, je preferována parenterální aplikace, která má snížit výskyt nežádoucích zvláště kardiiovaskulárních účinků. Parenterálně aplikovaný polyestradiol fosfát (PEP) byl srovnáván s maximální antiandrogenní blokádou u 915 nemocných s dříve neléčeným karcinomem prostaty. Ve studii byla prokázána srovnatelná efektivita obou režimů stran doby do progresu onemocnění i celkové doby přežívání (49). Výskyt kardiiovaskulárních komplikací byl lehce vyšší ve skupině PEP, což však nemělo statisticky významný vliv na celkovou kardiiovaskulární morbiditu, která byla v obou větvích srovnatelná. Zprávy o užití estrogenů u hormonálně refrakterního karcinomu prostaty (HRPC) nicméně zůstávají limitované. V menších studiích, kdy bylo použito perorální aplikace DES či byly aplikovány vysoké dávky estrogenů intravenózně bylo zaznamenáno paliativní zmírnění bolesti a pokles PSA u přibližně 40% nemocných (35, 97).

Glukokortikoidy jsou užívány v paliativní léčbě karcinomu prostaty již dlouhou dobu a při srovnání jejich efektivy s flutamidem nebyly zaznamenány významnější rozdíly v objektivních parametrech, jako je doba do progresu a celková doba přežívání. Stran celkové kvality života a zmírnění algické symptomatologie byl v této studii lepší prednison (37). V léčbě nemocných s karcinomem prostaty jsou užívány inhibitory adrenální steroidogeneze. Po ketokonazolu (antifungální přípravek) byl u nemocných s progresí nemoci po vysazení androgenů zaznamenán pokles PSA až v 60% a průměrná doba trvání odpovědi se pohybovala kolem 3,5–6 měsíců (95). Léčba je však spojena s neza-

Tabulka 4. Indikace k zahájení léčby intravenózními bisfosfonáty (zoledronát) při karcinomu prostaty. Souhrn použití i. v. bisfosfonátů (zoledronát) u nemocných s karcinomem prostaty. Doporučení 3rd International Consultation on Prostate Cancer 2003 – Paříž; 249–284 (22)

stadium onemocnění a stav pacienta			
negativní kostní sken		pozitivní kostní sken	
hormonálně senzitivní	hormonálně refrakterní	hormonálně senzitivní	hormonálně refrakterní
ne	nasazení bisfosfonátů v závislosti na individuálním zhodnocení ošetřujícím lékařem, protože riziko rozvoje skeletálních metastáz je vysoké – nutná monitorace	o nasazení bisfosfonátů by mělo být velmi vážně uvažováno	ano

Kdykoliv v průběhu léčby se známkami ztráty kostní hmoty by mělo být zvaženo nasazení bisfosfonátů (zoledronátu).

Tabulka 5. Nové cíle a směry výzkumu léčby androgenně independentního karcinomu prostaty (vzhledem ke komplexnosti a prolínání se jednotlivých procesů a signálních kaskád při kancerogenezi je dělení pouze orientační – upraveno podle Iversena, Bartsche a van der Poela (4, 13, 55))

ovlivnění kmenových buněk	• intermediální kmenové buňky jsou zodpovědné za progresi • navození apoptózy kmenových buněk
diferenční léčba	• analoga vitamínu D • kyselina retinová • phenylbutyrát a butyrát • metronomická cytostatická léčba
aktivace apoptózy (programované buněčné smrti)	• narušený proces apoptózy je jednou ze základních charakteristik maligního nádorového růstu
imunoterapie	• terapie dendritickými buňkami • vakcinace tumorózními buňkami produkující cytokiny • imunizace buňkami heterogenního tumoru • vakcinace s užitím DNA • protilátky a bispecifické protilátky
genová terapie (biologická léčba)	• využití virových a nevirálních přenašečů genů • inhibice onkogenů • obnovení funkčnosti tumor supresorových genů • cytotoxická genová terapie • genová vakcinační terapie
inhibitory matrixové metaloproteinázy	• metaloproteináza 2 a 9 je zapojena do signalizace vedoucí k aktivizaci angiogeneze a progresi růstu CaP
antagonisté endotelinových receptorů	• endoteliny ET-1, ET-2, ET-3 • ET-1 exprese v endotelinových buňkách • ET-2 exprese v ledvině a varleti • ET-3 exprese v mozku • endotelinové receptory ETa a ETb • ETa exprese v epitelu a fibroblastech • ETb exprese v endotelu
inhibitory angiogeneze	• přímá či zprostředkovaná blokáda angiogenních faktorů • inhibice růstu endotelálních buněk • inhibice přenosu endotelálního integrantu • inhibice VEGF (vascular endothelial growth factor)
inaktivace telomerázové aktivity	• exprese telomerázové aktivity umožňuje opakovaně dělení nádorových buněk
terapie zaměřená proti růstovým faktorům (ovlivnění receptorů růstových faktorů a enzymů ovlivňujících signální receptorové pochody)	• EGF (epidermal growth factor) • TGFα (transforming growth factor α) • erbB receptorová signální skupina růstových faktorů • tyrozinkinázová aktivita zapojená do receptorové signalizace • farnesyl transferáza – dependentní signalizace, zapojená do receptorové signalizace • TGFβ (transforming growth factor β) • IGF (insulin-like growth factor) • PDGF (platelet-derived growth factor) • VEGF (vascular endothelial growth factor) • HGF/SF (hepatocyte growth factor/ scatter factor) • FGF (fibroblast growth factor)

nedbatelnou toxicitou a nežádoucími účinky. Adrenální suprese navozená ketokonazolem je řešitelná suplementární terapií glukokortikoidy (10). Celkově je „third-line léčba“ považována spíše za efektivní pro snížení PSA, ale oddálení progresu nemoci a prodloužení přežívání je obvykle vzácné. Nicméně se jedná o významnou paliativní léčbu s možností zmírnit subjektivní obtíže a zlepšit kvalitu života u části nemocných (53).

Chemoterapie

Hormonálně independentní metastazující karcinom prostaty (HRPC) zůstává přes pokroky ve znalostech o vývoji a léčbě tohoto stadia onemocnění výzvou pro kliniku i další výzkum. Pro řadu nemocných je klinický průběh nemoci bolestivý a vysilující. Doporučované chemoterapeutické postupy poskytují mnohdy pouze mírnou paliativní a biochemickou odpověď jen u části nemocných, bez jednoznačného zlepšení jejich přežívání (79). Příkladem paliativního efektu může být užití estramustinfosátu v monoterapii, kdy lze pokles PSA zaznamenat i u více než 50 % nemocných a snížení bolesti u 31 % nemocných (31), obecně je však estramustin spojen s nezanedbatelnou toxicitou a pozitivní výsledky dosahované v monoterapii (53) jsou dnes již překonány kombinačními režimy. Slibné výsledky kombinačních režimů s nižšími dávkami estramustinu byly zaznamenány pro kombinace s dalšími antimikrotubulárními preparáty jakými jsou vinblastin, etoposid a taxany (45), které jsou nyní v popředí zájmu. Kombinací paklitaxelu s estramustinfosátem lze zaznamenat objektivní odpověď až u 72 % nemocných za přijatelné toxicity. Medián trvání objektivní odpovědi však představuje pouze 3 měsíce a medián doby do progresu onemocnění osm měsíců a medián přežití devět měsíců (31). Výsledky tak potvrzují již dříve slibné údaje, kdy kombinace taxanů s estramustinem měla dobrou toleranci s poklesem o více než 50 % u více než poloviny nemocných (79, 45). Dobrý efekt byl zaznamenán pro trojkombinaci paklitaxel, estramustin a karboplatinu, kdy celkově byla zaznamenána odpověď až u 78 % nemocných, ale léčba byla zatížena výraznější toxicitou (60). V současnosti bývá některými autory za „standardní“ chemoterapeutický režim pro nemocné s androgenně independentním karcinomem prostaty považována další slibná kombinace mitoxantronu s prednisonem (63). Mitoxantron je inhibítor topoizomerázy II v anthracendiové lékové třídě a je podáván intravenózně každé 3–4 týdny. Kombinace mitoxantronu s prednisonem lepe ovlivňuje bolesti u symptomatických nemocných s HRPC než samotný prednison (111). Výhodné se jeví užití mitoxantronu v dvojkombinaci s prednisonem nebo v trojkombinaci s prednisonem a etopo-

zidem. Přes pokroky učiněné v cytotoxické léčbě karcinomu prostaty, zůstává tato léčba především jako paliativní, bez výraznějšího prodloužení přežívání nemocných zařazených do randomizovaných studií (110).

Paliativní léčba kostních metastáz

Kostní metastázy jsou nejčastějším projevem pokročilého karcinomu prostaty a mohou být provázeny výraznou morbiditou (65, 66, 72) a výrazně narušují kvalitu života (52). Riziko skeletových komplikací vyplývá z několika faktorů:

1. již v době diagnózy maligního onemocnění je snižena kostní denzita
2. protinádorová léčba indukuje další ztrátu kostní hmoty
3. dochází k rozvoji generalizovaného či lokalizovaného kostního postižení vlastními metastázami a jimi navozenými metabolickými změnami v rámci „bone hunger syndromu“.

Morbidita spojená s výskytem skeletových komplikací si mnohdy vyžádá další léčbu, která zahrnuje zevní radioterapii, nutnost provedení ortopedicko-chirurgických výkonů na skeletu ohroženého či postiženého patologickými zlomeninami, změnu protinádorové terapie a paliativní analgetickou léčbu (88). Zevní radioterapie může být aplikována lokálně nebo v případě rozsáhlejšího skeletálního postižení plošně tzv. „hemi-body radiation“ (55). V paliativních režimech má své místo i systémová aplikace radionuklidů stroncium89 (89St), rhenium186 (186Re) a samarium153 (153Sm). Využití těchto paliativních postupů přináší zajištění uspokojivé kvality života (17, 56, 80). Kromě čistě analgetických režimů se v paliativní léčbě skeletových metastáz užívají bisfosfonáty. Efekt prvních generací bisfosfonátů spočíval v redukci bolesti se zlepšením kvality života a mobility nemocných (33, 67). Byl prokázán i pozitivní vliv bisfosfonátů na přidružené osteoporotické postižení skeletu (13, 82, 99, 105). Na rozdíl od prvních generací bisfosfonátů, kdy příznivý efekt jejich aplikace u metastatického postižení skeletu byl spojen s prodloužením intervalu bez progresu, ale nebyl ještě statisticky významný, byl u zoledronátu (3. generace bisfosfonátů) prokázán statisticky významný efekt v řadě parametrů (91, 92). V multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii, kdy nemocným byla současně podávána protinádorová léčba byl prokázán příznivý efekt podávání 4 mg zoledronátu i. v. každé 3 týdny u nemocných s hormonálně independentním karcinomem prostaty s metastatickým postižením skeletu (Saad F, 2003) (90). Přehled indikace k zahájení léčby zoledronátem u karcinomu prostaty vychází

z doporučení 3rd International Consultation on Prostate Cancer 2003 – Paříž; 249–284 (Carroll PR, 2003) (22) – viz tabulka 4.

Perspektivy a vývoj v léčbě karcinomu prostaty

Progrese karcinomu prostaty po iniciální antiandrogenní léčbě představuje velkou výzvu pro kliniku, neboť paušálně účinná terapie neexistuje. Hormonálně independentní karcinom prostaty představuje velmi heterogenní onemocnění, které zahrnuje řadu značně odlišných podskupin signifikantně se lišících dobou přežívání (Aus G, 2003) (2). Tyto odchylky vyplývají ze zásadních odlišností ve farmakogenetických vlastnostech maligních nádorů mnohdy až s individuálními charakteristikami (Lenz HJ, 2002) (70). Význam farmakogenetiky v protinádorové chemoterapii je kritickým, protože protinádorové léky mají obecně velmi úzké pásmo bezpečnosti. Individuální genomové charakteristiky jsou zodpovědné za biotransformace v aktivní komponenty prostřednictvím enzymatické výbavy s vyjádřeným genetickým polymorfismem v normálních tkáních a v tkáních nádorových. Farmakogenetický screening před zahájením chemoterapie přispěje k rozpoznání interindividuálních odlišností v účinnosti léčby nádorových tkáních a v toxicitě vůči zdravým tkáním. Dosažení maximálních výhod protinádorové léčby může být dosaženo na bázi metabolismu enzymatických profilů nádorů jednotlivých pacientů (70). U karcinomu prostaty dochází k mutacím genu androgenních receptorů a následné expresi v endogenních receptorech, které vykazují změnu senzitivity vůči androgenům (112). Klinicky agresivní chování karcinomu prostaty lze předpovídat při zvýšené expresi bcl-2 a p53 (6, 109). Nekontrolovaný růst androgen-independentního karcinomu prostaty může být vázán na peptidové růstové faktory. Autokrinní a parakrinní působení látek této povahy je potentním mitogenem v prostatické tkáni (62, 71). Na základě těchto nových poznatků buněčné a molekulární biologie maligních nádorů jsou vkládány velké naděje do vývoje tzv. „smart drugs“ pro molekulární chemoterapii (113). Je zkoumána řada oblastí transdukčních procesů růstových signálů maligních nádorů. Problémem ve sledování efektivnosti některých těchto preparátů je potlačení („down-regulation“) exprese PSA některými preparáty ze skupiny smart drugs. Příkladem tohoto zjištění může být užití blokády endotelinových receptorů A preparátem atrasentan (ABT-627). Na základě prvních slibných zkušeností s užitím tohoto preparátu u nemocných s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty (19, 21) bylo hovořeno i o „revoluci“ v léčbě hormonálně refrakterního karcinomu prostaty (1). Při dalším sledování se však zjistilo, že

podávání atrasentanu vede ke snížení hodnot PSA, ale nebyl prokázán efekt ve zlepšení celkové délky přežívání, což nedávno vedlo k pozastavení studie s užitím tohoto inhibitoru endotelinových ETA receptorů (113). Uvedený příklad pouze potvrzuje složitost celé situace a nutně si žádá ještě detailnější pochopení molekulární biologie maligních nádorů, kdy právě

u karcinomu prostaty je pro výraznou heterogenitu jednotlivých případů situace obzvláště složitá. Orientační přehled dalšího výzkumu léčby karcinomu prostaty poskytuje tabulka 5.

Závěr

V současné době je při léčbě generalizovaného hormonálně refrakterního karcinomu

prostaty vkládána naděje do nových kombinací chemoterapeutických režimů s užitím taxanů. Své pevné místo si našla léčba moderními bisfosfonáty zejména v prevenci a léčbě skeletálních komplikací. Rovněž pokroky ve vývoji molekulární biologie s uplatněním tzv. „smart drugs“, imunoterapie a genové léčby mohou znamenat přínos pro naše nemocné.

Literatura

1. Abrahamsson PA. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2003; (Suppl): 1–2.
2. Aus G, Abbou CC, Heidenreich A, Schmidt HP, van Poppel H, Wolff JM, Zattoni F. EAU Guidelines on prostate cancer, Update February 2003.
3. Babjuk M, Matoušková M, Novák J. Zhoubné nádory prostaty; 17–27. In Doporučené diagnostické a léčebné postupy u urologických nádorů, Galén, 2003.
4. Bartsh G, Chi K, Cussenot O, Frenkel E, Gleave M, Klocker H, Logothetis C, Miyake H, Schalken J. Innovative Approaches in Medical Management of Prostate Cancer: Other than Hormonal Therapies. In Prostate Cancer-3rd International Consultation on Prostate Cancer-Paris Edit Denis L, Bartsh G, Khoury S, Kurzi M, Partin A, Paris Health Publications 2003; 159–216.
5. Basaria S. Long-term effect of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 779–786.
6. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996; 156: 1511–1516.
7. Belej K, Záfura F, Belejová M. Hormonální léčba adenokarcinomu prostaty. Praha, StudiaGeo, 2004, 147–159.
8. Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, Tarabuzzi R, Fontana D, Angeli A. Metabolic bone disease induced by prostate cancer: Rationale for the use of bisphosphonates. *J Urol* 2001; 166: 2023–2031.
9. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1075–1107.
10. Bok RA, Small EJ. The treatment of advanced prostate cancer with ketoconazole: safety issues. *Drug Saf* 1999; 20: 451–458.
11. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38: 99–166.
12. Breza J, Boljšíková E, Kliment J. Liečba lokalizovaného karcinómu prostaty In Kliment J, Horňák M. Karcinóm prostaty, Martin Osveta, 1999, 159–193.
13. Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, Geelhoed-Duijvestijn PH, Hamdy NA, Landman JO, a kol. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1057–1064.
14. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Kauter G, Moch H, Wili N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 2000; 31: 578–583.
15. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 1988; 165–170.
16. Byar DP. Proceedings: The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973; 32: 1126–1130.
17. Campa III JA, Payne R. The management of intractable bone pain: a clinician's perspective. *Semin Nucl Med* 1992; 22: 3–10.
18. Cancer incidence in Sweden 2000. The national board of health and welfare.

19. Carducci MA, Nelson JB, Humerickhouse R, Weinberg M, Schmitt J, Nabulsi A. Effects of atrasentan on progression and survival in men with hormone-refractory prostate cancer: follow-up to study M96–594. *J Clin Oncol* 2002; (Suppl): Abstract 708.
20. Carducci MA, Nelson JB, Chan-Tack KM, Ayyagari SR, Sweatt WH, Campbell PA, Nelson WG, Simons JW. Phenylbutyrate induced apoptosis in human prostate cancer and is more potent than phenylacetate. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 379–387.
21. Carducci MA, Padley RJ, Vogelzang NJ, Zonnenberg BA, Daliani DD, a kol. Effect of endothelin-A receptor blockade with atrasentan on tumor progression in men with hormone-refractory prostate cancer: a randomised, phase II, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(4): 679–689.
22. Carroll PR, Altwein J, Brawley A, Cockett M, Cooperberg Y, Hirao B, Lobel D, McLeod D, Neal D, Van Poppel H, Richard F, Scher H, Wood C. Management of Disseminated Prostate Cancer In Prostate Cancer-3rd International Consultation on Prostate Cancer-Paris Edit Denis L, Bartsch G, Khoury S, Kurzi M, Partin A, Paris Health Publications 2003; 249–284.
23. Catalona WJ. Management of cancer of the prostate. *N Engl J Med* 1994; 331: 996–1004.
24. Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology*, 2001; 58 (Suppl 2A): 101–107.
25. Dawson NA. Response criteria in prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 174–184.
26. de Reijke TM, Derobert E. International Anandron Study Group: Prognostic factor analysis in patients with advanced prostate cancer treated by castration plus Anandron or placebo: a final update. *Eur Urol* 2002; 42: 139–146.
27. Debruyne FMJ, Akaza H, Spermon JR, Klotz L, Chopin D, Di Silverio F, Calais da Silva F, Habib F, Mahler C. Innovative Approaches in Medical Management of Prostate Cancer: Hormones. In Prostate Cancer-3rd International Consultation on Prostate Cancer-Paris Edit Denis L, Bartsch G, Khoury S, Kurzi M, Partin A, Paris Health Publications 2003; 139–158.
28. Desai A, Stadler WM, Vogelzang N. Nilutamide: possible utility as a second-line hormonal agent. *Urology* 2000; 58: 1016–1020.
29. Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W. The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate cancer. *Cancer*, 1998; 83: 1561–1566.
30. Dickie GJ, Macfarlane D. Strontium and samarium therapy for bone metastases from prostate carcinoma. *Australian Radiol* 1999; 43: 476–479.
31. Dušek P, Jarolím L, Kawaciuk I, Hyršl L. Chemoterapie hormonálně independentního karcinomu prostaty; 47–48, In Abrahámová J: Vybrané otázky onkologie VII., Praha Galén, 2003.
32. Dvořáček J. Aktuální aspekty léčby karcinomu prostaty In Kurz IPVZ Aktuální aspekty léčby urologických onemocnění – přednáška 29. 11. 2003, Katedra IPVZ Praha
33. Elomaa I, Kymälä T, Tammela T, Viitanen J, Otrélin J, Ruutu M a kol: Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int Urol Nephrol* 1992; 24: 159–166.
34. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. Limited version available at: <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>. In IARC CancerBase No. 5. Lyon: IARC Press; 2001.
35. Ferro MA, Gilliatt D, Symes MO, Smith PJ. High-dose intravenous estrogen therapy in advanced prostatic carcinoma. Use of serum prostate-specific antigen to monitor response. *Urology* 1998; 52: 252–256.
36. Fiala R, Záfura F, Ženíšek J. Adenokarcinom prostaty od PSA k terapii. *Edice Urolog*, č.1/2001, StudiaGeo, Praha.
37. Foss' SD, Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 62–71.
38. Fowler JE, Pandey P, Seaver LE, Feliz TP. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal and deferred flutamide treatment. *J Urol* 1995; 154: 448–453.
39. Fowler JE, Whitmore WF. Considerations for the use of testosterone with systemic chemotherapy in prostatic cancer. *Cancer* 1982; 49: 1373–1377.
40. Fowler JE, Whitmore WF. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981; 126: 372–375.
41. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7–33.
42. Groot MT, Boeken Kruger CGG, Pelger RCM, Uyl-de Groot CA. Costs of prostate cancer, metastatic to the bone, in The Netherlands. *European Urology* 2003; 43: 226–232.
43. Hamdy FC. Endothelin and Skeletal Metastases in Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Eur Urol* 2003; Suppl 2: 15–19.
44. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1017.
45. Harris KA, Reese DM. Treatment options in hormone-refractory prostate cancer: current and future approaches. *Drugs* 2001; 61: 2177–2192.
46. Hart SM. Modulation of nuclear receptor dependent transcription. *Biol Res* 2002; 35: 295–303.
47. Hatano T, Oishi Y, Furuta A, et al. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int*, 2000; 86: 449–452.
48. Havranek EG, Whelan MA, Greenhalgh R, et al. Advances in prostate cancer immunotherapy. *Surg Oncol* 2002; 11: 35–45.
49. Hedlund PO, Henriksen P. Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma: effects on overall survival and cardiovascular mortality. *Urology* 2000; 55: 328–333.
50. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. The effect of castration, estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293–297.
51. Hussain SA, Weston R, Stephenson RN, George E, Parr NJ. Immediate dual energy X-ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation. *BJU Int* 2003; 92: 690–694.
52. Cheng EY. Prospective quality of life research in bony metastatic disease. *Clin Orthop* 2003; (suppl): 289–297.
53. Iversen P, Rasmussen F, Asmussen C, Christensen IJ, Eickhoff J, Klarskov P, et al. Estramustine phosphate versus placebo as second line treatment after orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer: DAPROCA study 9002. *J Urol* 1997; 157: 929–934.
54. Iversen P. Course 30 – Advanced course on prostate cancer – new perspectives. Endocrine therapy – timing and modalities. ESU Courses, Birmingham, United Kingdom, Tuesday, February 26: 2002.
55. Iversen P. Current Topics in the Treatment of Hormone-refractory Prostate Cancer. *Eur Urol Suppl* 2003; 2: 3–8.
56. Jager PL, Kooistra A, Piers DA. Treatment with radioactive (89) strontium for patients with bone metastases from prostate cancer. *BJU Int* 2000; 86: 929–934.
57. Jarolím J, Matoušková M. Kostní komplikace u pokročilého karcinomu prostaty. In: Zometa v prevenci kostních komplikací – přednáška Seminář 28. 1. 2004, Praha.
58. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5–26.
59. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol* 1993; 149: 607–609.
60. Kelly WK, Curley T, Slovin S, Keller G, McCaffrey J, Bajorin D, et al. Paclitaxel, estramustine phosphate and carboplatin in patients with advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 44–53.
61. Kelly WK. Endocrine withdrawal syndrome and its relevance to the management of hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 34: 18–23.
62. Kim IY, Ahn HJ, Kelner DJ, Shaw JW, Lang S, Kato M, Oefelein MG, Miyazono K, Nemeth JA, Kozlowski JM, Lee C. Los sof expression of transforming growth factor beta type I and type II receptors correlates with tumor grade in human prostate cancer tissues. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1255–1261.
63. Kish JA, Bukkapatnam R, Palazzo F. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Control* 2001; 8: 487–495.
64. Kliment J. Paliativní léčba karcinomu prostaty In Kliment J, Horňák M Karcinóm prostaty, Martin Osveta, 1999, 291–297.
65. Kolombo I, Kolombová J, Bernat D, Hrubý M, Porš J, et al. Skeletální postižení při karcinomu prostaty představuje komplexní problém – kazuistická sdělení ve světle nových poznatků. *Česká urologie* 2004; 1: 29–33.
66. Kolombo I, Kolombová J, Berndt D, Hrubý M, Porš J, Fröml J, a kol. Skeletální postižení při karcinomu prostaty představuje komplexní problém – 52–55, In Abrahámová J: Vybrané otázky onkologie VII., Galén Praha, 2003, 54–57.
67. Kymälä T, Taube T, Tammela TL, Risteli L, Risteli J, Elomaa I. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain – a double-blind placebo-controlled study in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 1997; 76: 939–942.
68. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8–18.
69. Landstrom M, Damber JE, Bergh A. Estrogen treatment postpones the castration-induced dedifferentiation of Dubbing R3327-PAP prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 1994; 25: 10–18.
70. Lenz HJ. Why pharmacogenomics and molecular biology are the future of oncology 2–7. In Improving the efficacy of standard therapy in solid tumors: State of the art today and tomorrow. Industrial satellite symposium 2002; Salle Athena, Nice Akropolis.
71. MacGrogan D, Bookstein R. Tumor suppressor genes in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 1997; 8: 11–19.
72. Major PP, Cook R. Efficacy of bisphosphonates in the management of skeletal complications of bone metastases and selection of clinical endpoints. *Am J Clin Oncol* 2002; 25 (6 Suppl 1): S10–18.
73. Matoušková M, Hanuš M. Intermitentní androgenní suprese (IAS) v léčbě karcinomu prostaty. *Česká urologie* 2003; 2: 11–15.
74. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997; 79: 235–246.
75. Newling D, Fossa SD, Anderson L, Abrahamsson P-A, Aso Y, Eisenberger MA, et al. Assessment of hormone refractory prostate cancer. *Urology* 1997; 49: 46–53.
76. Odrážka K, Vaculíková M, Zouhar M, Petera J, Vošmik M, Doležel M, Prošvic P. Chronická toxicita konformní radioterapie karcinomu prostaty; 42–45, In Abrahámová J: Vybrané otázky onkologie VII., Praha Galén, 2003.
77. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1005–1007.
78. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Seftel A, Bodner D, Goldman W, a kol. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 1724–1728.
79. Oh WK. Chemotherapy for patients with advanced prostate carcinoma: a new option for therapy. *Cancer* 2000; 88: 3015–3021.
80. Olson KB, Pienta KJ. Pain management in patients with advanced prostate cancer. *Oncology (Huntingt)* 1999; 13: 1537–1549.
81. Olson KB, Pienta KJ. Pain management in patients with advanced prostate cancer. *Oncology (Huntingt)* 1999; 13: 1537–1549.

82. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604.
83. Pacík D. Aktuální informace o karcinomu prostaty. *Urologické listy* 2003; 1: 7–12.
84. Paul R, Breaul J. Antiandrogen withdrawal syndrome associated with prostate cancer therapies: incidence and clinical significance. *Drug Saf* 2000; 23: 381–390.
85. Povýšil C, Šafařík L, Vachalovský V. Nádory prostaty, 1035–1140. In Dvořáček J, *Urologie*, Praha, ISV, 1998: II. díl.
86. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995; 346: 265–269.
87. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491–1498.
88. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Zoledronic acid significantly reduced the bone pain in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone (abstract). Presented at: 3rd North American Symposium: Skeletal complications of malignancy; April 25–27, 2002; Bethesda, Maryland.
89. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone – refractory metastatic prostate carcinoma. *Jour of the National Cancer Institute* 2002; 94: 1458–1468.
90. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin J, Vinholes J, Goas JA, Chen BL, Seman J. Zoledronic acid is well tolerated for up to 24 months and significantly reduces skeletal complications in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *American Urological Association Annual Meeting* 2003 (poster).
91. Saad F, Schulman CC. Role of bisphosphonates in prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 26–34.
92. Saad F. Recent advances in the treatment of metastatic prostate cancer. Genitourinary cancer: management of skeletal complications. An official EAU satellite symposium of XIXth congress of the European Association of Urology Vienna 2004; Abstract 24 March 2004: 10–11.
93. Sessions AE. Timing hormonal therapy in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 223–227.
94. Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone-Maculoso M, Mattealaer J, van Velthoven RF, Debois M, Collette L. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004; 45: 457–464.
95. Small EJ, Baron AD, Fippin L, Apodaca D. Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J Urol* 1997; 157: 1204–1207.
96. Small EJ, Fratesi P, Reese DM, Strang G, Laus R, Peshwa MV, Valone FH. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3894–3903.
97. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Stawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998; 52: 257–260.
98. Smith DC. Secondary hormonal therapy. *Semin Urol Oncol* 1997; 15: 3–12.
99. Smith MR. Bisphosphonates to prevent osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Drugs Aging* 2003; 20: 175–183.
100. Smith MR. Bisphosphonates to prevent osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Drugs Aging* 2003; 20: 175–183.
101. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 2008–2012.
102. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 2008–2012.
103. Smith MR, Kantoff PW. Peroxisome proliferation-activated receptor gamma (PPar-gamma) as a novel target for prostate cancer. *Incest New Drugs* 2002; 20: 195–200.
104. Smith MR, Kantoff PW. Peroxisome proliferation-activated receptor gamma (PPar-gamma) as a novel target for prostate cancer. *Incest New Drugs* 2002; 20: 195–200.
105. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 948–955.
106. Smith MR, Shasha D, Mansour R, Zinner N. Zometa increases bone mineral density in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. Presented at: 3rd North American Symposium: Skeletal complications of malignancy; April 25–27, 2002; Bethesda, Maryland.
107. Smith MR. Role of bisphosphonates in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy; 14–18. In *Evolving role of bisphosphonates for cancer treatment-induced bone loss. Professional excellence in medical education*, 2003.
108. Sommers SD, Ramsey SD. A review of quality-of-life evaluations in prostate cancer. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 127–140.
109. Stapleton AM, Timme TL, Gausse AE, Li QF, Tobon AA, Kattan MW, Slawin KM, Wheeler TM, Sardino PT, Thompson TC. Primary human prostate cancer cells harboring p53 mutations are clonally expanded in metastases. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1389–1397.
110. Sternberg CN. Current Perspective: What's new in the treatment of advanced prostate cancer? *Eur J Can* 2003; 39: 136–146.
111. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Seville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Verner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756–1764.
112. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1393–1398.
113. van der Poel HG. Smart drugs in prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 1–17.
114. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. A structured debate: immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer- evidence for deferred treatment. *J Urol* 2001; 166(2): 508–515.
115. Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol* 1997; 158: 1623–1624.