

Léčba karcinomu prostaty u starších pacientů

MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU

Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Střední hodnota věku v době diagnózy karcinomu prostaty (KP) v České republice dosahuje 68 let. Riziko záchytu KP stoupá s věkem, u starších pacientů je navíc nádor častěji zjištěn v pokročilém stadiu. Základní geriatrické vyšetření bychom měli indikovat u všech pacientů starších 70 let. Mezi základní screeningové nástroje používané v geriatrii patří Geriatric 8 (G8) test. Na základě tohoto testu pacienty rozdělujeme na muže v dobré kondici (fit), zranitelné (vulnerable) a křehké (frail). Radikální léčba srovnatelná s mladšími ročníky by měla být nabídnuta všem „fit“ pacientům a těm zranitelným, u kterých lze dosáhnout úpravy základního postižení. Křehcí pacienti s reverzibilním postižením by měli podstoupit léčbu adaptovanou k jejich stavu, příliš nemocní pak pouze podpůrnou léčbu. Režim pozorného vyčkávání (watchful waiting) představuje ideální postup u mužů s KP nízkého a středního rizika a limitujícími komorbiditami. Radikální léčba je u starších pacientů zatížena vyšší mírou bezprostředních i dlouhodobých komplikací. Hormonální léčbu doprovází celá řada dlouhodobých metabolických, kardiovaskulárních a dalších nežádoucích účinků. Nové hormonální preparáty prokázaly u starších pacientů shodnou klinickou účinnost i relativně příznivý bezpečnostní profil ve srovnání s mladšími podskupinami. V každém případě by kalendářní věk jako samotný faktor neměl řídit naši indikaci k léčbě KP.

Klíčová slova: karcinom prostaty, naděje dožití, geriatrické vyšetření, starší pacient.

Therapy of prostate cancer in elderly patients

The median age at the time of diagnosis of prostate cancer (PC) in the Czech Republic is 68 years. The risk of PC increases with age. In older patients, the tumor is more often detected at an advanced stage. A basic geriatric assessment should be done in all patients older than 70 years. Basic screening tools used in geriatrics include the Geriatric 8 (G8) test. Based on this test, we discriminate between patients who are fit, vulnerable and frail. Radical treatment comparable to younger ones should be offered to all fit patients and those vulnerable with reversible impairment. Frail patients with irreversible impairment should receive adapted treatment and those who are too ill should receive only best supportive care. Watchful waiting is the ideal choice for men with low- and medium-risk PC and comorbidities limiting active therapy. Radical treatment is burdened with a higher rate of immediate and long-term complications in older patients. Androgen deprivation therapy is accompanied by a number of long-term metabolic, cardiovascular and other side effects. New hormonal agents have demonstrated similar clinical efficacy and a relatively favorable safety profile in elderly patients compared to younger subgroups. In any case, calendar age as a factor alone should not guide our indication for treatment of PC.

Key words: prostate cancer, life expectancy, geriatric assessment, elderly patient.

Úvod

Incidence karcinomu prostaty (KP) dosáhla v roce 2020 v České republice 130 a mortalita 29 na 100 000 mužů. V absolutních počtech se jedná o 6 836 nově diagnostikovaných onemocnění a 1 524 úmrtí (1). V letech 2008–2018 dosáhla střední hodnota věku v době diagnózy 68 let. Na sloupcovém grafu (Obr. 1) vidíme, že nejvyšší incidence KP nastala ve věku 65–69

let. Incidence v rozmezí 65–69, 70–74, respektive 75–79 let dosáhla v letech 2008–2018 závrtných 18 390, 15 905, respektive 10 513 případů na 100 000 mužů. V roce 2018 se celkem 78,6 % mužů prezentovalo s lokalizovaným nebo maximálně lokálně pokročilým KP, proti 10,5 % s metastatickým nádorem. U mužů starších 70 let však byly metastázy zjištěny v 12,9 %, u osmdesátníků dokonce v 23,6 %

případech (2). Z krátkého úvodu můžeme odvodit jednoduché pravidlo: riziko diagnózy KP stoupá se zvyšujícím se věkem a současně se zvyšuje pravděpodobnost primární metastatického onemocnění. Doporučení Evropské urologické asociace (European Association of Urology – EAU) zmiňují jediný systematický přehled, který hodnotí vliv věku na pravděpodobnost diagnózy KP (3). Autoři zahrnují

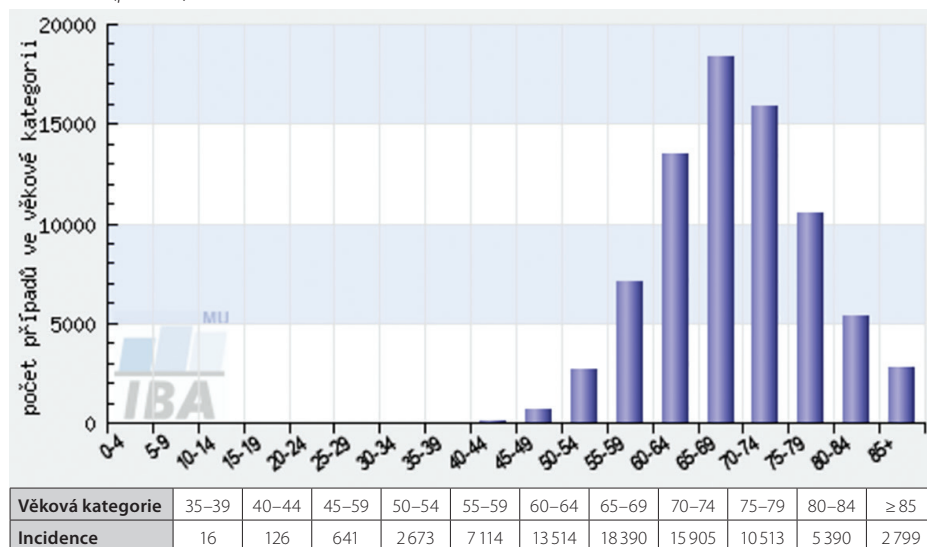


KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU, otakar.capoun@vfn.cz
Urologická klinika VFN a 1. LF UK
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 28

Cit. zkr: Urol. praxi. 2022;23(3):109-116

Článek přijat redakcí: 4. 9. 2022

Článek přijat k publikaci: 11. 9. 2022

Obr. 1. Věková struktura pacientů a incidence karcinomu prostaty podle věku v České republice v letech 2008–2018 (podle 2)

studie, které zjišťovaly nález nádoru při pitvě u mužů bez anamnézy KP v minulosti. Celkem hodnotili 29 studií z více než 20 zemí v rozmezí 60 let výzkumu. Prokázali, že záchyt KP se zvyšuje s každou dekádu života ($p < 0,001$). Celková prevalence KP v populaci bez rozdílu věku se v jednotlivých studiích pohybovala mezi 5–45 %. Odhad prevalence ve věku < 30 let byl 5 % (95% interval spolehlivosti [confidence interval – CI]: 3–8 %), ale ve věku nad 79 let dosáhl 59 % (95% CI: 48–71 %). Autoři přicházejí s několika zajímavými zjištěními. Zprv se výskyt karcinomu v prostatách odebraných při pitvách v průběhu let příliš nemění (první studie byla publikována v roce 1948). Musíme však znovu upozornit, že se nejedná

o diagnostické studie. Zadruhé, skřínink KP jistě vede k nadbytečné detekci (overdetection), která se navíc zvyšuje s věkem. Zatřetí, je nutné zlepšit diagnostiku KP tak, aby byli identifikováni pouze ti muži, jež vlastnosti jejich nádoru zásadně ohrožují na životě (4).

Naděje na dožití v České republice

Předpokládaná délka života se správně označuje jako naděje dožití. Český statistický úřad (ČSÚ) zveřejňuje dlouhodobé statistiky zvláště pro muže a ženy. Za posledních 30 let se tento parametr pro obě pohlaví významně prodloužil, například v roce 1990 byla při narození naděje dožití pro muže 67,6 let, zatímco

v roce 2020 už 75,3 let. Nejvyšší hodnoty dosáhla naděje dožití v roce 2019 (76,3 let), v posledních dvou letech se mírně snížila u obou pohlaví, jistě vlivem epidemie covidu-19. Pro nás je ale zajímavější údaj naděje na dožití mužů ve věku 65 let. V roce 1990 činila 11,6 let, v roce 2020 již 19,2 a opět nejvyšší pak byla v roce 2019 (19,9 let). Jedná se o střední délku života, tedy v 65 letech má polovina mužů naději, že se dožije věku 85 a více let (5). Naopak ale polovina 65letých má naději na dožití menší než 20 let a jistě je mezi nimi mnoho, kteří zemřou do deseti let. Zajímavý údaj je také předpoklad tzv. života v plném zdraví (Healthy Life Years), poměrně široce definovaném jako život bez omezení funkčnosti, tj. bez disability. Disability je snížení funkčních schopností na úrovni těla, jedince nebo společnosti, které vzniká, když se občan se svým zdravotním stavem (zdravotní kondicí) setkává s bariérami prostředí (6). Pro muže narozené v České republice v roce 2020 činí délka života v plném zdraví 60,9 let a pro ženy 62,5 let (7).

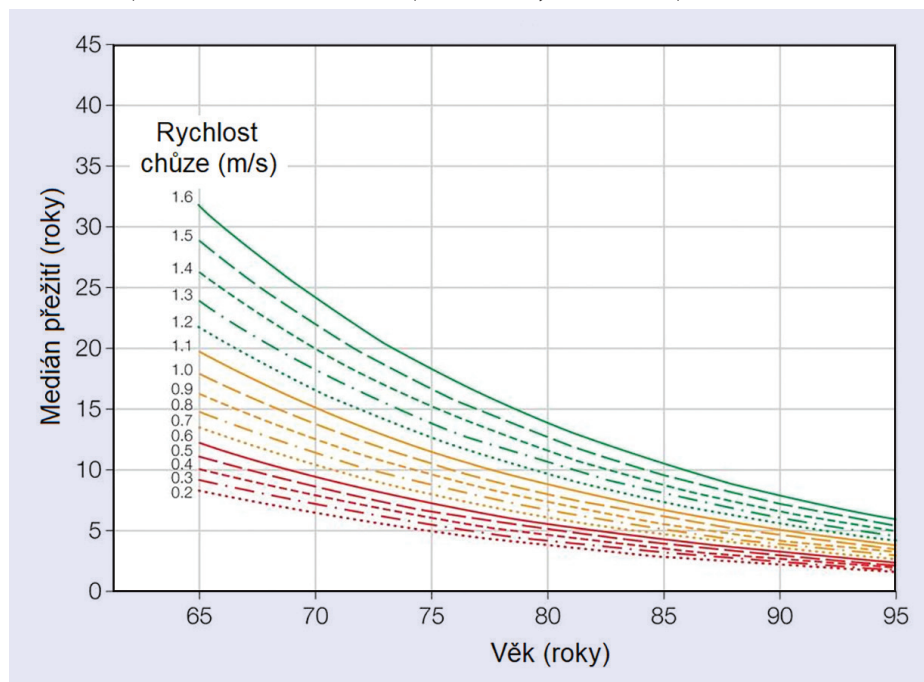
Jak ale identifikovat muže, kteří jsou ve vyšším riziku kratšího dožití?

Existuje relativně velké množství validovaných metod, které k věku pacienta doplní také jeho výkonnostní stav. Všeobecně známé Karnofského skóre, které publikoval v roce 1948 americký klinický onkolog David A. Karnofsky, dosahuje hodnot 0–100% podle míry aktivity a soběstačnosti daného pacienta (Tab. 1) (8).

Tab. 1. Karnofského skóre a výkonnostní stav (ECOG) (podle 8, 9)

Stav podle Karnofského	Karnofského skóre (%)	ECOG skóre	Stav podle ECOG
Schopen normálních aktivit, není nutná zvláštní péče; normální, bez obtíží, bez známek nemoci	100	0	Plně aktivní, je schopen všech běžných aktivit bez omezení
Schopen normálních aktivit, mírné známky nebo příznaky nemoci	90	1	Omezení fyzicky náročných aktivit, ambulantní, schopen lehčí práce např. domácí práce, kancelářská práce Neschopnost těžké fyzické práce, ale možnost vykonávat cokoli jiného
Schopen normálních aktivit, mírné známky nebo příznaky nemoci	80	1	
Neschopen práce, schopen normálního života doma a postarat se o většinu osobních věcí, potřebná pomoc různého rozsahu; pečuje o sebe, neschopen normálních aktivit ani práce	70	2	Ambulantní, schopen péče o sebe, ale neschopen jakékoli práce, mimo lůžko více než 50 % denní doby Mimo lůžko více než polovinu dne, schopen péče o sebe, neschopen práce
Postará se o většinu svých potřeb, občas potřebuje pomoc	60	2	
Nutná významná pomoc, častá zdravotnická péče	50	3	Schopen omezené péče o sebe, upoután na lůžko více než 50 % denní doby Na lůžko nebo v křesle více než polovinu dne, při péči o sebe nutná pomoc
Neschopen péče o sebe, nutná institucionální péče nebo hospitalizace, onemocnění se může rychle zhoršovat; neschopný, nutná specializovaná péče a pomoc	40	3	
Těžce neschopný, je indikována hospitalizace, smrt bezprostředně hrozí	30	4	Zcela neschopný, neschopen péče o sebe, upoután na lůžko nebo do křesla Po celou dobu upoután na lůžko nebo křeslo, výrazná potřeba pomoci
Velmi nemocný, hospitalizace nutná, nezbytná aktivní podpůrná léčba	20	4	
Umírající	10	4	Mrtvý
Mrtvý	0	5	

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

Obr. 2. Předpokládaná střední délka života podle věku a rychlosti chůze (podle 11)

Zjednodušené skóre Světové zdravotnické organizace (WHO) a velmi podobné skóre Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) rozděluje míru aktivity do pěti stupňů (9). Před radikálním výkonem je vhodné posoudit výkonnostní stav pacienta, jeho komorbiditu, a tedy i únosnost k operaci anesteziologem, ideálně se zkušeností s vedením anestezie u velkých urologických výkonů. Riziko anestezie pak lze stanovit například pomocí skóre Americké anesteziologické společnosti (ASA) (10).

Mimo tyto obecné skórovací systémy můžeme k predikci očekávaného dožití použít například velmi jednoduchou metodu rychlosti chůze (ze startu vstoj, obvyklým krokem, cca šest metrů). Souhrnná analýza devíti studií hodnotila celkové přežití (overall survival – OS) u téměř 35 tisíc pacientů starších 65 let, z nichž 40 % bylo mužů. Autoři vytvořili přehledové tabulky s pěti a desetiletým přežitím podle pohlaví, věkové skupiny a rychlosti chůze. Například muži ve věku 65–74 let s nejpomalší (< 0,4 m/s) vs. nejrychlejší (≥ 1,4 m/s) chůzí měli výrazně nižší pravděpodobnost přežívání přes deset let (56 vs. 93 %) (Obr. 2) (11).

Evropská urologická společnost již mnoho let spolupracuje s Mezinárodní společností pro geriatrickou onkologii (International Society of Geriatric Oncology – SIOG) a postupy v léčbě KP u starších pacientů jsou stálou součástí Evropských doporučení (3). Mezi základní

skriningové nástroje používané v gerii patří tzv. G8 (Geriatric 8) test. Jedná se o relativně jednoduchou možnost, jak rychle zhodnotit celkový stav pacienta. Na základě tohoto vyšetření jej pak zařadíme do jedné ze tří skupin: a) v dobré kondici (fit), b) zranitelný (vulnerable) a c) křehký (frail) pacient. Výsledek testu dosahuje hodnot 0–17 bodů a vyšší číslo znamená lepší stav pacienta. Zdraví muži s G8 skóre > 14 nebo zranitelní s reverzibilním postižením po vyřešení jejich geriatrických problémů by měli být léčeni stejně jako mladší pacienti. Syndrom geriatrické křehkosti (frailty) představuje velmi komplexní a multidimenzionální problém a mezi křehké můžeme zařadit více než polovinu starších pacientů s onkologickým onemocněním. Zjednodušeně je syndrom křehkosti definován jako stav extrémní zranitelnosti, tj. citlivosti ke stresorům, což vede k nepříznivým zdravotním následkům. Ve skutečnosti však existují desítky různých možností, jak syndrom křehkosti hodnotit a stanovit. Pacienti v křehkém stavu jsou ve vyšším riziku pooperačních komplikací, intolerance chemoterapie a progresi onemocnění nebo úmrtí (12). Pacienti s G8 skóre < 14 by měli podstoupit komplexní geriatrické vyšetření. Jedná se o mnohaúrovňové zhodnocení, které zahrnuje posouzení komorbidit, stavu výživy, kognitivních a fyzických funkcí, soběstačnosti, sociálního

stavu a podpory. Křehcí pacienti s reverzibilním postižením by měli podstoupit léčbu adaptovanou k jejich stavu, příliš nemocní pacienti pak pouze maximálně podpůrnou léčbu. V rozhodovacím procesu používáme i další nástroje, například škálu klinické křehkosti (Clinical Frailty Scale), soběstačnost hodnotíme pomocí základních aktivit denního života (Activities of Daily Living – ADL) nebo složitějších tzv. instrumentálních aktivit denního života (Instrumental ADL). Kognitivní funkce je možné posoudit například testem mini-COG, který využívá zpětné vybavení tří slov a kreslení ciferníku, nebo o něco časově náročnějším testem Mini Mental State Examination (MMSE).

Komorbidity jsou jedním z hlavních prediktorů nádorové nespecifického úmrtí po radikální prostatektomii (RP) a důležitější než věk. Mezi testy hodnotící komorbiditu patří Cumulative Illness Score Rating–Geriatrics (CISR–G) a známější Charlsonův index komorbidit (Charlson Comorbidity Index – CCI). Stav výživy můžeme orientačně posoudit srovnáním hmotností pacienta před třemi měsíci a v době vyšetření. Méně než 5 % úbytek hmotnosti značí dobrý stav výživy, úbytek 5–10 % riziko malnutrice a nad 10 % těžkou malnutrici.

Výčet a podrobný popis jednotlivých testů zdaleka přesahuje zadání tohoto článku, pro zájemce jsou ale k dispozici práce i v českém písemnictví, například velmi přehledně uspořádaná publikace prof. Matějovské Kubešové v časopise Onkologie z roku 2020 (13).

Indikace k radikální léčbě podle předpokládané délky dožití

Nádory prostaty jsou obecně pomalu rostoucí a málo agresivní. O tom svědčí i fakt, že v onkologii obecně uznávanou hranici přežití (pět let), používanou pro stanovení prognózy, uplatňujeme pouze u metastatického KP. V případě lokalizovaného nebo lokálně pokročilého onemocnění mluvíme spíše o deseti-, ale i patnáctiletém a delším přežití. Vynecháme-li velmi složitou problematiku KP nízkého rizika, pak Doporučení EAU zmiňují, že z radikální léčby středně a výsoce rizikového KP budou profitovat muži s nejdelším očekávaným dožitím. Obecně

se za mandatorní hranici pro radikální léčbu považuje nejméně deset let. Nejenom kalendářní věk, ale také zdravotní stav v době diagnózy, ovlivňují nádorově specifickou mortalitu (cancer-specific mortality – CSS) a očekávané dožití.

Autoři z USA vytvořili model, který hodnotil výsledky sledování proti RP u 200 000 virtuálních mužů ve věku 50–75 let. Jejich zdravotní stav rozdělili na špatný, průměrný, respektive výborný, kterému pak přidělili 50, 100, respektive 150% očekávanou délku dožití podle věku. Souhrnné výsledky celkem předvídatelně ukazují, že starší pacienti se špatným zdravotním stavem více profitují ze sledování při zachování stávající kvality života. V pravděpodobnostní citlivostní analýze stanovili hranici věku, nad kterou má sledování proti RP vyšší očekávané dožití adjustované na kvalitu života. Pro špatný, průměrný, respektive výborný zdravotní stav se jednalo o 54, 67, respektive 74 let. Sami autoři si však uvědomují, že do rozhodovacího procesu nevstupují pouze klinická data. Jedná se také o preference pacienta, akceptace rizik radikální léčby i míru potřeby zachování kvality života v současnosti proti budoucím letům (tzv. future discount rate) (14).

Jedna z nejvíce citovaných studií srovnávající efekt aktivního sledování (active surveillance – AS), zde spíše pozorného vyčkávání (watchful waiting – WW) proti RP na CSS nebo OS, zařadila v letech 1989–1999 celkem 695 pacientů s lokalizovaným KP. Pouze 12 % nemělo hmatný tumor a průměrná hladina prostatického specifického antigenu (PSA) dosáhla cca 13 ng/ml. Již to, plus dekáda zařazování do studie, znamená, že hodnocení byli pacienti s klinicky horším nálezem, než by tomu bylo v současnosti. I tak se efekt RP na OS nebo CSS projevil pouze u pacientů mladších 65 let. Riziko vzniku metastatického onemocnění nebo zahájení hormonální léčby však RP snížila napříč všemi věkovými skupinami (15).

O dva roky později publikovali britští autoři studii, která hodnotila vliv AS, RP nebo radioterapie (RT) na CSS při střední době sledování 10 let. V letech 1999–2009 zařadili 1 643 mužů, jejichž diagnóza již vzešla ze skríninkového programu. Během deseti let zaznamenali pouze 17 úmrtí na KP; osm ve

Tab. 2. Základní skríninkový test Geriatric 8 (G8) (podle 3 a 13)

Položka	Stav	Hodnocení
Poslední tři měsíce ztráta chuti k jídlu, potíže se žvýkáním, polykáním	Těžké	0
	Mírné	1
	Bez potíží	2
Ztráta tělesné hmotnosti v posledním měsíci	Více než 3 kg	0
	Neví	1
	V rozmezí 1–3 kg	2
	Stabilní hmotnost	3
Pohyblivost	Upoután na lůžko	0
	Pohyb v okolí lůžka, po místnosti	1
	Vychází ven	2
Neuropsychické problémy	Těžká demence	0
	Mírná demence	1
	Žádné problémy	2
Body mass index	< 19	0
	19–21	1
	21–23	2
	> 23	3
Užívá více než tři léky	Ano	0
	Ne	1
Zhodnocení vlastního zdravotního stavu ve srovnání s vrstevníky	Nedobry	0
	Neví	0,5
	Stejně dobrý	1
	Lepší	2
Věk	> 85 let	0
	80–85 let	1
	< 80 let	2
Hodnocení	0–17, zvýšené riziko ≤ 14	

skupině AS, pět po RP a čtyři po RT. Výsledky nebyly významně odlišné ($p = 0,48$). Žádný rozdíl nepozorovali ani při hodnocení úmrtí z jakýchkoliv příčin ($p = 0,87$). Metastázy se však objevily častěji ve skupině s AS proti RP nebo RT ($p = 0,004$), podobně také došlo častěji k progresi onemocnění ($p < 0,001$). Na rozdíl od předchozí studie zde byla střední hodnota PSA 4,6 ng/ml a nehmátný nález KP mělo 76 % mužů (16).

Léčebné postupy u karcinomu prostaty u starších nemocných

Konzervativní postupy

Starší pacient je ideálním kandidátem pro pozorné vyčkávání (watchful waiting – WW). Jak jsme zmínili dříve, v případě KP nízkého a středního rizika jej stran přežití nelimituje samotné nádorové onemocnění, ale spíše přidružené komorbidity. Kromě geriatrického vyšetření lze jednoduchý odhad očekávané délky dožití zjistit i pomocí on-line dostupných kalkulaček, které využívají CCI adjustovaný na věk (např. <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comor->

bidity-index-cci). Například muž ve věku 70–79 let bez komorbidit má 77% pravděpodobnost, že se dožije 80–89 let, proti němu stejně starý pacient ale s anamnézou infarktu myokardu a periferním vaskulárním postižením pouze 21%. Starší pacienty tedy můžeme pouze sledovat, navíc není nutné dodržovat přísný protokol, jako u aktivního sledování (AS). Jistě není potřeba provádět opakované biopsie nebo magnetické rezonance. Často se jako kritérium pro WW zmiňuje absence symptomů. Na našem pracovišti rozlišujeme obtíže lokální a systémové. K lokálním (dysurie, nykturie, postmiktická reziduum, hematurie apod.) můžeme přistupovat jako v případě benigní hyperplazie prostaty. Léčbu zahajujeme při rychlém nárůstu PSA, objevení se metastáz nebo systémových symptomů (hlavně kostní bolesti). Aktivní sledování probíhá se stejnými vstupními kritérii a podle stejného protokolu jako u mladších pacientů. V době diagnózy tedy musíme zhodnotit celkový stav staršího pacienta, pokud je pro radikální léčbu vhodný, ale neakceptuje rizika s ní spojené, pak vstupuje do programu AS.

INZERCE

Radikální prostatektomie

Jak jsme zmínili výše, RP by neměla být prováděna u pacientů s očekávanou délkou dožití kratší než deset let. Pacienti starší 70 let by před plánovanou radikální léčbou měli povinně absolvovat geriatrické vyšetření. Ty, kteří jsou v dobré kondici (fit), bychom pak měli léčit jako mladší pacienty, samozřejmě i na základě jejich preferencí a zkušeností pracoviště. Často se totiž stává, že za důvod neprovedení RP považujeme pouze věk, bez ohledu na stadium a Gleasonovo skóre, CCI a další výkonnostní parametry. V jedné z řady prací autoři zjistili, že pouze 10 % mužů ve věku 75–80 let, KP vysokého rizika a CCI = 0 bylo léčeno radikálně, ačkoli naděje dožití 10 let dosáhla 52 %. Lékaři tak často naději dožití podhodnocují (17, 18).

Dalším významným faktem, který ovlivňuje volbu léčby u starších pacientů, jsou perioperativní morbidita a mortalita. Ve velkých souborech představuje 30denní mortalita u pacientů ve věku 70–79 let stále relativně příznivé číslo (0,66–0,90 %), perioperační komplikace má přibližně třetina mužů (17). Je logické, že obojí závisí také na komorbiditách, opět vyjádřených pomocí CCI. Starší pacienti tedy musí být o zvýšeném riziku komplikací během a po RP předem informováni. Obdobně musí také vědět o vyšší pravděpodobnosti horších funkčních výsledků než u mladších mužů. Existuje velké množství studií, které pak citují přehledové práce o RP u starších pacientů (17).

V dosud největší práci analyzovali autoři kohortu pacientů po RP ve věku ≥ 75 let ($n = 166$) a porovnali ji s muži ve věku ≥ 70 – < 75 let ($n = 1597$), ≥ 65 – < 70 let ($n = 2344$), respektive < 65 let ($n = 4188$). Kontinenci definovali jako jednu a méně bezpečnostní vložku za 24 hod. a hodnotili ji po 3 a 12 měsících. V obou časových úsecích dosáhli starší pacienti horších výsledků. Kontinentní ve třech měsících po RP bylo 66,1 %, 70,3 %, 74,0 %, respektive 80,3 % pacientů ve věku ≥ 75 , ≥ 70 a < 75 , ≥ 65 a < 70 , respektive < 65 let; $p < 0,001$. Po jednom roce od výkonu pak 86,5 %, 86,0 %, 90,8 %, respektive 93,3 % mužů; $p < 0,001$. Po bilaterální nervy šetřící RP hlásilo zachovanou erektile funkci (definováno jako erekce dostatečná pro pohlavní styk) 37,5 %, 49,0 %, 54,0 %, respektive 70,3 % mužů ($p < 0,001$). Jak kontinence, tak

i erektile funkce se mohou zlepšovat i déle než jeden rok po výkonu (až polovina inkontinentních pacientů a 36 % s erektile dysfunkcí) (19). Musíme ale upozornit, že se jedná o soubor pacientů z Martini-Klinik v Hamburku, největšího světového centra pro operační léčbu KP. Výsledky běžné praxe tak budou nejspíše podstatně odlišné.

Radioterapie

Radioterapii KP u starších pacientů volíme často na základě posouzení operačního a anesteziologického rizika k RP (ASA skóre). Jisté se jedná o méně zatěžující řešení stran například kardiovaskulárních, plicních, trombembolických apod. komplikací. Indikaci k RT však musí posoudit radiační onkolog a je vhodné, aby nejen starší pacient, který se rozhodne podstoupit nebo je přímo indikován k radikálnímu řešení, měl možnost konzultovat svůj nálezní nejen s urologem, ale také s onkologem. Příprava k RT i samotné její provedení jsou poměrně náročné a RT probíhá většinou několik týdnů. Limitující k RT tedy mohou být například nemožnost zajištění mírné náplně močového měchýře (inkontinence, chronické reziduum) a prázdné rektální ampuly (chronická zácpa). Další omezení představuje například snížená pohyblivost, kognitivní deficit nebo neurologická onemocnění (Parkinsonova nemoc). Radioterapie je samozřejmě zatížena řadou nežádoucích účinků a komplikací, které popisují i čeští autoři v přehledových publikacích (20).

Hormonální léčba a nové androgenní preparáty

Mezi hlavní indikace léčby snižující testosteron nebo blokující jeho účinky na buňky KP (androgen deprivation therapy – ADT) nejen u starších pacientů patří podle Doporučení EAU metastatický KP, vysoce rizikový biochemický relaps po radikální léčbě a podání kolem RT pro KP středního a vysokého rizika. V případě lokalizovaného KP a nemožnosti radikální léčby pak z ADT profitují nejvíce pacienti s rychlým časem zdvojení PSA (< 12 měsíců) a buď Gleasonovým skóre 8–10 nebo iniciační hodnotou PSA > 50 ng/ml (21). Systémová ADT je spojena s celou řadou nežádoucích účinků (NÚ). Jedná se o okamžité (návaly horka, pocení), ale především o závažnější dlouhodobé změny. Mezi ty patří projevy tělesné feminiza-

ce, metabolické, sexuální a kognitivní či mentální NÚ. Nezanedbatelné riziko představují také možné kardiovaskulární komplikace (22). Starší pacienti mají vzhledem k nižší fyzické výkonnosti i komorbiditám horší předpoklady, že se s hlavně dlouhodobými NÚ dobře vyrovnají. Konzultace před zahájením ADT by měla zahrnovat poučení ohledně všech potenciálních NÚ a jak postupovat pro jejich zmírnění. Nové hormonální preparáty (abirateron, enzalutamid, apalutamid a darolutamid) se stále více uplatňují v kombinaci s ADT v léčbě metastatického hormonálně senzitivního KP nebo kastračně rezistentního KP s metastázami i bez nich. Řada pacientů nemůže podstoupit chemoterapii docetaxelem, nové léky jsou tak pro ně ideální příležitostí pro prodloužení OS, doby do progresu onemocnění nebo například kostních komplikací. Do aktivních větví všech studií fáze III s novými preparáty, které mají úhradu v ČR, byli zařazeni pacienti ve věkovém rozmezí 38–95 let, se středním věkem 68–74 let a 21–36 % podílem mužů starších 75 let. V analýze podskupin pacientů ≥ 75 let (případně ≥ 65 let) dosáhly všechny studie s dostatečně zralými daty lepšího efektu v prodloužení OS, přežití bez radiografické progresu (radiographic progression-free survival – rPFS) nebo bez metastáz (podle primárních cílů) v aktivní skupině proti podání placeba (Tab. 3). Všechny preparáty mají také příznivý bezpečnostní profil i u starších pacientů. Za nejlépe tolerovaný je považován darolutamid, který neproniká hematoencefalickou bariérou.

Ze všech preparátů můžeme podrobněji zmínit studii COU-AA-302 s abirateronem u pacientů s metastatickým kastračně rezistentním KP bez předchozí chemoterapie (23). Jedná se o samostatnou publikaci subanalýzy této studie, která zařadila celkem 1 088 mužů. Celkem 350 z nich starších 75 let bylo randomizováno k podání 1 000 mg abirateronu jednou denně s 5 mg prednisonu dvakrát denně per os ($n = 185$) nebo placebo s prednisonem ($n = 165$). Primárními cíli byly OS a rPFS. U starších pacientů léčených abirateronem ve srovnání s prednisonem došlo k významnému prodloužení jak rPFS (medián 14,9 vs. 8,3 měsíců; poměr rizik [hazard ratio – HR] 0,63; 95% CI 0,48–0,83; $p = 0,0009$), tak i OS (medián 28,6 vs. 25,6 měsíců; HR 0,71; 95% CI 0,53–0,96; $p = 0,0268$). Doba bez radiografické progresu byla prakticky srovná-

Tab. 3. Starší pacienti ve studiích fáze III s novými hormonálními preparáty u karcinomu prostaty

Studie (akronym)	První autor, rok publikace	Aktivní látka	Indikace	Počet pacientů Medián věk (rozmezí) ≥ 75 let; počet (%)		Primární cíl	Výsledky (měsíce) pro podskupinu mužů ≥ 75 let		HR (95% CI) pro podskupinu mužů ≥ 75 let
				Aktivní látka	Placebo		Aktivní látka	Placebo	
COU-AA-301	de Bono, 2011	Abirateron	CRPC po CHT	797	398	OS	14,9	9,3	0,52 (0,38–0,71)
				69 (42–95)	69 (39–90)				
				220 (28)	111 (28)				
AFFIRM	Scher, 2012	Enzalutamid	CRPC po CHT	800	399	OS	18,4	13,9	0,63 (0,51–0,78) †
				69 (41–92)	69 (49–89)				
				199 (25)	104 (26)				
COU-AA-302	Ryan, 2013	Abirateron	CRPC před CHT	546	542	rPFS	14,9	8,2	0,64 (0,48–0,84)
				71 (44–95)	70 (44–90)	OS	NR	23,8	0,71 (0,51–1,00)
				185 (34)	165 (30)				
PREVAIL	Beer, 2014	Enzalutamid	CRPC před CHT	872	845	rPFS	NR	3,7	0,17 (0,12–0,24)
				72 (43–93)	71 (42–93)	OS	32,4	25,1	0,60 (0,47–0,79)
				317 (36)	292 (35)				
LATITUDE	Fizazi, 2017	Abirateron	MHSPC	597	602	OS	NR	NR	0,82 (0,53–1,27)
				68 (38–89)	67 (33–92)	RPFS	30,1	22,0	0,64 (0,44–0,95)
				123 (21)	120 (20)				
SPARTAN	Smith, 2018	Apalutamid	M0 CRPC	806	401	MFS	40,5	18,5	0,42 (0,31–0,56)
				74 (48–94)	74 (52–97)				
				NA	NA				
TITAN	Chi, 2019	Apalutamid	MHSPC	525	527	rPFS	NR	32,9	0,65 (0,41–1,03)
				69 (45–94)	68 (43–90)	OS	NR	NR	0,74 (0,41–1,35)
				133 (25,3)	113 (21,4)				
ARAMIS	Fizazi, 2019	Darolutamid	M0 CRPC	955	554	MFS	stanoveno pouze HR pro 75–84 let	0,43 (0,31–0,60)	
				74 (48–95)	74 (50–92)		stanoveno pouze HR pro ≥ 85 let	0,51 (0,27–0,96)	
				NA	NA				

CRPC – kastrálně rezistentní karcinom prostaty (castration-resistant prostate cancer), CHT – chemoterapie, MHSPC – metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty (metastatic hormone sensitive prostate cancer), M0 CRPC – nemetastatický CRPC (non-metastatic CRPC), NA – není k dispozici (not available), OS – celkové přežití (overall survival), rPFS – přežití bez radiografické progresse (radiographic-progression free survival), MFS – metastasis-free survival, NR – nezmněno (not reported), HR – poměr rizik (hazard ratio), CI – interval spolehlivosti (confidence interval), † HR pro podskupiny pod 65 a rovná se nebo nad 65 let

telná s mladšími pacienty (u nich medián 16,6 vs. 8,3), OS měli mladší muži ale logicky delší (medián 35,3 vs. 30,9 měsíců). Výsledky všech sekundárních cílů také favorizovaly abirateron proti placebo i u starších pacientů. Přerušeni léčby kvůli NÚ ve skupině s abirateronem nastalo častěji u starších mužů (15 vs. 5%), častěji také hlásili závažnou únavu (6 vs. < 1%). Naopak speciálně sledované NÚ, které souvisí přímo s léčbou abirateronem (hypertenze, hyperkalemie, retence tekutin nebo otoky), se vyskytovaly prakticky stejně v obou věkových skupinách (74 vs. 66%). Autoři uzavírají, že léčba abirateronem s prednisonem u starších

pacientů je bezpečná a dobře tolerovaná, navíc se srovnatelnými klinickými výsledky s mladší populací.

Závěr

Věk sám o sobě by neměl být jediným faktorem, podle kterého budeme indikovat typ léčby u daného pacienta. U starších mužů je nezbytné posoudit jejich výkonnostní stav pomocí alespoň základních geriatrických testů, případně využít odborníků z daného oboru. Pacienti v dobré kondici (fit) by pak měli obdržet stejnou léčbu jako mladší nemocní s diagnózou KP. V každém případě je nezbytné

vždy pečlivě konzultovat přínos zvolené terapie, její NÚ i možnosti jejích řešení.

Autor prohlašuje, že má následující možný konflikt zájmů:

Konzultace: Janssen, Astellas,

Bayer, Ferring, Ipsen

Přednášející: Ferring, Janssen,

Astellas, Ipsen, Bayer

Investigátor v klinických studiích:

Janssen, Bayer, Exelixis, Ipsen

Článek byl podpořen projektem MZ ČR – RVO VF64165.

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [internet]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2022–8–21]. Available from <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802–8861.
2. Mužík J, Dušek L, Babjuk M, et al. Uroweb – webový portál pro analýzu a vizualizaci epidemiologie, diagnostiky a léčby urologických malignit [online]. Masarykova univerzita, Brno,

2022. [cit. 2022–08–21]. Available from <http://www.uroweb.cz>. ISSN 1804–6371. Verze 1.6d.

3. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU–EANM–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on Prostate Cancer–2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021;79(2):243–262.
4. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, et al. Prevalence of incidental

prostate cancer: a systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749–1757.

5. Česká republika od roku 1989 v číslech. Vybrané demografické údaje [internet]. Český statistický úřad. [cit. 2022–08–29]. Available from https://www.czso.cz/document/ts/10180/171348125/32018122_0101.pdf/64a22186-f4a1-4b64-a5f7-28a5a0315046?version=1.1.

6. Švestková O, Angerová Y, Sládková P. Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví (ICF) – kvantitativní měření kapacity a výkonu. *Cesk Slov Neurol N*. 2009; 72/105(6):580-586.
7. Healthy life years statistics [internet]. Eurostat. [cit. 2022–08–29]. Available from https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Healthy_life_years_statistics.
8. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, et al. The Use of the Nitrogen Mustards in the Palliative Treatment of Carcinoma – with Particular Reference to Bronchogenic Carcinoma. *Cancer*. 1948;1(4):634-656.
9. Pacient a rodina. Slovníček – performance status [online]. Linkos. [cit. 2022–08–29]. Available from WWW: <https://www.linkos.cz/slovnicek/performance-status-ps-ecog-ps-karnofski-karnofského-index/>.
10. ASA Physical Status Classification System [internet]. American Society of Anesthesiologists. [cit. 2022–08–29]. Available from <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>.
11. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305(1):50-58.
12. Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, et al. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(5):362-377.
13. Matějovská Kubešová H. Možnosti komplexního klinického hodnocení staršího onkologického nemocného. *Onkologie*. 2020;14(1):12-18.
14. Liu D, Lehmann HP, Frick KD, et al. Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. *J Urol*. 2012;187(4):1241-1246.
15. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(10):932-942.
16. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-1424.
17. Mandel P, Chandrasekar T, Chun FK, et al. Radical prostatectomy in patients aged 75 years or older: review of the literature. *Asian J Androl*. 2017;21(1):32-36.
18. Bratt O, Folkvaljon Y, Hjalml Eriksson M, et al. Undertreatment of Men in Their Seventies with High-risk Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1):53-58.
19. Mandel P, Graefen M, Michl U, et al. The effect of age on functional outcomes after radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2015;33(5):203.e11-18.
20. Dvořák J. Radioterapie karcinomu prostaty. *Onkologie*. 2014;8(1):19-22.
21. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU–EANM–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II–2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2021;79(2):263-282.
22. Čapoun O. Hormonální léčba karcinomu prostaty a kardiovaskulární onemocnění. *Urol. praxi*. 2019;20(4):150-156.
23. Smith MR, Rathkopf DE, Mulders PF, et al. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in Elderly (75 Years or Older) Chemotherapy Naïve Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol*. 2015;194(5):1277-1284.