

HORMONÁLNÍ PROSTŘEDÍ KARCINOMU PROSTATY A NOVÉ MOŽNOSTI JEHO OVLIVNĚNÍ

MUDr. Michaela Matoušková

Urocentrum Praha

Incidence zhoubných nádorů prostaty v posledních desetiletích trvale narůstá a řadí karcinom prostaty k nejčastějším malignitám mužské populace. V evropských zemích představuje přibližně 16 % zhoubných nádorů u mužů. V zemích EU bylo v roce 2004 diagnostikováno 237 800 onemocnění, v České republice incidence dosáhla 83,4/100 000 (graf 1) (18). Mortalita se pohybuje kolem 4 % a významně se nemění. Kauzálně ovlivníme pouze lokalizované formy nádoru. Biologický charakter onemocnění však i u pokročilejších stádií onemocnění umožňuje dlouhodobou stabilizaci. Ovlivnění pokročilých forem onemocnění vychází z multimodálního přístupu k léčbě karcinomu prostaty (CaP). Zlatým standardem léčby pokročilých a generalizovaných forem CaP je endokrinní léčba. Pro nežádoucí vedlejší účinky a psychologický dopad je v moderní medicíně chirurgická kastrace nahrazována farmakoterapií. Podle guidelines Evropské urologické společnosti je aplikace LHRH analog základním postupem hormonální suprese pokročilých a generalizovaných forem onemocnění. Obdobně jako orchiektomie vede podávání LHRH analog k oddálení progresse nádoru, ústupu příznaků a prodloužení nádorově specifického přežití. Nový pohled na léčbu přináší guidelines AUA či ESMO (6). U pacientů se selháním 2. linie hormonální suprese a pravděpodobným hormonálně independentním karcinomem bychom standardně měli zařadit do léčby aplikaci docetaxelu jako součást multimodálního přístupu.

Klíčová slova: karcinom prostaty, endokrinní léčba, LHRH analogy, suprese testosteronu, docetaxel.

HORMONAL MILIEU OF PROSTATE CANCER AND NEW OPTIONS FOR ITS MANAGEMENT

The incidence of malignant prostate tumours has been steadily increasing in recent decades making prostate cancer one of the most common male malignancies. In European countries, it accounts for approximately 16 % of malignant tumours in men. In European Union countries, 237,800 cases were diagnosed in 2004; the incidence in the Czech Republic was 83.4/100,000 (18). The mortality rate is about 4 % and does not vary much. Curative treatment is possible only in localized forms of the disease. The biological nature of the disease allows for long-term stabilization even in more advanced stages of the condition. The management of advanced forms of disease is based on multimodal approach to prostate cancer treatment. The gold standard for the treatment of advanced and generalized forms of prostate cancer is endocrine manipulation. Due to its adverse side effects and psychological impact, surgical castration has been replaced by pharmacotherapy in modern medicine. In accordance with the European Association of Urology guidelines, administration of LHRH analogues is the mainstay of hormonal suppression of advanced and generalized forms of the disease. As with orchietomy, administration of LHRH analogues delays tumour progression, improves the symptoms, and prolongs tumour-specific survival. Both the AUA and ESMO guidelines present a novel approach to treatment (6). In patients with failure of the second-line hormonal suppression and a probable hormonally independent cancer, treatment should typically include administration of docetaxel as a part of the multimodal approach.

Key words: prostate cancer, endocrine treatment, LHRH analogue, testosterone suppression, docetaxel.

Urolog. pro Praxi, 2007; 3: 128–131

Hormonální léčba patří k významným mezníčkám v onkologii. Před téměř 70 lety byl Charlesem Hugginsem prokázán vliv androgenů na růst a přežití nádorových buněk prostaty. Za své objevy byl v roce 1966 oceněn Nobelovou cenou za medicínu. Suprese androgenů tak již dlouhá desetiletí představuje základní léčebnou modalitu hormonálně dependentního karcinomu prostaty. Chirurgická kastrace navodí rychlou, důkladnou a trvalou supresi testikulárních androgenů. Shodný efekt očekáváme od optimální farmakologické kastrace. První možnou alternativou chirurgické kastrace bylo podávání estrogenů. Jejich podávání omezil vysoký výskyt komplikací navozených estrogeny (retence tekutin, hluboké žilní trombózy, plicní embolizace, infarkt myokardu či cévní mozkové příhody). Dalším mezníkem v supresi hormonálně závislých karcinomů (prostaty a mléčné žlázy) byl objev struktury gonadoliberin releasing hormonů profesorem Andrewem Schellym. Výzkum pak

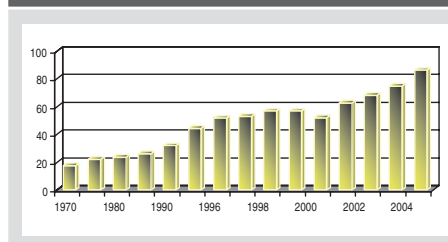
vedl k vývoji syntetických inhibitorů peptidu LH RH. Analoga gonadoliberinu jsou deka-peptidy, lišící se mezi sebou sekvencí aminokyselin na pozici 6 a 10. Na trhu jsou generické přípravky goserelin, leuprorelin, buserelin a triprorelin. Aplikace LH RH analog je spojena s přechodným zvýšením hladin testosteronu. U nemocných s generalizovanou formou onemocnění dochází ke vzniku tzv. flare fenomenu se zhoršením obtíží, především algického syndromu, ale i příznaků mikčních a kardiovaskulárních. Těmto problémům lze předejít přidáním antiandrogenů v úvodu léčby. Z ovlivnění sérových hladin testosteronu vyplývají nežádoucí vedlejší účinky léčby jako návaly horka („hot flushes“), ztráta libida a impotence. Srovnáním LHRH analog s orchiektomií je signifikantně vyšší pouze výskyt hot flushes. Podávání LHRH analog v monoterapii i v kombinaci s antiandrogeny je spojeno s poklesem kostní denzity a možným rozvojem osteoporózy. Endokrinní suprese se podílí na vzniku

metabolického syndromu se zvýšením rizika kardiovaskulárních onemocnění. Ovlivnění nežádoucích účinků hormonální léčby je nezbytnou součástí komplexní léčby u uroonkologicky nemocného (tabulka 1) (7). LHRH analogy mohou být podávány adjuvantně, neoadjuvantně nebo intermitentně.

Karcinom prostaty a testosteron

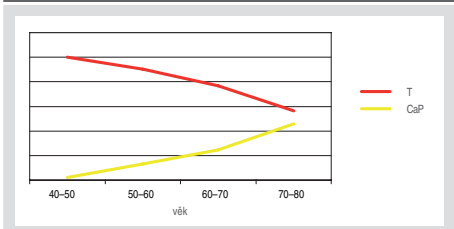
Z historického i současného pohledu jednu z hlavních rolí při vzniku karcinomu prostaty hraje

Graf 1. Incidence CaP v ČR

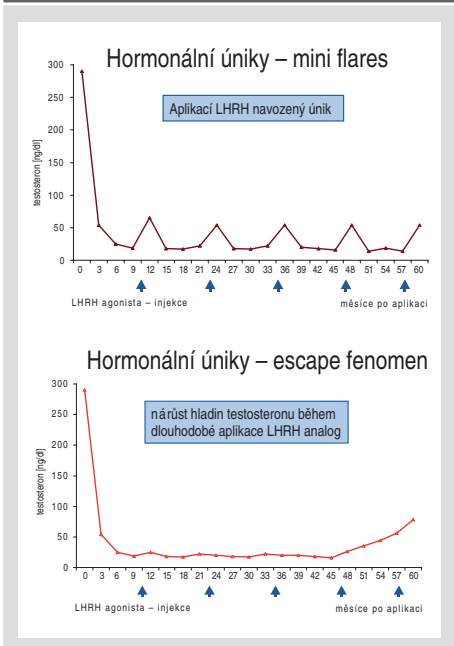


testosteron. Práce Hugginse a Hodgese jednoznačně dokládá možnost léčebného ovlivnění CaP významným snížením hladin testosteronu a předpokládá, že podání exogenního testosteronu navodí růst karcinomu prostaty. Moderní medicína však mění náhled na vztah mezi testosteronem a karcinomem prostaty. Se zvyšující se incidencí v závislosti na věku dochází v populaci k poklesu testosteronu (graf 2). Nové studie jsou zaměřeny na vztah mezi hormonálním prostředím a karcinomem prostaty, především mezi testosteronem a CaP. Důvodem je naše schopnost ovlivnit známky hypogonadizmu léčbou testosteronem (TRT – testosterone replacement therapy). Současně dochází i nárůstu počtu pacientů s CaP, kteří jsou úspěšně léčeni a mají klinické symptomy hypogonadizmu, vyžadující léčbu. Recentní práce nepotvrzují druhou část Hugginsova postulátu, tedy že testosteron vede k nádorovému růstu. Nedostatek důkazů vede k domněnce, že vztah mezi testosteronem a CaP může být pro lékaře i veřejnost zavádějící. Z grafu 2 vyplývá, že nárůst počtu zhoubných nádorů prostaty není v korelaci s vysokými hladinami testosteronu. Pak bychom měli mít nejvyšší výskyt mezi 20–40 lety, kdy však je karcinom prostaty raritním onemocněním.

Graf 2. Vztah testosteronu a karcinomu prostaty



Graf 3. Hormonální úniky při aplikaci LH RH analog



Tabulka 1. Možnosti ovlivnění nežádoucích účinků hormonální léčby

Vedlejší účinky hormonální léčby	Prevence a léčba
návaly horka	diethylstilbestrol (DES), cyproteroneacetát (CPA), venlafaxin, clonidin
ztráta libida	—
erektilní dysfunkce	inhibitory 5-fosfodiesterázy (PDE5), intrakavernózní injekce (např. alprostadil), vakuová pumpa
gynekomastie	profylaktické ozáření, mastektomie, tamoxifen, inhibitory aromatázy
anemie	erytropetin (EPO)
metabolický syndrom	cvičení, změna životního stylu, inzulinové senzitivizéry
snížení kostní hustoty	cvičení, kalcium + vitamin D, bisfosfonáty
snížení kognitivních funkcí	—

Bohužel však ani nízké hladiny testosteronu u hypogonadálních mužů nesnižují riziko vzniku CaP (11). Riziko 14,3 % u hypogonadálních mužů je srovnatelné s 15,2 % u mužů v placebo větvi Prostate Cancer Prevention Trial (18). U hypogonadálních pacientů s PIN (prostatická epitelální neoplázie) se zvyšuje riziko o 1,3 % při léčbě testosteronem proti pacientům bez PIN (14). TRT vede k mírnému zvětšení velikosti prostaty a v přibližně 15 % k nárůstu PSA, nezvyšuje však riziko vzniku karcinomu prostaty (2). Problematika vztahu mezi CaP a testosteronem nachází stále nové pohledy. Budoucnost přinese snad odpověď na otázku, zda je po definitivní léčbě CaP bezpečné podávat symptomatickým hypogonadálním mužům TRT. Zatím však nemáme potřebné znalosti, zda biologické chování CaP nějak souvisí s nízkými hladinami testosteronu, včetně spojení s PIN, vyššími stadii v době stanovení diagnózy či horší prognózou onemocnění. Možná i samotné podávání androgenů by mohlo být prevencí CaP (1).

Pro dosažení léčebné odpovědi je nezbytné dosáhnout kastrální hladiny testosteronu a tuto hladinu udržet. Historicky je za tuto hodnotu považována hladina testosteronu 1,73 nmol/l (tj. 50 ng/dl). Její výše vycházela z hladin testosteronu, zjištěných u pacientů po chirurgické kastraci, metodami dostupnými v minulých letech. Moderní metody detekce (chemoluminiscence) posunuly kastrální hladinu testosteronu na 0,7 nmol/l, resp. 20 ng/dl. Hladiny testosteronu při aplikaci LHRH analog nejsou neměnné. Kolísání jeho hladin při dlouhodobé léčbě má dvojí původ. Při aplikaci dochází k vzestupu hladiny testosteronu po podání analog („mini flare“) nebo dojde k „průlomu odpovědi vůči přípravku“ a jeho pozvolnému nárůstu přes další léčbu. Doba do progresu PSA u nemocných s nedostatečnými hladinami testosteronu dosahuje 88 měsíců oproti 137 měsícům u nemocných kastrálními hladinami (12).

K „úniku z hormonální kontroly“ dochází až u 31 % léčebných mužů s hladinami testosteronu mezi 0,7–1,73 nmol/l a dalšími 25 % s hladinami nad 1,73 nmol/l. Doplnění bicalutamidu do maximální androgenní blokády (MAB) prolonguje dobu do progresu. Konvenční LHRH agonisté (analogy I. generace)

však nedosáhnou či neudrží doporučenou kastrální hladinu u signifikantního počtu pacientů. První generace LHRH analog nevede u 13–40 % pacientů k dosažení kastrálních hodnot testosteronu (17) a až v 10 % je spojena s výskytem „mini flare“ výkyvů hladin testosteronu. Opakovaná aplikace LHRH analog první generace je v dlouhodobém sledování spojena s „únikem z hormonální kontroly“ ve 2–24 % (12). Výsledky nových studií vedou k nezbytnosti definovat „optimální kontrolu testosteronu“, srovnatelnou s orchiektomií.

Prostata a androgenní závislost

Odpovědi na hormonální supresi je apoptóza hormonálně dependentních buněk. Ta vede kliniky k ústupu obtíží. Laboratorně prokazujeme pokles hladiny PSA jako indikátoru léčebné odpovědi. V průběhu dlouhodobé hormonální suprese se mění citlivost vůči hormonální manipulaci, dochází ke snížení účinnosti léčby a nádor se stává hormonálně nezávislým. Změně senzitivity je v posledních desetiletích věnována značná pozornost a bylo dosaženo rozsáhlých poznatků. Ač jen na experimentálním poli, mají výsledky již relativně blízko k praktickému využití.

Adenokarcinom prostaty vychází z epitelální složky prostaty. Epitelální složka prostaty obsahuje bazální a luminální buňky. Bazální epitelální buňky charakterizuje velmi nízká přítomnost androgenních receptorů (AR) (8). Mezi bazálními buňkami se nacházejí v malém počtu buňky kmenové, ty mají pluripotentní potenciál, jsou málo diferencované a bez androgenních receptorů. Z kmenových buněk se postupně vyvíjejí vysoce diferencované žlázové sekretorické buňky, které vytvářejí acinární lumina, do nichž vylučují prostatický specifický antigen (PSA), prostatickou kyselou fosfatázu (PAP) a prostaglandiny. Vyrálé acinární buňky mají vysoký mitotický index a vysokou hladinu androgenních receptorů. V malém množství se kmenové buňky diferencují v buňky neuroendokrinní, typické sekrecí neuropeptidů (např. chromogranin A či synaptofyzin). Parakrinní sekrecí jsou stimulovány k proliferaci okolí luminální buňky (epitelální). Hladina androgenů

funkci neuroendokrinních buněk neovlivňuje, neobsaňují totiž androgenní receptory.

Stroma, oddělené od acinů tenkou bazální membránou, tvoří extracelulární matrix, které obsahuje fibroblasty, buňky hladké svaloviny, endoteliální a nervové buňky. Do matrix migrují např. lymfocyty, mastocyty a další. Skrze stroma proudí do epiteliální složky výživa, androgeny, ale také řada rozpustných růstových faktorů (GF), jako IGF (inzulin-like GF) EGF (epiteliální GF), bFGF (bazický fibroblastový GF), kGF (keratinocytový GF) a jiné. Všechny tyto faktory ovlivňují jak parakrinní stimulaci, tak i inhibici růstu epiteliálních buněk.

Složité mitogenní proces je řízen podle dnešních představ AR signální cestou a signální transdukční cestou, zvanou fosforylační kaskáda. Vyvážený vztah mezi oběma signálními cestami je nezbytný pro náležitou androgenní odpověď normální i nádorové epiteliální prostatické buňky. Současný pohled vychází z představy, že AR signální cesta je alespoň na základní úrovni aktivní i při chybění DHT, a to formou nezávislou na ligandech. Znamená to, že maximální androgenní blokáda (MAB, viz dále) může eliminovat vliv DHT na nádorový růst, avšak nedokáže snížit počet androgenních receptorů. Bazální buňky se stimulací růstovými faktory (GF) dále dělí. GF-receptory byly detekovány také v neuroendokrinních a intermediálních buňkách normální i nádorové tkáně prostaty. Propojením aktivní AR signální cesty s dalšími kaskádami (např. GF) je na molekulární úrovni vysvětlována nádorová progresse androgen-independentních linií.

Intracelulární patologické pochody, probíhající v populaci vyzrávajících epiteliálních buněk, charakterizují imunofenotypické i biologické odlišnosti. Na podkladě exprese keratinů (K) lze identifikovat různá stadia diferenciace epiteliálních buněk. V závislosti na expresi podskupin keratinů (K 5, K 14, K 18), expresi hepatocytárního růstového faktoru *c-met* a hladině přítomných androgenních receptorů bude snad v budoucnosti možno stanovit v bioticky odebraném vzorku karcinomu prostaty pravděpodobnost odpovědi na hormonální léčbu. U vyzrávajících epiteliálních buněčných linií prostatických acinů, kde imunohistochemicky není vyjádřen K5 a *c-met* a naopak je patrna exprese AR (AR+), lze očekávat farmakologickým snížením hladiny testosteronu (chemickou kastrací) výrazný léčebný účinek (15). Časná fáze diferenciace kmenových buněk v buňky nádorové je zásadně ovlivněna androgeny. Typizace a stanovení objemu těchto transformovaných kmenových buněk v biotickém materiálu by mohly pomoci rozpoznat nemocné s CaP, kde lze androgenní ablaci dosáhnout požadovaný dlouhodobý léčebný efekt, a naopak definovat skupinu nemocných, kde bychom primárně měli použít jinou léčbu.

Hormonální ovlivnění karcinomu prostaty

Při stanovení diagnózy karcinomu prostaty bývá více než 80 % nádorů vnímavých vůči hormonální léčbě. Trvání odpovědi závisí i na rozsahu onemocnění, u generalizovaného postižení se trvání léčebné odpovědi pohybuje mezi 12–18 měsíci.

Stanovení léčebné strategie se opírá o současné znalosti biologického chování CaP, rozsah onemocnění, předpokládanou dobu života pacienta a jeho preferenci. Zatímco u lokalizovaných forem onemocnění předpokládáme kurativní řešení, u nemocných s přestupem přes pouzdro prostaty je léčba vždy paliativní. Přesto i pokročilejší stadia CaP při náležité multimodální léčbě umožňují dlouhodobou stabilizaci onemocnění.

Principem hormonální léčby je blokování či eliminace androgenů. Blokáda androgenních signálů navozuje apoptózu androgendependentních buněk. Trvalým a nevratným postupem je orchiektomie. Efektem srovnatelným s chirurgickou kastrací, ale reverzibilním, je podání LHRH analog. Jednotlivé přípravy s různou mírou dosahují kastrálních hodnot PSA a udržují ji bezpečně v určeném rozmezí po dobu předpokládaného účinku, tedy 1 až 6 měsíců. Po vysazení LHRH analog hladiny testosteronu zvolna stoupají, nedosahují však podle našich sledování hladin před léčbou (9). Kompetitivní vazbou k AR se na úrovni prostatické buňky váží antiandrogeny. Rozlišujeme dva typy antiandrogenů, steroidní a nesteroidní. Jediným zástupcem steroidních antiandrogenů je cyproteronacetát, který na prostatickou tkáň působí dvojím mechanismem účinku. Antigonadotropní efekt inhibicí LH a antiandrogenní efekt blokováním aktivity C21–19 desmolázy umožňují bezpečné podávání v monoterapii při HD (high dose) podávání 300 mg pro die. Léčebně využíváme i schopnost tlumit hot flushes při léčbě LHRH analogy či po orchiektomii. Mezi čisté antiandrogeny se řadí flutamid, bicalutamid, nilutamid a další. Jejich podávání zvyšuje hladiny LH a testosteronu (tabulka 2), z toho důvodu není jejich podávání v monoterapii pacientům bez orchiektomie z onkologického hlediska zcela bezpečné. Výhodou monoterapie antiandrogeny je zachování potence a libida. Současně nespornou výhodou je předcházení symptomům z nedostatku androgenů, jako je osteoporóza, anemie, obezita, deprese, poruchy kognitivních funkcí a další.

Oproti monoterapii, ať už LHRH analogy či antiandrogeny, zvyšuje náklady na léčbu a množství nežádoucích účinků tzv. maximální androgenní blokáda (MAB). MAB znamená blokování testikulárních i nadledvinových androgenů. Metaanalýza 5710 pacientů publikovaná v Lancetu (1995) dokládá, že přínos MAB je pro pouhých 3,6 % pacientů. Novější

Tabulka 2. Endokrinní profil antiandrogenů

	steroidní	nesteroidní
LH	↓	↑
testosteron	↓	↑
DHT	↓	↑
estradiol	↓	↑
Leydigovy b.	atrofie	hypertrofie
prostata	atrofie	atrofie
gynekomastie	-	+

práce dokládají přínos ještě nižší. Pro klinickou praxi vyplývá jednoduchý závěr: MAB není vhodnou léčbou první volby, prolounguje však odpověď o cca 6 měsíců po přidání k monoterapii ve druhé linii léčby.

Přerušení kontinuální suprese androgenů s cílem zabránit vzniku a selekci androgen-independentních klonů využívá intermitentní androgenní suprese (IAS). Doplnění androgenů po cyklu apoptotické regrese vede k regeneraci diferencovaných nádorových buněk se schopností nové hormonální odpovědi. K léčbě je možno využít jak LHRH analogy, tak i antiandrogeny. Léčebné cykly je možno opakovat několikrát po sobě, medián trvání prvního je 18 měsíců, další cykly se zkracují, při neúspěchu je možno konvertovat podávání na kontinuální. Indikací k léčbě jsou lokálně pokročilá onemocnění nebo generalizace do 4 kostních ložisek, selhání po radikální léčbě a léčebné režimy se zářením. Dle závěrů ASCO 2006 může být IAS využívána v běžné klinické praxi (4).

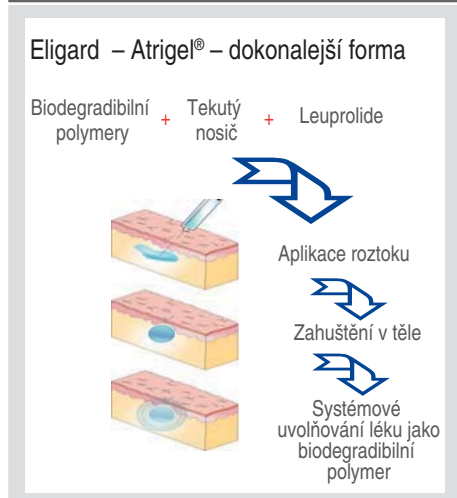
Z předpokladu „down stagingu“ při podání neo-adjuvantní endokrinní léčby s redukcí ozařovaného objemu a zlepšením citlivosti buněk k radiaci vychází režimy konkomitantního záření a hormonální suprese. Navíc při adjuvantním podávání pomáhá eradikovat mikrometastázy. Kromě LHRH analog má pro přežití pacientů s CaP v režimu se zářením prokázán vliv bicalutamid (13).

Inhibitory 5 α -reduktázy (finasterid, dutasterid) snižují hladinu DHT a jsou součástí tzv. minimální androgenní blokády současně s antiandrogeny. Předpokládaným efektem je menší množství DHT, které je blokováno antiandrogenem. Otázkou zatím neuzavřených studií je jejich zařazení (především dutasteridu) do chemoprevence karcinomu prostaty.

Další nedořešenou otázkou zůstává, zda hormonální supresi zahájit ihned nebo až při klinických projevech onemocnění. K oběma postupům jsou četné argumenty pro i proti. Jednoznačné závěry zatím nejsou k dispozici i když se pomyslný jazyček vah více kloní k léčbě časně. Poslední slovo v léčbě karcinomu prostaty vždy patří poučenému pacientovi, který musí spolu s ošetřujícím lékařem zvažovat všechny aspekty, včetně ovlivnění kvality života.

Pacientům s hormonálně independentním CaP, ale v budoucnosti nejspíše i rizikovým pacientům

Obrázek 1. Nová depotní forma leuporelinu – transportní systém Atrigel s leuporelinem po aplikaci do podkoží vytváří biodegradibilní polymer s léčivem, který se postupně odbourává a vstřebává

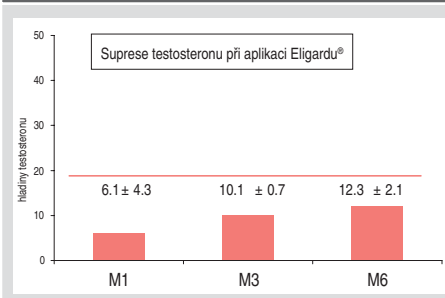


v adjuvantní léčbě, podáváme cytotoxické režimy na bázi docetaxelu (10). Hormonální léčbu je vhodné vysadit alespoň v 6týdenním odstupu před zahájením chemoterapie. Perspektivně jsou zkoušeny nové režimy docetaxelu s biologickými látkami, které mají možnost ovlivnit nádorový proces v jeho jednotlivých stupních (iniciace, proliferace, angiogeneze, invaze a metastazování).

Eligard®, druhá generace LHRH agonistů

Ke zlepšení suprese testosteronu a snížení počtu nemocných s „únikem z hormonální kontroly“ onemocnění byl vyvinut leuporelin 2. generace – Eligard®. Předchozí depotní forma leuporelidu se

Graf 4. Suprese testosteronu při aplikaci Eligardu 45 g



skládala z lyofilizovaných mikročástic v transportním systému. Eligard® tvoří originální jednotlivé částice leuporelidu. Transportním systémem Eligardu Atrigel® je biodegradibilní polymer D, L-laktid-ko-glykolid rozpuštěný v N-metyl-2-pyrrolidonu. Po smíchání leuporelidu a nosiče je přípravek aplikován subkutánně.

Dlouhodobé studie ukázaly, že pokračování terapie udržuje hladinu testosteronu pod kastracním prahem po dobu až sedmi let a pravděpodobně ještě déle.

V České republice je k dispozici přípravek Eligard® 7,5 mg jako jednoměsíční depo, Eligard® 22,5 mg jako tříměsíční depo. Nově byl na kongresu Evropské urologické asociace (EAU) v Berlíně představen přípravek určený k šestiměsíční aplikaci Eligard® 45 mg.

Po aplikaci Eligardu dochází k rychlému a dlouhodobě hlubokému poklesu testosteronu. Escape fenomen se pohybuje u Eligardu kolem 1 %, a to i u šestiměsíční formy (3). K „mini flare“ po aplikaci Eligardu® nedochází.

Výhodou depotní šestiměsíční formy je snížení počtu návštěv zdravotnických zařízení; dlouhé intervaly návštěv pacientům umožní vytěsnit myšlenky na zhoubné onemocnění a snižují obavy z relapsu onemocnění. Všechny formy Eligardu vedou k dosažení optimální suprese hladiny testosteronu.

Závěrem

Znalosti o hormonálním prostředí karcinomu prostaty se stále rozšiřují. Snahou je pochopení biologického chování nádoru, jeho onkologického potenciálu a odlišení rychle progredujících, vysoce rizikových forem. Klinicky bychom pak u těchto pacientů mohli primárně podat agresivnější léčbu, u ostatních bychom naopak mohli být zdrženlivější a s léčbou vyčkat.

Moderní formy LHRH analog vedou k dosažení kastracních hladin testosteronu, tedy hladin nižších než 0,7 nmol/l na dostatečně dlouhou dobu. Analoga II. generace jsou farmakologickou možností k dosažení optimálního stavu hormonálního prostředí. Při vedlejších nežádoucích účincích léčby, srovnatelných s minulou generací LHRH analog, je aplikace Eligardu® spojena s vyšší onkologickou bezpečností. Nová šestiměsíční forma přináší větší komfort pro pacienta.

MUDr. Michaela Matoušková

Urocentrum Praha

Karlovo náměstí 3, 120 00, Praha 2

e-mail: matouskova@urocentrum.cz

Literatura

1. Algarte-Genin M, Cussenot O, Costa P. Prevention of prostate cancer by androgens: experimental paradox or clinical reality. *Eur Urol* 2004; 46: 285–295.
2. Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 341–349.
3. Crawford ED, Sartor O, Chu F, et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolideacetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol*, 2006, 175 (2): 533–536.
4. Calais Da Silva, FM, et al. Intermittent versus continuous maximum androgen blockade (MAB) ASCO 2006, abs 4513 <http://www.asco.org/portal/site/ASCO>.
5. Denmeade SR, Lin XS, Isaac JT. Role of programmed (apoptotic) cell death during the progression and therapy for prostate cancer. *Prostate* 1996; 28 (4): 251–265.
6. ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 2007, 18 (Supplement 2): 36–37, <http://www.esmo.org/index.htm>.
7. Heidenreich A, et al. EAU guidelines update, March 2007, *Eur. Urol.* 2007 (in press).
8. Isaacs JT: The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Am* 1999; 26 (2): 263–273.
9. Matoušková M, Hanuš M. Intermitentní androgenní suprese (IAS) v léčbě karcinomu prostaty. *Česká urologie*, 2003; 7: 11–15.
10. Matoušková M. Postavení docetaxelu v terapii karcinomu prostaty. *Remedia* (2006); 16 (5): 532–534.
11. Morgentaler A, Bruning III CO, DeWolf WC. Incidence of occult prostate cancer among men with low total or free serum testosterone. *JAMA* 1996; 276: 1904–1906.
12. Morote J, Planas J, Raventos CX et al: The serum testosterone castration level with clinical relevance, *Eur Urol, Suppl* 2007; 6 (2): 29, abs 25.
13. Pacík D, Vít V, Šlampa P: Korelují vlastní klinické zkušenosti s léčbou lokálně pokročilého karcinomu prostaty s výsledky studie Early Prostate Cancer? *Edukační sborník XXXI. Brněnské onkologické dny* 2007, Brno, s. 329 – 332.
14. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003; 170: 2348–2351.
15. Schalk J: Androgen Receptor Mediated Growth of Prostate (Cancer). *Euro Urol.* 2005, Supl 4: 4–11.
16. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4 ng per milliliter. *N Eng J Med* 2004; 350: 2239–2246.
17. Tombal B, Jasienski S, Debie B et al: Is there a significant difference in testosterone level after surgical castration, goserelin or triptorelin? *Eur Urol, Suppl* 2; 6 (2): 29, abstract č. 260.
18. ÚZIS ČR, NOR ČR 2007: Novotvary 2004, Praha 2007, 244s. ISBN 978–80–7280–656–0, <http://www.uzis.cz/>.