

Co zaznělo na

66

výroční konferenci ČUS

14. – 15. října 2020



Jednoduchá manipulace, snadný průchod močovou trubicí



SpeediCath® Navi

SpeediCath® Navi

*Nový katetr s flexibilní špičkou
připravený k okamžitému použití*

Flexibilní špička a měkký katetr přispívají k šetrnému zavedení katetru a hladkému průchodu mužskou močovou trubicí, která je přirozeně zakřivená. Hydrofilní potažení katetru a oček katetru podporují šetrnou katetrizaci.

Bezdotkový úchyt zjednodušuje manipulaci s katetrem a umožňuje postupné hygienické zavedení katetru.

**Chcete nový katetr vyzkoušet u svých pacientů?
Pro více informací [klikněte sem](#).**



Ostomy Care / Continence Care / Wound & Skin Care / Urology Care

Společnost Coloplast vyvíjí výrobky a služby, které usnadňují život lidem s velmi osobními a soukromými zdravotními obtížemi. Protože neustále pracujeme a komunikujeme s lidmi, kteří naše výrobky používají, vyvíjíme řešení citlivá k jejich mimořádným potřebám. Toto my nazýváme intimní zdravotní péčí.

Coloplast je registrovaná ochranná známka společnosti Coloplast A/S. © 2020-11
Všechna práva vyhrazena pro Coloplast A/S, 3050 Humlebaek, Dánsko.



Coloplast A/S
Radlická 740/113d
158 00 Praha 5
tel.: 244 470 212
info@coloplast.cz
www.coloplast.cz

Péče o zákazníky:
bezplatná informační linka 800 100 416



Vážené kolegyně a kolegové,

jak jistě všichni víte, v letošním roce nás přinutila koronavirová pandemie uspořádat tradiční Výroční konferenci České urologické společnosti ČLS JEP v distanční podobě. Do výrazně omezeného časového prostoru se podařilo včlenit většinu tradičních programových součástí našich konferencí – edukační kurzy České akademie urologie, jednání odborných sekcí i satelitní sympozia. Oblíbené přímé přenosy z operačních sálů nahradila panelová diskuze nad jednotlivými fázemi roboticky asistované radikální prostatektomie za účasti našich předních expertů v této oblasti. Velmi si ceníme toho, že pozvání přijal i prof. Arnulf Stenzel, který je členem vrcholné exekutivy Evropské urologické asociace, a přednesl přehledovou přednášku o perspektivách lokální i systémové léčby nádorů močového měchýře.

Velmi příjemně překvapil zájem účastníků, kterých se zaregistrovalo celkem 1028, a po oba dny neklesal počet aktuálně připojených pod čtyři stovky. Velké poděkování patří partnerům konference, díky jejichž podpoře jsme mohli uspořádat ve virtuální podobě i doprovodnou výstavu, která se následně těšila velkému zájmu.

Distanční elektronická konference byla pro organizátory zcela novou zkušeností a věříme, že přes počáteční skepsi na mnoha stranách byla nakonec důstojnou alternativou tradičního urologického setkání. Nepopíratelnou výhodou on-line formátu konference je možnost zpřístupnit její obsah registrovaným účastníkům i po jejím ukončení na webové stránce. Další možností, jak se ke konferenci vrátit, je tato publikace, která se Vám nyní dostává do ruky. Chceme Vám touto formou připomenout nejen odborný program konference, ale nabídnout i pohled do zákulisí její přípravy.

Doufáme, že pro Vás bude zpříjemněním a zpestřením současné covidivné doby.

Za organizační a vědecký výbor konference
Jan Krhut

TIRÁŽ

Co zaznělo na 66. výroční konferenci České urologické společnosti ČLS JEP, 14.-15.10. 2020

Na základě sdělení 66. výroční konference ČUS ČLS JEP zpracovala MUDr. Zuzana Zafarová a MUDr. Helena Linhartová

Vydavatel: 4Education, s. r. o., Jedlová 777, 253 03 Chýně, IČ 04780574

Redakce: Ing. Martin Trojan, trojan@4educa.cz

Grafická úprava a sazba: ImageStudio®

Distribuce: 4Education, s. r. o., 2020

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů textů či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena jen se souhlasem vydavatele.

OBSAH

ŘEŠENÍ KOMPLIKACÍ RADIOTERAPIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ PÁNVE..... 8

- Možnosti řešení postaktinické hemoragické cystitidy hyperbaroxií
- Instilační léčba chronické postaktinické cystitidy
- Chirurgická léčba komplikací radioterapie karcinomu prostaty – noční můra urologa

SYNDROM PÁNEVNÍ BOLESTI A ONEMOCNĚNÍ PENISU15

- Pánevní bolesti – pánevní neuralgie
- Onemocnění penisu

KDYŽ ANDROGEN DEPRIVAČNÍ TERAPIE NESTAČÍ 20

PŘÍNOS A KARDIOVASKULÁRNÍ BEZPEČNOST DLOUHODOBÉ ANDROGEN DEPRIVAČNÍ LÉČBY U PACIENTŮ S KARCINOMEM PROSTATY 24

- Dlouhotrvající účinnost a bezpečnost LHRH terapie pokročilého karcinomu prostaty
- Androgen deprivační léčba a léčebné možnosti metastatického karcinomu prostaty v rukách onkologa
- Kardiovaskulární riziko, karcinom prostaty a volba léčby – pohled internisty

ANDROGEN DEPRIVAČNÍ TERAPIE V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI 28

- Praktické aspekty podávání LHRH analog
v léčbě pacientů s karcinodem prostaty
- Kontroverze v hormonální
léčbě karcinomu prostaty

NENECHTE SE ZLOMIT ANEB DŮLEŽITOST PREVENCE KOSTNÍCH PŘÍHOD U PACIENTŮ S POKROČILÝMI UROLOGICKÝMI MALIGNITAMI POSTIHUJÍCÍMI KOST..... 32

ROBOTICKÁ RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE KROK PO KROKU 37



Lék pro pacienty s LUTS/BPH, kteří adekvátně
nereagují na léčbu monoterapií.¹

NOVINKY V LÉČBĚ INFEKČÍ DOLNÍCH MOČOVÝCH CEST A OBSTRUKCE MOČOVÝCH CEST U BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY 38

- Pivmecillinam v léčbě infekcí močových cest dle současných doporučení
- Farmakoterapeutické možnosti zlepšení obstrukce močových cest u pacientů s benigní hyperplazií prostaty

FUNKČNÍ UROLOGIE 42

NOVÝ SLIBNÝ VÝVOJ V TERAPII KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE..... 45

PROGRESIVNÍ VYŠETŘOVACÍ METODY U KARCINOMU PROSTATY 48

NOVÉ OPERAČNÍ POSTUPY V ONKOUROLOGII51

DĚTSKÁ UROLOGIE..... 54

- Urogenitální traumata dětského věku
- Poranění ledvin u dětských pacientů, doporučení ESPU a AAST versus klinická praxe
- Etiologie a symptomatologie obstrukce pelviureterální junkce u dětí
- Laparoskopická transpozice aberantních cév („vascular hitch“) u obstrukce pyeloureterální junkce (PUJ)
- Dlouhodobé zkušenosti s laparoskopickou lymfektomií a arterie šetřící mikrochirurgickou varikokelektomií u adolescentů
- Mikrokalcifikace varlete: neobvyklé onemocnění v dětském věku
- Vliv neoadjuvantní hormonální léčby u chlapců s kryptorchismem
- Abdominoskrotální hydrokéle u dítěte
- Dysfunkce dolních močových cest a sexuální funkce u dospělých pacientek po feminizující genitoplastice v dětství pro kongenitální adrenální hyperplazii



Spolehlivý partner v léčbě rakoviny prostaty



Spolehlivost přinášíme
v mnoha oblastech

ÚČINNOST
DÁVKOVÁNÍ
LÉKOVÁ FORMA
APLIKAČNÍ SYSTÉM
KVALITA ŽIVOTA

Zkrácená informace o přípravku

NÁZEV PŘÍPRAVKU: DIPHERELINE® S.R. 22,5 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním. **SLOŽENÍ:** Jedna lahvička obsahuje triptorelini embonas ekvivalentní triptorelinum 22,5 mg. Po rekonstituci ve 2 ml rozpouštědla obsahuje 1 ml suspenze triptorelinum 11,25 mg. **INDIKACE:** *Karcinom prostaty, pubertas praecox.* **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Jedna intramuskulární injekce každých 6 měsíců. **KONTRAINDIKACE:** Přecitlivělost na GnRH, jeho analogy nebo kteroukoli pomocnou látku, těhotenství a kojení. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** U dospělých pacientů může dlouhodobá léčba analogy GnRH vést ke ztrátě kostní hmoty, což zvyšuje riziko osteoporózy. Zvláštní pozornosti je třeba u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro osteoporózu. Vzácně může léčba agonisty GnRH odhalit přítomnost dříve nezjištěného adenomu hypofýzy z gonadotropních buněk. U pacientů léčených agonisty GnRH je zvýšené riziko rozvoje deprese, která může být i závažná. Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval. Další upozornění viz úplné SPC. **INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY:** Opatrnost se doporučuje při současném podání s léky, které ovlivňují hypofýzární sekreci gonadotropinů, a s léky, které prodlužují QT interval nebo mohou vyvolat torsade de pointes. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Triptorelin se nemá používat. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** U mužů: nejčastěji návaly horka a snížené libido. Kompletní seznam nežádoucích účinků pro jednotlivé indikace viz úplné SPC. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 3 roky. **UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **VELIKOST BALENÍ:** Lahvička s práškem + ampule s rozpouštědlem + sterilní kit (1 prázdná injekční stříkačka a 2 injekční jehly v blistru). **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92650 Boulogne Billancourt Cedex, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 56/134/11-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 28. 6. 2017.

Ke dni tisku tohoto materiálu je výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis a přípravek je hrazen ze zdravotního pojištění.

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

ŘEŠENÍ KOMPLIKACÍ RADIOTERAPIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ PÁNVE

Garant: **prof. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D.**, Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Kurz ČAU na téma Řešení komplikací radioterapie zhoubných nádorů pánve se letos vzhledem k pandemii COVID-19 konal virtuálně, stejně tak jako celá výroční konference České urologické společnosti ČLS. Garant kurzu prof. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D., po krátkém úvodním slovu nastínil program kurzu. Radioterapie je jednou z etablovaných modalit léčby pánevních malignit. Stejně jako všechny další léčebné metody však může být zejména v dlouhodobém horizontu provázána nežádoucími účinky a komplikacemi v oblasti dolních močových cest. Mezi nejčastější komplikace, s nimiž je urolog konfrontován, patří chronická postaktinická cystitida, striktury hrdla močového měchýře a prostatické uretry a pístěle mezi uropoetickým a gastrointestinálním traktem. Jejich řešení je velmi svízelné a výsledek v mnoha případech nejistý. Cílem kurzu je shrnout současné terapeutické možnosti u nejčastějších komplikací včetně těch netradičních a dosud opomíjených.

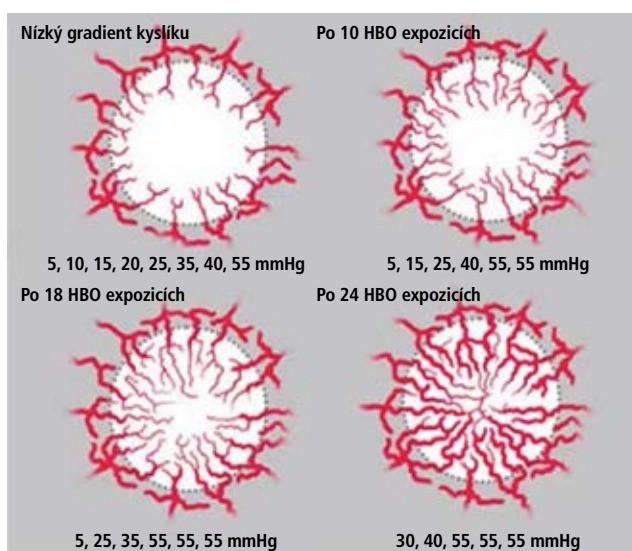
Možnosti řešení postaktinické hemoragické cystitidy hyperbaroxií

Prim. MUDr. Michal Hájek, Ph.D., Centrum hyperbarické medicíny, Městská nemocnice Ostrava

Hyperbarická oxygenoterapie (HBO) je systémová léčebná metoda spočívající v krátkodobém, intermitentním, inhalačním podání 100% kyslíku, kdy se využívá tlaku vyššího, než je tlak atmosférický. Zpravidla jde o tlak ve výši 2,0–2,8 ATA (absolutní atmosféra, přibližně 200–280 kPa). Obvyklá doba trvání 1 cyklu podání HBO činí 120 minut, u některých stavů až 300 a více minut s tím, že u chronických onemocnění se aplikuje 1–2x denně, v akutních stavech pak 1–3x denně. Celkový počet expozičních cyklů však vždy závisí na zdravotním stavu, indikaci a předepsaném léčebném programu u daného pacienta.

V posledních letech bylo zjištěno, že HBO má vliv na mobilizaci progenitorových kmenových buněk z kostní dřeně do krevního oběhu, jejich usazení v místě rány a diferenciaci ve vaskulární buňky, konkrétně HBO zvyšuje až osminásobně hladinu vaskulogenních kmenových buněk v krvi zvýšením hladiny oxidu dusnatého (NO) v kostní dřeni (tzv. eNOS efekt) a současně stimuluje růst a diferenciaci kmenových buněk (hypoxií indukované faktory, HIF-1, HIF-2) a jejich usídlení v místě účinku tzv. homing. Čím vyšší je počet expozičních cyklů HBO, tím vyšší je hladina cirkulujících kmenových buněk^{1–4}. Dochází k neogenezi a vaskulogenezi, dorůstání kapilárního řečiště v místě radiačního poranění, což se projeví zvýšením tlaku kyslíku při měření transkutánní oxymetrie (obr. 1)⁵.

Hyperbarická medicína má výrazný multidisciplinární charakter a dle doporučení 10. konsenzuální konference ECHM (European Committee for Hyperbaric Medicine) z roku 2016 patří do indikačního seznamu HBO z oboru urologie zejména radionekróza měkkých tkání při cystitidě a proktitidě (typ I B dle stupně důkazů), dále anaerobní nebo smíšené bakteriální infekce neboli nekrotizující fascitidy (typ I C dle stupně důkazů) a intersticiální cystitidy (typ III C dle stupně důkazů)⁶. Na základě vyhledávací strategie (klíčová slova „hyperbaric oxygen“ a „radiation cystitis“) databáze Pubmed uvádí celkem 120 výsledků, z toho 32 výsledků na toto téma za posledních



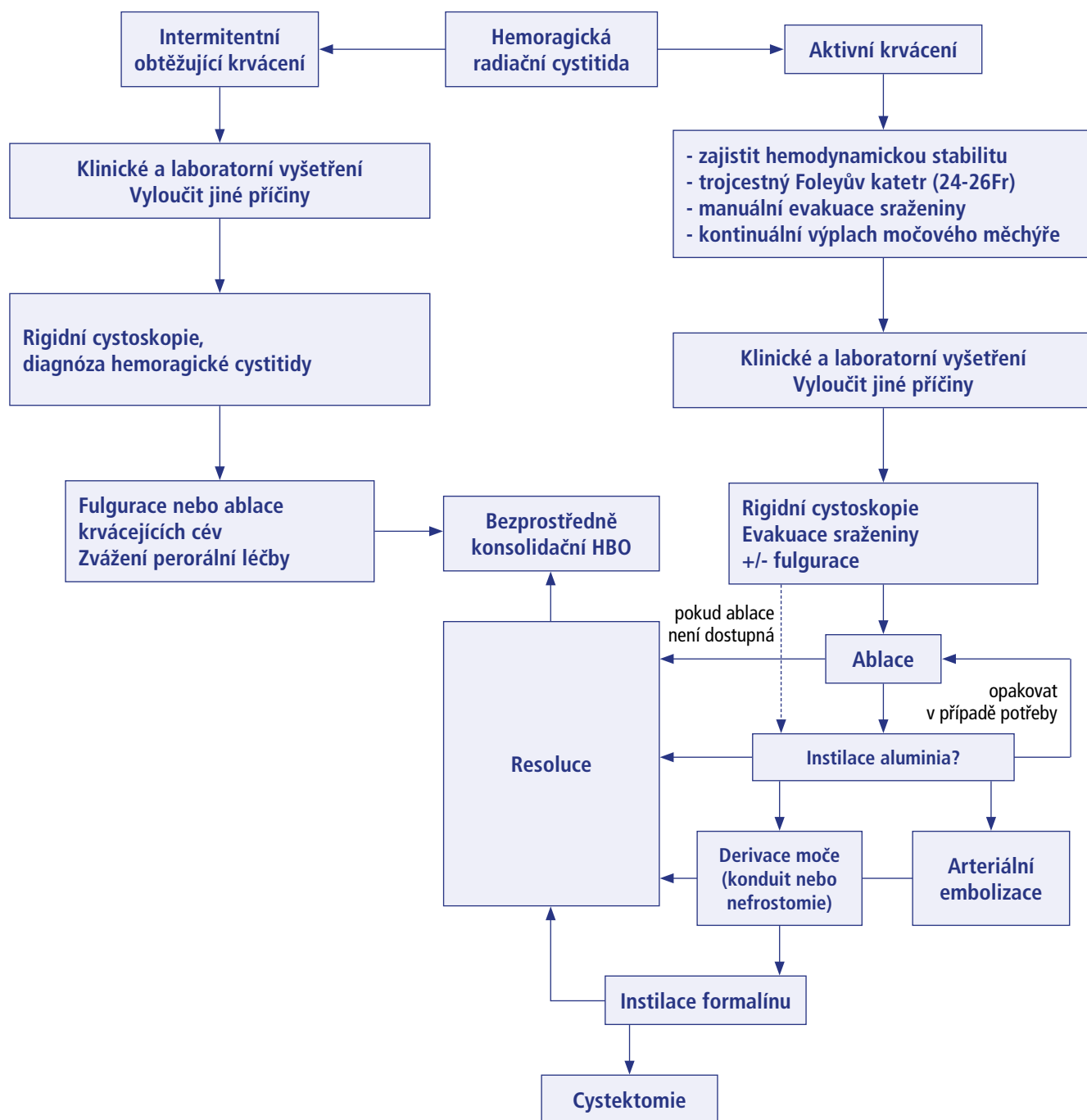
Obr. 1 Růst kapilár v závislosti na počtu expozičních HBO na modelu tkáně s radiačním poraněním⁵

5 let, z toho 1 randomizovanou kontrolovanou studii a 10 přehledových článků. Za zmínku stojí skandinávská randomizovaná kontrolovaná studie fáze 2–3, která zahrnovala 87 pacientů z 5 hyperbarických center ve 4 skandinávských zemích ve věku 18–80 let 6 měsíců po ukončení radioterapie v oblasti pánve, kteří absolvovali 30–40 expozičních cyklů HBO při tlaku 2,4–2,5 ATA po dobu 80–90 minut denně⁷. EPIC skóre (Expanded Prostate Index Composite Score) pacientů při vstupu do studie bylo < 80. Primárním

hodnoceným parametrem byla změna urologických symptomů hodnocená pacienty pomocí EPIC skóre po 6–8 měsících vs. při zahájení studie. Celkem 79 (41 na HBO, 38 léčeno standardní metodou) pacientů bylo finálně hodnoceno. U pacientů na HBO došlo ke zlepšení EPIC skóre o 17,8 bodů v porovnání s kontrolní skupinou (zlepšení o 7,7 bodů; hladina spolehlivosti 95 %; CI 2,2–18,1; $p=0,013$), 41 % pacientů na HBO mělo vedlejší účinky stupně 1–2 (porucha vyrovnaní tlaku ve středouší, reverzní porucha vizu). Výsledky studie naznačují, že HBO zlepšuje symptomy radiační cystitidy. Systematické review recentní literatury splňující kritéria PICO (P – Patient/Problém, I – Intervence, C – Komparace, O – Výstupy) zahrnovalo 815 pacientů s radiační cystitidou léčených HBO (kontrolní skupina na standardní léčbě), kteří absolvovali poměrně široké rozmezí v počtu 1–170 expozič HBO při tlaku 1,8–2,5 ATA po dobu 60–120 minut⁸. Parametry hodnocení byly kompletní odpověď na léčbu (vymizení příznaků), částečná odpověď

na léčbu (zlepšení příznaků) či bez odpovědi na léčbu. Dále se hodnotil vliv HBO na hematurii, nutnost krevních náhrad, nález na cystoskopii (histologie), přítomnost event. frekvence dysurie, příznaky dráždivého měchýře, kvalita života (dotazník EPIC) a frekvence a míra pánevní oblasti pomocí skály SOMA (Subjective, Objective, Management, Analysis score). Celkem 87,3 % pacientů pocítilo symptomatické zlepšení a 65,3 % pacientů bylo po léčbě zcela bez příznaků, pouze 35,2 % pacientů na léčbu nereagovalo. Velká variabilita byla zaznamenána u rekurence (0,0–40,7 %), vedlejší účinky byly zaznamenány u necelých 10 % pacientů a byly převážně podobného charakteru jako u zmíněné skandinávské studie (v oblasti oční a ušní).

Studie obhajující včasné podání HBO poukazují na předpokládanou vyšší účinnost HBO při aplikaci časně po nástupu hematurie. Například v jedné ze studií byly prokázány lepší terapeutické výsledky u pacientů, kteří ob-



Obr. 2 Praktický algoritmus léčby hemoragické cystitidy. Volně přeloženo dle Pascoe et al.¹²

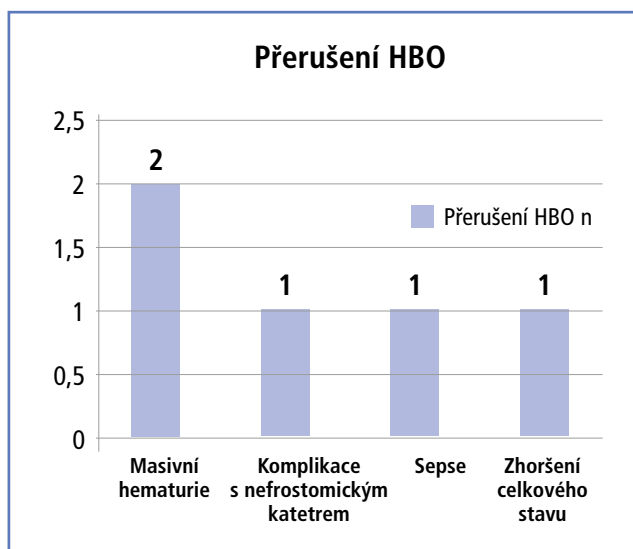
drželi HBO do 6 měsíců po nástupu hematurie ($p = 0,003$)⁹. Autoři předpokládali, že časná aplikace HBO může zlepšit regeneraci tkání a zabránit chronickým změnám a zjištění hypoxického močového měchýře. Podobné výsledky byly referovány ve dvou studiích, v nichž bylo prokázáno méně recidiv v případech časné aplikace HBO^{10,11}.

Podle následujícího algoritmu léčby hemoragické cystitidy je možné pro stabilizované pacienty zvolit metodu HBO, pacienti s aktivním krvácením by měli být k HBO doporučení až po celkové stabilizaci stavu (obr. 2)¹².

V Centru hyperbarické medicíny Městské nemocnice Ostrava v letech 2017–2019 byla metoda HBO provedena celkem v 21 případech, z toho v 15 případech šlo o postiradiační hemoragickou cystitidu. Jednalo se o muže průměrného věku 66 let, kteří byli léčeni za hospitalizace (11 mužů) nebo ambulantně (4 muži). Průměrně tito pacienti absolvovali 15,3 expozic HBO v rozmezí 2–25 expozic. Přehled komplikací a důvodů pro přerušení léčby ukazuje obr. 3.

Komplikace v průběhu HBO a nutnost přerušení léčby

	n
Hematurie	8
Dekompence diabetu	1
Palčivé bolesti	1
Obtékání močového katetru	1
Třesavka, zimnice, zvýšená teplota	1
Nutnost aplikace krevní náhrady	1
Multirezistentní bakterie ESBL v moči	1
Nutnost výměny močového katetru	1
Bolest PDK - HŽT nepotvrzena	1
Masivní krvácení	1
Potíže s nefrostomickým katetrem	1
Sepse	1
Zhoršení celkového stavu	1



Obr. 3 Komplikace v průběhu léčby HBO a nutnost přerušení léčby u 15 pacientů s postiradiační cystickou hemoragií léčených v Centru hyperbarické medicíny Městské nemocnice Ostrava v letech 2017–2019.

Regrese symptomů bylo dosaženo u 66,6 % pacientů ($n=10$), nejčastěji šlo o ústup hematurie, zmírnění tvorby koagul a zmírnění bolesti následované zmírněním pálení při močení a obnovením spontánní mikce. Pokud jde o hodnocení intenzity pánevní bolesti na vizuální analogové škále, HBO vedla ke zlepšení VAS z hodnoty 3 na hodnotu 0,7. Výsledný efekt léčby byl vnímán jako výrazné zlepšení u 60 % pacientů ($n=9$).

Závěrem lze shrnout, že HBO je efektivní léčbou postiradiační cystitidy s minimálním výskytem vedlejších účinků léčby, jejíž limitací je však obtížná dostupnost v některých regionech. V současné době jsou důkazy o přínosu HBO nedostatečné, proto je nutné uspořádat další randomizované kontrolované studie, které by benefit HBO pro pacienta potvrdily v širším měřítku.

Instilační léčba chronické postaktinické cystitidy

MUDr. Michaela Matoušková, Urocentrum Praha a Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Radioterapie v oblasti malé pánve vede k poškození tkání v bezprostředním okolí, zejména v gastrointestinálním traktu a genitourinárním systému, konkrétně se často setkáváme s chronickou postaktinickou cystitidou, strikturami hrdla močového měchýře a prostatické uretry a píštělemi mezi uropoetickým a gastrointestinálním traktem.

K hodnocení akutních změn po ozáření se nejčastěji používá stupnice RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Chronická toxicita se pak vyhodnocuje pomocí škály RTOG/FC-LENT (Radiation Therapy Oncology Group/Fox Chase Modification of Late Effects Normal Tissue Scale, obr. 5, 6).

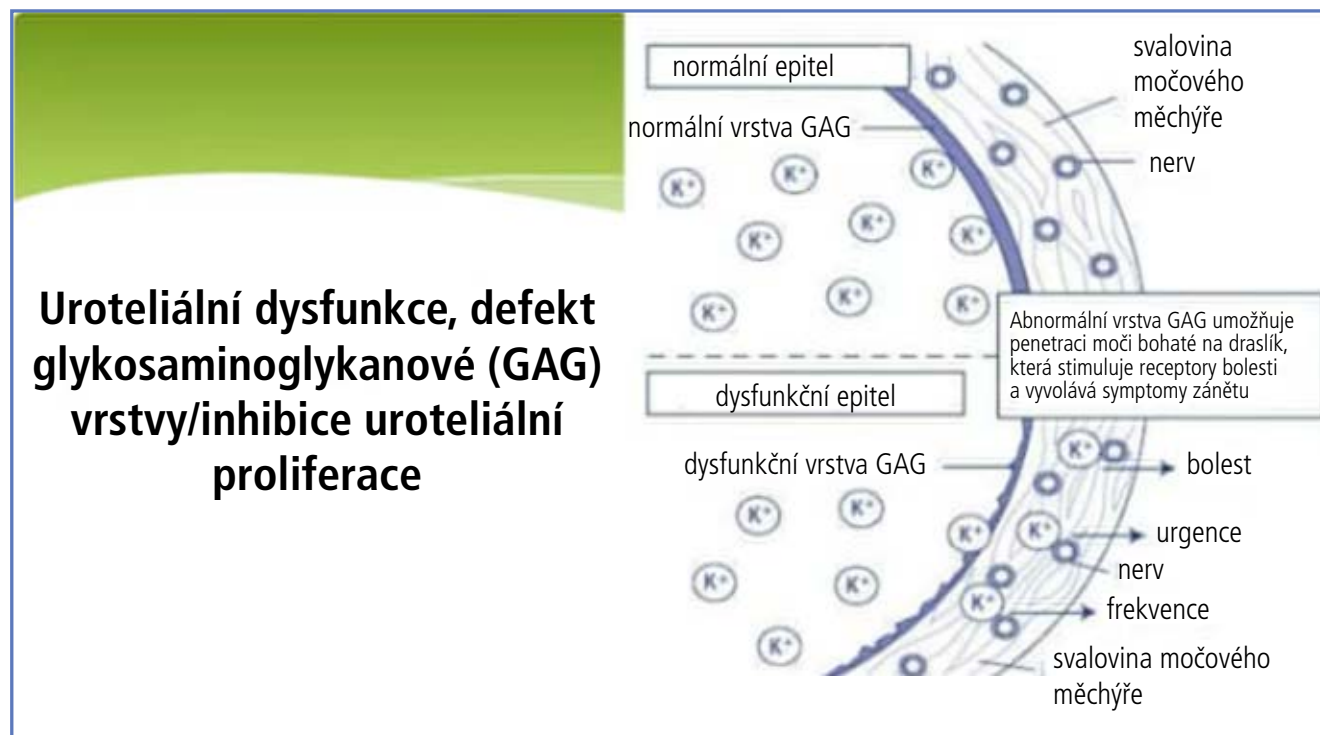
Stupeň toxicity radioterapie závisí na typu použité metody. Např. při použití konformní 3D radioterapie se toxicita objevuje ve 3–40 %. Se zavedením nových technologií, např. radioterapie s modulovanou intenzitou (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT) nebo obrazem řízené radioterapie (Image Guided Radiotherapy, IGRT) se však riziko toxicity na okolní tkáň významně snižuje, konkrétně u nádorů prostaty se při použití těchto metod objevuje chronická toxicita pouze u 4–9 % pacientů.

Postaktinickou cystitidu řadíme k častým projevům chronické toxicity ra-

dioterapie. Makroskopická hematurie s typickým nálezem teleangiektázií při cystoskopickém vyšetření patří mezi její nejběžnější projevy. Příčinou krvácení bývá fragilita sliznice s teleangiektáziemi, není vzácností ani postiradiační vřed (radioulcus). Následkem dalších zánětlivých a fibrotizačních změn dochází ke snížení kapacity močového měchýře, polakisurii, urgencím až inkontinencí. Snaha zmírnit nežádoucí účinky radioterapie vede ke hledání účinných prostředků, které by v konečném důsledku zmírnily její rizika a zvýšily tak kvalitu života pacientů s postaktinickou cystitidou. Slibnou cestou je podání kyseliny hyaluronové (HA). Důvodů, proč použít HA v prevenci toxicity močových cest, je hned několik: hyaluronan (v podobě sodné soli) se váže na celou řadu buněčných receptorů, je součástí extracelulární matrix, hraje také významnou úlohu ve všech fázích procesu hojení ran – zánětlivé, proliferační i regenerační (reepitelizační). Vysokomolekulární hyaluronan působí protizánětlivě a má analgetický účinek. Některé jeho fragmenty zvyšují produkci cytokinů a chemokinů v buňkách imunitního systému. Hyaluronan tlumí volné kyslíkové radikály, ovlivňuje proliferaci a diferenciaci buněk. Jako součást vrstvy glykosaminoglykanů (GAG) se nachází i na povrchu urotelu močového měchýře (obr. 4). Při intravesikálním

podání do močového měchýře může hyaluronan dočasně nahradit vrstvu glykosaminů v povrchové vrstvě urotelu, která je poškozena jak při recidivujících infekcích močových, tak po radioterapii, a vést k její reparaci. To může příznivě ovlivnit již vzniklé projevy toxicity radioterapie, např. snížit frekvenci

močení. V praxi se v léčbě postaktinické cystitidy používá několik různých režimů podání HA. Platí však, že podávání HA je nutné zahájit souběžně se zahájením radioterapie. Z hlediska frekvence podání je důležité zachovat podání alespoň 10 instilací HA do močového měchýře.



Obr. 4 Význam glykosaminoglykanů (GAG) na povrchu urotelu močového měchýře

Chirurgická léčba komplikací radioterapie karcinomu prostaty – noční můra urologa

Prof. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D., Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

MUDr. Michal Balík, Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

MUDr. Miroslav Hodek, Ph.D., Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

V úvodu této přednášky seznámil MUDr. Hodek posluchače se současnými možnostmi radioterapie, která patří mezi základní metody léčby v onkologii urogenitálního systému, a jakými způsoby lze minimalizovat její vedlejší účinky. Toxicitu radioterapie rozlišujeme na akutní a chronickou. Zatímco akutní toxicita je závislá na dávce záření, rozvíjí se již v průběhu radioterapie a v průběhu 3 měsíců od jejího ukončení (typicky průjemy při ozařování v oblasti pánve), toxicita chronická nemusí být na dávce závislá a k jejímu vzniku a rozvoji dochází až po 3 měsících po ukončení radioterapie. Principem pozdní toxicity je postupná funkční degradace ozařených tkání, odumírání buněk v těchto oblastech a jejich náhrada vazivem. Následkem těžké postiradiační toxicity může být vznik píštěle či hemoragie. V současné době se do popředí hodnocení toxicity radioterapie dostávají vedle RTOG/EORTC a RTOG/FC-LENT kritérií i kritéria CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) používaná v klinických hodnoceních. Používání různých hodnotících kritérií může být problémem při retrospektivních hodnoceních toxicity vzhledem k tomu, že v různých škálách se ne všechna kritéria úplně

překrývají. Mezi projevy dlouhodobé genitourinární toxicity patří nejčastěji striktury uretry, cystitida, hematurie nebo kontraktura močového měchýře. Analýza dvou velkých studií, která byla zaměřena na hodnocení vlivu zevní radioterapie pro karcinom prostaty zahrnující více než 1000 pacientů sledovaných až po dobu 7 let, ukázala výskyt komplikací močových cest stupně 3 u 8 % pacientů, v polovině případů se však jednalo o striktury řešitelné dilatací¹³. V současné době neexistuje přímé srovnání konformní 3D radioterapie a novějších technik, nicméně se předpokládá, že nové, pokročilejší metody radioterapie toxicitu výrazně snižují. Co naopak toxicitu zvyšuje, je kombinovaná terapie – operace a následná radioterapie. Proto je důležité pokud možno nekombinovat různé léčebné postupy a primárně volit terapii, která bude s vysokou pravděpodobností definitivní.

Dlouhodobá gastrointestinální toxicita je charakterizovaná výskytem průjmů, urgency, tenesmů a mírné enteroragie. Mezi vzácné komplikace již dnes patří striktury anu a rekta, inkontinence stolice, ulcerace, perforace a fistulace, stejně tak těžké postiradiační proktitidy.

Literární údaje publikované do roku 2006 ukazují, že u mužů léčených pro karcinom prostaty vysokou dávkou radiace (≥ 74 Gy) se incidence toxicity stupně 3 pohybovala mezi 1–5 %¹⁴⁻¹⁷. Je nutné však zdůraznit, že většina publikovaných dat týkajících se gastrointestinální a genitourinární toxicity radioterapie pochází z období, kdy se používala převážně 3D konformní radioterapie a nástup novějších technik do praxe byl v počátku. Při interpretaci literárních dat je nutné vzít v úvahu fakt, že pozdní komplikace radioterapie mohou vznikat až po letech a pacienti jsou již v té době léčeni moderními metodami radioterapie.

V současnosti používané moderní techniky, kam patří již zmíněná radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) a objemově modulovaná radioterapie kyvem (VMAT), umožňují zejména vyšší zacílení objemu nádorové tkáně a zlepšení distribuce dávky záření, vyšší konformní prozáření cílového objemu nádoru při zachování stejné dávky záření na cílový objem nádorové tkáně, avšak s nižší radiační dávkou pro zdravé tkáně v okolí nádoru. Nezanedbatelným přínosem je také rychlost dodání potřebné dávky záření. Zkrácení doby pro ozáření je nejen komfortem pro pacienty, ale snižuje se také riziko pohybu pacienta během ozáření, čímž se rovněž redukuje riziko nepřesného ozáření.

Alternativou je také eskalace dávky pomocí vnitřního ozáření implantací zdroje radioterapie do nádoru (MRI navigovaná brachyterapie). Při radioterapii řízené obrazem (IG-IMRT) a její modifikaci (IG-VMAT) je součástí ozařovacího plánu již také samozřejmostí provedení pravidelného snímkování pacienta pro kontrolu správné polohy pacienta na ozařovacím stole eliminující možné odchylky polohy v průběhu ozáření.

Pro vznik gastrointestinální a genitourinární toxicity většinou platí vztah dávka – ozářený objem, tzn. že klinicky se projevy postiradiační toxicity v oblasti konečníku a močového měchýře projeví až po dosažení určitého objemu absorbované dávky záření. S použitím moderních metod radioterapie se jejich výskyt snižuje.

Prof. Brodák navázal shrnující přednáškou zaměřenou na chirurgické možnosti řešení komplikací radioterapie v urologii. Radioterapie je primární léčbou u nádorů prostaty jako alternativa k radikální prostatektomii, využívá se zde i jako adjuvantní léčba při léčbě relapsů, popř. při recidivách jako záchranná terapie. Právě u nádorů prostaty radioterapie prodělala v uplynulých třech desetiletích obrovský pokrok od tzv. konvenčních technik přes konformní 3D radioterapii až k nejnovějším moderním technikám již podrobněji zmíněným (IMRT, IGRT). Prudký vývoj zaznamenala i brachyterapie (BRT). Dnes se v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty používá permanentní „low dose rate“ (LDR) implantace s paladiovými (Pd-103) nebo jodovými zrny (I-125) či dočasná „high dose rate“ (HDR) brachyterapie s použitím iridiových zrn (Ir-192), popř. v kombinaci s IMRT. Mezi rizikové faktory zvyšující riziko vzniku komplikací radioterapie patří vyšší věk, polymorbidita, předchozí urologické výkony (nejčastěji benigní hyperplazie prostaty), ale i výrazně zvětšená prostata, zejména v oblasti středního laloku.

U nádorů močového měchýře je radioterapie alternativou k radikální cystektomii u starších nebo polymorbidních pacientů. Ustupuje se od ní u nádorů varlat. K urologovi se však často dostávají pacienti s komplikacemi po radioterapii nádorů pánve, zejména rekta a děložního čípku. Ty jsou často důsledkem radioterapie vysokými dávkami záření při použití konvenčních metod v minulosti nebo u terapeutických přístupů kombinujících radioterapii a chirurgický výkon (hysterektomie, resekce rekta apod.).

K akutní urinární toxicitě nižšího stupně se většinou přistupuje symptomaticky (analgetika, spasmolytika), u závažného stupně s hematurií, urgentním močením, popř. symptomy hyperaktivního močového měchýře, je namístě podání analgetik, ve vzácných případech vazografická obliterace či endoskopické ošetření. Terapie chronické urinární toxicity (stupeň 1–2) spočívá v symptomatické léčbě (spasmolytika 1. nebo 2. generace, hemostyptika,

Hodnocení akutních změn po ozáření podle RTOG/EORTC

Tkáň - orgán	Dolní GIT + pánev	Uro-genitální trakt
Stupeň 0	Normální	Normální
Stupeň 1	Nárůst četnosti či změna kvality činnosti střeva nevyžadující medikaci/rektální dyskomfort nevyžadující analgetika	Dvojnásobná frekvence mikce či nykturie/dysurie, nucení na moč nevyžadující terapii
Stupeň 2	Průjem vyžadující parasimpatolytika/slizniční sekrece nevyžadující užití vložky/rektální či břišní bolest vyžadující analgetika	Močení méně často než 1x za hodinu; dysurie, urgentní nucení, spasmus močového měchýře vyžadující lokální anestetika
Stupeň 3	Průjem vyžadující parenterální podporu/těžký hlenovitý či krvavý sekrece vyžadující užití vložky/abnormální břišní distenze	Močení častější než 1x za hodinu/dysurie, bolest v pánvi či spasmus močového měchýře vyžadující často narkotika/silná hematurie s/bez sražené krve
Stupeň 4	Akutní či subakutní obstrukce, fistula či perforace; krvácení z GIT vyžadující transfuzi; břišní bolest či tenezmus vyžadující dekompresi či diverzi	Hematurie vyžadující transfuze/akutní obstrukce močového měchýře (ne sekund. sraženou krví), ulcerace či nekróza

Obr. 5 Hodnocení akutních změn po ozáření dle RTOG/EORTC

blokátory 5-alfa reduktázy u krvácení z prostaty). U stupně 3–4 pak může nastat až život ohrožující masivní hematurie s velkou krevní ztrátou, se kterou se patrně v budoucnu budeme setkávat stále častěji v souvislosti se stárnutím populace, prodlužujícím se věku a zejména stále vyšší úspěšnosti onkologické léčby. V rámci první pomoci provádíme evakuaci koagul, zajištění drenáže močového měchýře a prevenci tvorby koagul spolu s podáním hemostyptik. Tato strategie vede k ústupu hematurie u části pacientů, u řady z nich je však nutné přistoupit k invazivnímu výkonu. Na prvním místě je to vasografická obliterace (art. ilica interna cestou art. femoralis), příp. krvácejících cév. Předtím je vždy vhodné provést CT vyšetření s podáním kontrastní látky k detekci krvácejících cév. Dalšími postupy může být hemostatická iradiace, endoskopické ošetření krvácejících cév v celkové anestézii, v nejzávažnějších případech pak urgentní cystektomie s derivací moče.

Ve Fakultní nemocnici Hradec Králové bylo v období leden 2016 – březen 2020 k vasografické intervenci indikováno pro krvácení 88 pacientů. Výkon byl proveden u 81 u nich, z nichž 11 pacientů mělo krvácení po iradiaci nádorů močového měchýře či prostaty. V 8 případech bylo krvácení zastaveno, u 2 pacientů bylo dosaženo částečného efektu a následoval chirurgický výkon, 1 pacient indikovaný hraničně ve svých 90 letech zemřel. Vasografická intervence pro hematurii tak měla velmi dobrý efekt s minimem vedlejších účinků a efekt byl hodnocen jako dlouhodobý.

Pozdní komplikací radioterapie jsou veziko-vaginální-rektální píštěle zejména u pacientek s anamnézou opakovaných chirurgických výkonů a intervencí. Nejčastějším typem operace u těchto pacientek je pánevní exenterace s derivací moče (ileální konduit) nebo ureterostomie s kolonostomií.

Fistulorhafie je možná jen u pacientů v dobrém stavu s minimálně postiženými močovými cestami.

V některých případech je nutno přistoupit k derivaci pouhou nefrostomií spolu se symptomatickou terapií. Navíc píštěle představují pro pacienty velké

riziko závažných infekčních komplikací (abscesy, flegmony pánve). Strikтуры močových se většinou řeší zavedením stentů, u části pacientů však toto řešení není dostatečné a je nutno přistoupit k nefrostomii, což značně negativně ovlivňuje kvalitu života pa-cienta. Další možnost představují extraanatomické stenty, avšak ty lze použít pouze u zachovalého močového měchýře. Operační korekce – ureterocystoneoanastomóza (UCNA) je často nemožná pro komorbiditu spojené s radiační toxicitou. Roboticky asistované operace s využitím bukální sliznice jsou zatím spíše v rovině experimentální.

V případě malokapacitního močového měchýře, kdy většinou jiné než chirurgické řešení pro postižení okolních tkání není příliš úspěšné, je nejčastějším výkonem derivace moče pomocí ureteroileostomie (ileální konduit). Augmentace močového měchýře je považována za rizikovou pro komplikované hojení.

Na závěr lze shrnout, že radioterapie je účinnou léčebnou metodou pánevních malignit. Má svá časná i pozdní rizika, ale se zavedením nových metod se významně snižuje její toxicita a výskyt komplikací. Chirurgická léčba komplikací radioterapie zůstává v mnoha případech obtížná, především chronické postiradiační komplikace u dříve proběhlé radioterapie nebo v kombinaci s chirurgickým výkonem. Jistou nadějí je protonová terapie, jejíž použití však doposud neprokázalo nižší výskyt vedlejších účinků, a je proto třeba dalších kontrolovaných studií. Nezbytnou podmínkou v péči o pacienta po radioterapii je úzká spolupráce multidisciplinárního týmu zahrnujícího onkology, radiology, intervenční radiology a chirurgy. ■

Hodnocení chronických změn po ozáření podle RTOG/EORTC

Tkáň - orgán	Tenké a tlusté střevo	Močový měchýř
Stupeň 0	Normální	Normální
Stupeň 1	Lehký průjem, mírné křeče, stolice 5x denně; lehký rektální výtok či krvácení	Lehká atrofie epitelu; drobné telangiektázie (mikroskopická hematurie)
Stupeň 2	Střední průjem či kolika; stolice > 5x denně; nadměrná tvorba hlenu či intermitentní krvácení	Středně časté močení; generalizované telangiektázie; intermitentní makroskopická hematurie
Stupeň 3	Obstrukce či krvácení vyžadující chirurgický zákrok	Velmi časté močení a dysurie; těžké generalizované telangiektázie (často s petechiemi); častá hematurie; snížená kapacita měchýře (< 150 ml)
Stupeň 4	Nekróza/perforace, fistula	Nekróza/kontrahovaný měchýř (kapacita < 100 ml); těžká hemoragická cystitida

Obr. 6 Hodnocení chronických změn po ozáření dle RTOG/EORTC



MUDr. M. Hodek během kurzu České akademie urologie - záběr z režie

LITERATURA

1. Thom, S. R., Bhopale, V. M., Velazquez, O. C., Goldstein, L. J., Thom, L. H., Buerk, D. G. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Apr;290(4):H1378-86. doi: 10.1152/ajpheart.00888.2005. Epub 2005 Nov 18. PMID: 16299259.
2. Goldstein, L. J., Gallagher, K. A., Bauer, S. M., Bauer, R. J., Baireddy, V., Liu, Z. J., Buerk, D. G., Thom, S. R., Velazquez, O. C. Endothelial progenitor cell release into circulation is triggered by hyperoxia-induced increases in bone marrow nitric oxide. *Stem Cells*. 2006 Oct;24(10):2309-18. doi: 10.1634/stemcells.2006-0010. Epub 2006 Jun 22. PMID: 16794267.
3. Milovanova, T. N., Bhopale, V. M., Sorokina, E. M., Moore, J. S., Hunt, T. K., Hauer-Jensen, M., Velazquez, O. C., Thom, S. R.. Hyperbaric oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo. *J Appl Physiol* (1985). 2009 Feb;106(2):711-28. doi: 10.1152/japplphysiol.91054.2008. Epub 2008 Nov 20. PMID: 19023021; PMCID: PMC2644249.
4. Thom, S. R., Milovanova, T. N., Yang, M., Bhopale, V. M., Sorokina, E. M., Uzun, G., Malay, D. S., Troiano, M. A., Hardy, K. R., Lambert, D. S., Logue, C. J., Margolis, D. J.. Vasculogenic stem cell mobilization and wound recruitment in diabetic patients: increased cell number and intracellular regulatory protein content associated with hyperbaric oxygen therapy. *Wound Repair Regen*. 2011 Mar-Apr;19(2):149-61. doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00660.x. PMID: 21362081; PMCID: PMC3086729.
5. Upraveno podle Marx R. Radiation injury to tissue. In: Kindwal, E. P., Whelan, H. T. (ed.): *Hyperbaric Medicine Practice*. Second Edition Revised. Best Publishing Company, Flagstaff 2002, 661–723.
6. Mathieu, D., Marroni, A., Kot, J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving and Hyperbaric Medicine*, 2017, 47, 1, s. 24–32.
7. Oscarsson, N., Müller, B., Rosén, A., Lodding, P., Mölne, J., Giglio, D., Hjelte, K. M., Vaagbø, G., Hyldegaard, O., Vangedal, M., Salling, L., Kjellberg, A., Lind, F., Ettala, O., Arola, O., Seeman-Lodding, H. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2-3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Nov;20(11):1602-1614. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30494-2. Epub 2019 Sep 16. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 Sep 23. PMID: 31537473.
8. Villeirs, L., Taillly, T., Ost, P., Waterloos, M., Decaestecker, K., Fonteyne, V., Van Praet, C., Lumen, N. Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis after pelvic radiotherapy: Systematic review of the recent literature. *Int J Urol*. 2020 Feb;27(2):98-107. doi: 10.1111/iju.14130. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31617263.
9. Chong, K. T., Hampson, N. B., Corman, J. M. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Urology*. 2005 Apr;65(4):649-53. doi: 10.1016/j.urolgy.2004.10.050. PMID: 15833500.
10. Nakada, T., Nakada, H., Yoshida, Y., Nakashima, Y., Banya, Y., Fujihira, T., Karasawa, K. Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis in patients with prostate cancer: a long-term follow-up study. *Urol Int*. 2012;89(2):208-14. doi: 10.1159/000338910. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22797611.
11. Dellis, A., Deliveliotis, C., Kalentzos, V., Vavasis, P., Skolarikos, A. Is there a role for hyperbaric oxygen as primary treatment for grade IV radiation-induced haemorrhagic cystitis? A prospective pilot-feasibility study and review of literature. *Int. Braz. J. Urol*. 2014; 40: 296–305. doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.03.02
12. Pascoe, C., Duncan, C., Lamb, B. W., Davis, N. F., Lynch, T. H., Murphy, D. G., Lawrentschuk, N. Current management of radiation cystitis: a review and practical guide to clinical management. *BJU Int*. 2019 Apr;123(4):585-594. doi: 10.1111/bju.14516. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30113758.
13. Lawton, C. A., Won, M., Pilepich, M. V., Asbell, S. O., Shipley, W. U., Hanks, G. E., Cox, J. D., Perez, C. A., Sause, W. T., Doggett, S. R., et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Sep;21(4):935-9. doi: 10.1016/0360-3016(91)90732-j. PMID: 1917622.
14. Zietman, A. L., DeSilvio, M. L., Slater, J. D., et al. Comparison of Conventional-Dose vs High-Dose Conformal Radiation Therapy in Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005;294(10):1233–1239. doi:10.1001/jama.294.10.1233
15. Peeters, S. T., Heemsbergen, W. D., Koper, P. C., van Putten, W. L., Slot, A., Dielwart, M. F., Bonfrer, J. M., Incrocci, L., Lebesque, J. V. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):1990-6. doi: 10.1200/JCO.2005.05.2530. PMID: 16648499.
16. Dearnaley, D. P., Hall, E., Lawrence, D., Huddart, R. A., Eeles, R., Nutting, C. M., Gadd, J., Warrington, A., Bidmead, M., Horwich, A. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer*. 2005 Feb 14;92(3):488-98. doi: 10.1038/sj.bjc.6602301. PMID: 15685244; PMCID: PMC2362084.
17. Ryu et al., IJROBP 2002;54:1036-1046. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Huyskens D. In regard to Ryu et al., IJROBP 2002;54:1036-1046. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jul 15;56(4):1208; author reply 1208. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00343-2. PMID: 12829165.

SYNDROM PÁNEVNÍ BOLESTI A ONEMOCNĚNÍ PENISU

Garant: **MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM**, Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

V úvodu první části kurzu ČAU ČUS JEP jeho garant MUDr. Libor Zámečník zdůraznil problematiku pánevní bolesti (PB) jako komplexní otázku řešenou obvykle multioborově, s výsledky, které mnohdy nevyhovují ani pacientům z důvodů snížené kvality života, ale jsou často frustrující pro zdravotnický tým, protože ani moderní přístupy mnohdy nevedou k výraznému zlepšení subjektivních obtíží pacienta. Diagnostika a následná léčba pacientů se syndromem bolestivého měchýře, jsou-li vyloučeny jiné možné příčiny, je svízelná, musí být individualizovaná a často vyžaduje mezioborovou spolupráci odborníků. Proto je vhodné péči o tyto pacienty soustředit na specializovaná pracoviště. V rámci kurzu byl prezentován aktuální diagnostický algoritmus pánevní bolesti u muže a u ženy dle současných doporučení Evropské urologické společnosti (EAU) a představeny aktuální trendy v léčbě pánevní bolesti. Byly prezentovány výsledky laparoskopické chirurgické dekomprese pudendálního nervu (NP) u žen s pudendální neuralgií (PN).

Pánevní bolesti – pánevní neuralgie

Prof. MUDr. Jaromír Mašata, Ph.D., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Při řešení problematiky PB je nezbytné rozlišit viscerální a somatický původ bolesti. Viscerální inervace orgánů malé pánve je zajištěna cestou plexus hypogastricus nebo nn. splanchnici pelvini (obr. 1). Somatickou bolest v oblasti perinea a rekta způsobuje zejména dráždění n. pudendus (NP). V přední oblasti pánve ještě může vznikat bolest drážděním n. genitofemoralis. Identickou bolest může vyvolat i přímé dráždění nervového kořene, jež se projevuje propagací bolesti do příslušných dermatomů. Proto je znalost klinických syndromů v jednotlivých úsecích páteře zcela nezbytná.

Nejčastější příčinou pánevních neuropatií je PN (syndrom Alcockova kanálu), další příčinou může být syndrom pánevní kongesce, izolovaně může pánevní nervy postihovat endometrióza (n. ischiadicus) nebo endometrióza infraelevátorové části sakrálního plexu. V neposlední řadě může k poškození nervu dojít i při chirurgickém

výkonu v oblasti malé pánve přímým poraněním nervu nebo následně v důsledku pooperační fibrózy.

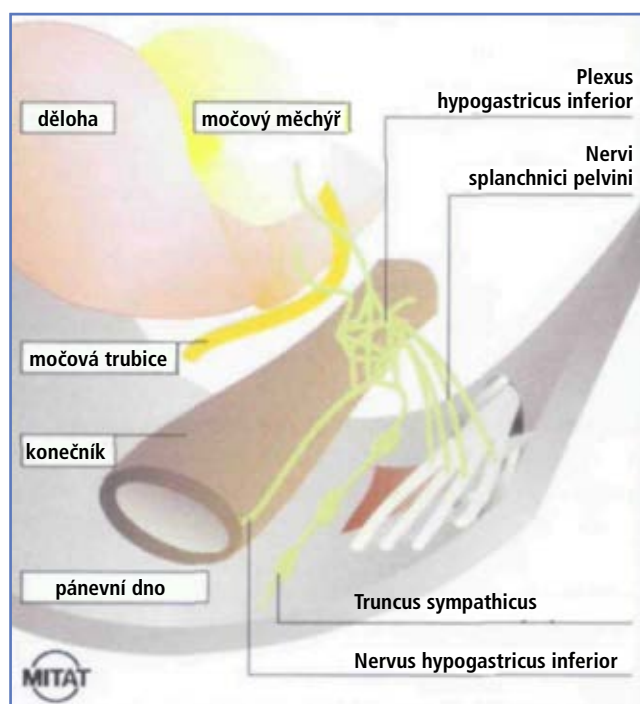
Příznakům PN jsou velmi podobné symptomy provázející syndrom pánevní kongesce. Bolest se nejvíce projevuje při sezení nebo stání, zhoršuje se při Valsalvově manévru. Naopak vleže a v noci dochází ke zmírnění bolesti. Objektivně mají pacientky často varixy dolních končetin a trikuspidální insuficienci. Syndrom se může zhoršit i sekundárně po chirurgickém výkonu v pánevní oblasti (např. po hysterektomii). Diferenciálně diagnosticky lze oba syndromy odlišit provedením zobrazovacího vyšetření 3D magnetickou rezonancí (MRI). U syndromu pánevní kongesce je typické plnění varixů při vyšetření s kontrastní látkou.

Jaké typy poškození může vyvolat chirurgický zákrok? Obecně při operacích na pánevní stěně může dojít k poškození plexus sacralis nebo n. obturatorius. Závěsná McCallova operace může vést k poškození výstupů S2-S3 kořenů podobně jako závěsné operace typu rektopexie a sakropexie. Implantace transobturatorní pásky, rekonstrukční operace s použitím sítě (mesh) nebo episiotomie mohou vést k poruchám v oblasti NP. Poškození, popř. jizvení NP může vyvolat porod, popř. klešťový porod. Laparoskopické výkony mohou při zavádění portů způsobit poranění n. ilioinguinalis nebo n. genitofemoralis. K detekci a popisu rozsahu pooperačních změn je nutné provést zobrazovací vyšetření.

PN je velmi obtížně diagnostikována. V praxi pacientky velmi často podstupují neadekvátní či zbytečnou léčbu, protože je u nich chybně stanovena diagnóza. Onemocnění je mylně považováno za chronickou vulvovaginální infekci, dyspareunii, hyperaktivní močový měchýř nereagující na léčbu, příp. intersticiální cystitis, v některých případech je diagnostikováno jako endometrióza rektovaginálního septa². Nezřídka jsou pacientky referovány k psychiatrovi. Dominujícími symptomy jsou pálení v oblasti inervace NP, tedy v oblasti pochvy či vulvy (kdekoliv mezi anem a klitorisem²).

Definice PN je i zmíněna v poslední standardizované terminologii ICS/IUGA (International Continence Society/International Urogynecological Association)³. V současnosti bylo pro diagnostiku PN stanoveno pět kritérií (Nantes kritéria): a) bolest oblasti inervace NP, b) bolest se zhoršuje sezením, c) v průběhu noci nevede k buzení, d) není porucha čítí při vyšetření a e) úleva od obtíží po pudendálním bloku. PN může mít podobné příznaky jako jiná onemocnění, proto je v rámci diferenciální diagnostiky nutné pomýšlet na celou řadu obtíží. U žen se může zaměnit s kostrčovým syndromem, vulvodynií, vestibulití, intersticiální cystití, s chronickou pánevní bolestí, hemoroidy, syndromem m. piriformis, ischiogluteální bursití a jinými².

Diagnózu jsme většinou schopni stanovit na základě anamnézy a vyloučení ostat-



Obr. 1 Autonomní inervace orgánů pánve (upraveno dle Possover et al)¹

ních nemocí, především infekce nebo tumoru. Při klinickém vyšetření u ženy je typických příznakem bolestivost v průběhu NP (bolest při palpaci oblasti kolem spina ischidica). Diagnózu doplníme zobrazovacím vyšetřením, v případě pochybností i podrobné neurologické vyšetření.

Základem léčby PN je multidisciplinární přístup urogynekologa, algeziologa, fyzioterapeuta, urologa a neurologa. V rámci sdělení byla prezentována kauzistika: 55letá žena (G2/P2, výška 170 cm, váha 70 kg) byla doporučena na Gynelogicko-porodnickou kliniku 1. LF UK a VFN pro chronický vulvovaginální dykomfort a dlouhotrvající obtíže. Pacientka udávala tlakové bolesti v oblasti malé pánve s maximem v oblasti spony, pálení v oblasti genitálu (problémy trvaly od porodu), brnění v podbřišku. V klidu obtíže neměla, problémy se zhoršovaly při sedu. Chůze vyvolávala urgence (nejhorší chůze do schodů i ze schodů, která vyvolávala i bolesti). Pacientka měla zvýšenou frekvenci močení (15krát za den), nykturie přítomna nebyla, zatímco urgentní inkontinence ano.

Pacientka prodělala řadu operací: podstoupila operaci s vložením retropubické pásky (TVT, v roce 2011), implantaci transobturatorní pásky (TVT-O; v roce 2013). Následně bylo provedeno transvaginální odstranění pásek (2014). V červnu roku 2015 podstoupila laserovou terapii, bez efektu, a poté v srpnu 2015 dokonce hysterektomii (LAVH) a zadní plastiku. Byla opakovaně léčena antibiotiky pro kultivační přítomnost E. coli v pochvě, ovšem bez efektu.

Při klinickém vyšetření byla zjištěna bolestivost průběhu pravého NP, zejména při tlaku na průběh nervu. Při vyšetření byla hmatná kontraktura m. iliococcygeus a zjištěna citlivost kostrče. Dále byla přítomna bilaterální avulze puborektálního svalu, rektokéla a ultrazvukově byl potvrzen defekt análních sfinkterů. Při urodynamickém vyšetření se prokázala urodynamická stresová inkontinence moči a hypersenzitivní močový měchýř. Diagnostický pudendální blok měl okamžitý efekt s ústupem bolestí a pálení. MRI prokázala ztlustění pravého NP. Vzhledem k nálezu byla indikována laparoskopická neurolyza NP, operační postup chirurgického

uvolnění NP. Byl prezentovaný videozáznam s popisem techniky operace: nejprve je třeba najít průběh obliterated a. umbilicalis, otevřít peritoneum a proniknout na pánevní stěnu. Porty jsou umístěny stejně jako při klasické pánevní laparoskopii. Po vstupu do oblasti fossa obturatoria identifikujeme průběh n. obturatorius a obturatorního svazku. Dále připravujeme až na pánevní dno do oblasti sakrospinózního vazku. Palpačně si můžeme nahmatat spinu a víme, že pudendální nerv přichází z mediální strany a obtáčí se kolem spinu, za kterou se dělí na 3 větve. Po kompletním přerušení sakrospinózního vazku vizualizujeme NP. Zde uvolníme NP v oblasti při vstupu do Alcockova kanálu.

Po operaci bylo u pacientky zaznamenáno výrazné zlepšení obtíží, na vizuální škále zlepšení dokonce o 80 %. Pacientka 3 roky po operaci nemá prakticky potíže. Nadále přetrvává stresová inkontinence, nález na plnicí cystometrii je normální, stejně tak jako uroflowmetrie. Pacientky s diagnózou PN velmi často unikají správné diagnostice. U některých žen s podezřením na útlak NP je vhodným řešením právě jeho neurolyza, která může zlepšit obtíže až u 70 % operovaných žen.

Soubor pacientek operovaných na Gynelogicko-porodnické klinice 1. LF UK a VFN, Praha, zahrnoval 35 pacientek prům. věku 53,7 let operovaných mezi červnem 2017 a listopadem 2019. Pacientky s PN byly indikovány k laparoskopické chirurgické dekompresi NP (splnění kritérií Nantes, selhání konzervativní fyzioterapie, úleva symptomů po pudendálním bloku, vyloučení jiných patologií na MRI). Po 6 týdnech po operaci došlo u pacientek ke zlepšení bolesti (VAS) průměrně o 65 %, po 6 měsících o 75 % a po 2 letech od operace dokonce 95 %. Lze shrnout, že na základě sledování našeho souboru pacientek s PN přináší chirurgická dekompres NP úlevu od obtíží až v 90 % případů.

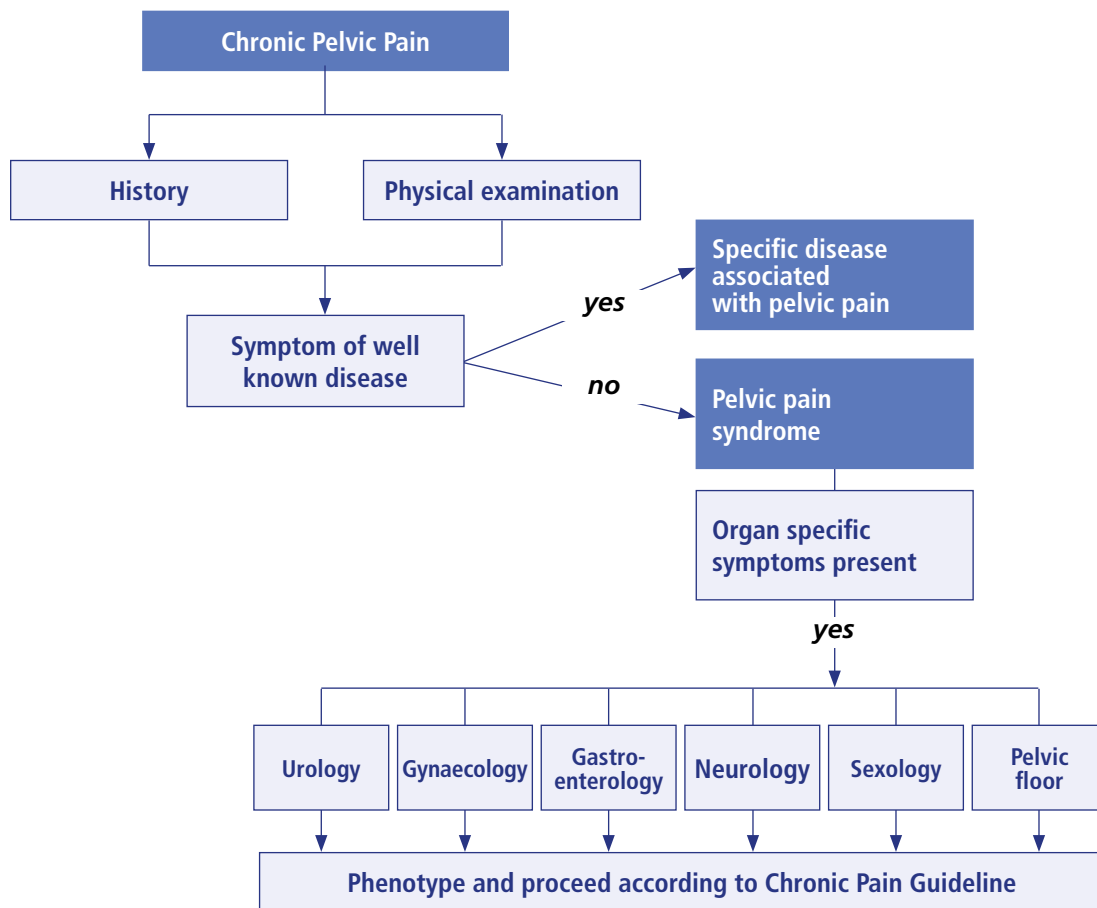
Přednášku doplnil MUDr. Zámečník pohledem urologa na management chronické pánevní bolesti. Pánevní bolest byla dlouhou dobu spojována pouze s intersticiální cystitidou. Dnes víme, že pánevní bolest může vyvolat onemocnění řady orgánových systémů v oblasti malé pánve. Doporučení EAU klasifikující syndrom chronické

Axis I Region		Axis II System	Axis III End-organ as pain syndrome as identified from Hx, Ex and Ix	Axis IV Referral characteristics	Axis V Temporal characteristics	Axis VI Character	Axis VII Associated symptoms	Axis VIII Psychological symptoms
Chronic pelvic pain	Specific disease associated pelvic pain OR Pelvic pain syndrome	Urological	Prostate	Suprapubic Inguinal Urethral Penile/clitoral Perineal Rectal Back Buttocks Thighs	ONSET Acute Chronic	Aching Burning Stabbing Electric	UROLOGICAL Frequency Nocturia Hesitance Dysfunctional flow Urgency Incontinence	ANXIETY About pain or putative cause of pain
			Bladder					
			Scrotal Testicular Epididymal		ONGOING Sporadic Cyclical Continuous			
			Penile Urethra					
			Post-vasectomy		TIME Filling Emptying Immediate post Late post		GYNAECOLOGICAL Menstrual Menopause	Catastrophic thinking about pain
	Gynaecological	Vulvar Vestibular Clitoral	GASTROINTESTINAL Constipation Diarrhoea Bloatedness Urgency Incontinence					
					Endometriosis associated			
					CPPS with cyclical exacerbations			
					Dysmenorrhoea			
		Gastrointestinal	Irritable bowel		TRIGGER Provoked Spontaneous		NEUROLOGICAL Dysaesthesia Hyperaesthesia Allodynia Hyperalgesie	Attributed to other causes Unattributed
			Chronic anal					
	Intermittent chronic anal							
	Peripheral nerves	Pudendal pain syndrome	SEXOLOGICAL Satisfaction Female dyspareunia Sexual avoidance Erectile dysfunction Medication				PTSD SYMPTOMS Re-experiencing Avoidance	
	Sexological	Dyspareunia						
		Pelvic pain with sexual dysfunction						
	Psychological	Any pelvic organ	MUSCLE Function impairment Fasciculation				CUTANEOUS Trophic changes Sensory changes	
	Musculo-skeletal	Pelvic floor muscle Abdominal muscle Spinal						
		Coccyx						

Obr. 2 EAU klasifikace chronické pánevní bolesti⁴

urogenitální oblasti je určitým vodítkem, jak tuto složitou problematiku řešit⁴. Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit PB specifickou pro onemocnění orgánů malé pánve a nespecifikovanou PB. Je nutné se zaměřit nejen na typ, intenzitu PB, ale i na psychické a společenské dopady PB. V ordinacích urologů je možné se nejčastěji setkat s PB spojenou s bolestivým měchýřem (BPS, Bladder Pain Syndrome) a prostatickou bolestí (PPS, Prostate Pain Syndrome), dříve označovanou jako chronickou prostatitidu. Příčinou mnohdy nesnesitelných bolestí mohou být onemocnění dalších orgánů (varlata, nadvarlata, penis, močová trubice) či post-vasektomický skrotální syndrom. EAU vydala v rámci svých doporučení algoritmus

pro diagnostiku chronické PB⁴. Další variantou je využití tzv. UPOINT klasifikace založená na fenotypizaci PB⁴. Moderní poznatky svědčí o příznivých účincích intravesikální léčby, která je vhodná zejména u PB s biopsky potvrzenou poruchou urotelu a dysfunkční GAG vrstvou v močovém měchýři, po vyloučení tumorózních lézí (např. podávání heparinu, kys. hyaluronové, popř. v kombinaci s chondroitinsulfátem). Management chronické PB vyžaduje úzkou spolupráci multidisciplinárního týmu se znalostmi možností specifické léčby, dietních doporučení a doporučení pro rehabilitaci a cvičební aktivity. Základem je získat přesvědčení o efektu léčby, trpělivý přístup a motivace pacienta. ■



Obr. 3 EAU algoritmus pro diagnostiku chronické pánevní bolesti⁴

Phenotyping of pelvic pain - UPOINT classification

Phenotyping	Assessment
Urology	Urinary flow, micturition diary, cystoscopy, ultrasound, uroflowmetry.
Psychology	Anxiety about pain, depression and loss of function, history of negative sexual experiences
Organ specific	Ask for gynaecological, gastro-intestinal, ano-rectal, sexological complaints. Gynaecological and rectal examination
Infection	Semen culture and urine culture, vaginal swab, stool culture.
Neurological	Ask for neurological complaints (sensory loss, dysaesthesia). Neurological testing during physical examination: sensory problems, sacral reflexes and muscular function.
Tender muscle	Palpation of the pelvic floor muscles, the abdominal muscles and the gluteal muscles.
Sexological	Erectile function, ejaculatory function, post-orgasmic pain.

Obr. 4 UPOINT klasifikace založená na fenotypizaci pánevní bolesti dle EAU⁴

Onemocnění penisu

MUDr. Bc. Miroslav Důra, Dermatovenerologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM, Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

MUDr. Tomáš Hradec, Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Kožní a slizniční afekce penisu – co má léčit urolog a co má léčit dermatovenerolog? Na tuto otázku a mnoho dalších byla zaměřena druhá část kurzu. Příkladem čistě urologické péče jsou vrozené vývojové vady a tumory penisu. Diagnostika časných tumorózních stadií (tzv. SILs – Squamous Intraepithelial Lesions) však bývá často provedena i v dermatovenerologické praxi. Léčba virových, bakteriálních a mykotických balanitid a STIs (sexually transmitted diseases) spadá obvykle do dermatovenerologické péče. V častých případech se však na léčbě podílejí oba obory, příkladem je např. Lichen Sclerosus et Atrophicus (LSA). Není-li konzervativní lokální kortikosteroidní terapie LSA účinná, nutná je urologická intervence a např. i chirurgická léčba. V rámci edukačního kurzu bude tedy snaha nalézt konsenzus, kdy a jak mohou spolupracovat oba obory, nejlépe ve společných týmech.

Plastická indurace penisu (PIP) – Peyronieho choroba – je získané onemocnění pojivové tkáně postihující obaly topořivých těles. Důsledkem je tvorba fibrózních plaků s následným zakřivením penisu, které významně omezuje sexuální život pacientů. Jde o obtížně léčitelné onemocnění. Přes všechny existující terapeutické alternativy je prognóza tohoto onemocnění nejistá. V konzervativní léčbě je používáno mnoho off-label metod. Cílem sdělení v rámci kurzu bylo objasnit, jak poznat plastickou induraci penisu a jaké jsou možnosti léčby vrozených ohybů penisu.

MUDr. Bc. Miroslav Důra zahájil přednášku pohledem dermatovenerologa na choroby penisu. Nevenerické kožní choroby mužů lokalizované v genitální oblasti jsou etiopatogeneticky i klinicky rozmanité. Do dermatovenerologické ambulance přicházejí nejčastěji pacienti s balanitidami virového původu (např. herpetické), bakteriálního (např. balanitis erosiva) či mykotického. Vzácnou neinfekční formou je balanitis plasmacellularis neznámé etiologie projevující se mnohočetnými erytematózními či nažloutlými makulami, u které lze histologicky prokázat subepiteliální záplavu plazmocytů. K systémovým onemocněním, která se v oblasti genitálu manifestují, patří psoriáza, jako příklad lze uvést její inverzní formu postihující kožní záhyby. Pemphigus vulgaris je vzácné autoimunitní intraepidermální bulózní onemocnění, mezi jehož typické projevy patří křehké puchýře na kůži v různé lokalizaci vč. genitálu.

Ze skupiny infekcí přenosných pohlavním stykem (STI) je třeba zmínit ulcus durum jako primární stadium syfilis. Klinické projevy jsou rozmanité, od nebolestivého palpačně tuhého vředu po v praxi častější mnohočetné bolestivé vředy, makuly nebo mírné eroze (edema durum). Folmanova balanitida v podobě malých erozí je vzácným specifickým obrazem primární genitální syfilis.

Kromě gonorrhoické uretritidy s klasickým klinickým obrazem (hlenovitá sekrece s hnisavými vločkami a postupně se objevující hustý, běložlutavý výtok z močové trubice) se stále častěji setkáváme také s extragenitální manifestací kapavky (gonorrhoickou proktitidou, pharyngitidou, jednostrannou konjunktivitidou apod.). Léčba kapavky je problematická z důvodu vzniku rezistence dokonce již na azitromycin a ceftriaxon, která se zatím naštěstí objevuje vzácně. Nicméně současná doporučení doporučují duální léčbu kapavky (azitromycin a ceftriaxon, intramuskulárně nebo intravenózně)⁵.

Příkladem onemocnění, kdy je nezbytná spolupráce dermatovenerologa a urologa, jsou condylomata acuminata, zejména ta mnohočetná, popř. s intrauretrální lokalizací. Podobně je konzultace s urologem nezbytná u onemocnění LSA. Onemocnění se projevuje fibrotizací v okolí glandu nebo tvorbou zánětlivého fibrotického pruhu v oblasti prepucia s para-fimotickými změnami. Dle doporučení Britské asociace dermatologů z roku 2018 je léčbou první volby podávání lokálních kortikoidů. Pokud se do 1–3 měsíců nedaří rozvolnit fibrotické změny konzervativně, je namístě chirurgické řešení⁶.

Tumory penisu (melanom, Kaposiho sarkom) patří jednoznačně do rukou urologů. Další skupinou onemocnění jsou SIL, nově jsou tak označovány penilní intraepiteliální neoplazie (PeIN) projevující se mnohočetnými pigmentovanými papulami, erytematózním plakem až erozivními změnami. Některé PeIN mohou být asociované s infekcí virem HPV (Human Papilloma Virus). Lze je rozlišit imunohistochemicky blokovou pozitivitou proteinu p16 typickou pro PeIN asociované s HPV, které jsou také častěji pigmentované a mnohočetné. Jejich prognóza je však příznivější než u PeIN nesouvisejících s infekcí HPV. Tyto neoplazie jsou často asociované s výskytem LSA a riziko jejich invazivního šíření je až v 80 % (viz obr. 5).

Terapie SIL je chirurgická, využívá se i u kryodestrukčních metod či laseroterapie, léčba konzervativní spočívá v podávání 5-fluorouracilu nebo off-label použití imiquimodu. Fotodynamická terapie není dosud v ČR dostupná.

Pohled urologa na onemocnění penisu přiblížil virtuálním posluchačům MUDr. Libor Zámečník. Do rukou urologa patří celé spektrum onemocnění od vrozených vad, angulace penisu v rámci vrozených angulací nebo plastické indurace penisu až po různé chirurgické výkony v oblasti genitálu, zejména biopsie, cirkumcize, parciální či kompletní amputace penisu v případě neoplazií, popř. emaskulinizace.

Mezi vrozené vady penisu a anatomické odchylky patří jednoduchá glandulární hypospadie nebo její závažnější formy vyžadující komplexní léčbu. Mezi ur-

	HPV related PeIN/VIN	Non HPV related PeIN/VIN
WHO	H-SIL	D-SIL
synonyma	klasický, bowenoidní, usual type	diferencovaný, simplex type
imunohistochemie	p16+	p53+
pigmentace	+	-
asociace	HPV	lichen sclerosus
riziko invaze	nízké	80 %

Obr. 5 Bližší charakteristika PeIN a jejich souvislost s infekcí virem HPV

gentní stavy patří do péče urologického pracoviště patří úrazy penisu, např. fraktury penisu s rupturou tunica albuginea. Další urologickou problematikou je celá skupina priapismů (nizkopřítokové či vysokopřítokové). Ve snaze zvětšovat si zevní genitálie a rozšiřovat si penis si někteří pacienti do oblastí genitálu sami aplikují cizí materiály (parafin, masti). K odstranění těchto materiálů přicházejí pacienti v době, kdy dojde k zanícení cizího materiálu nebo je cizí materiál překážkou při koitu či močení.

Urologická pracoviště se také věnují komplexnímu řešení lymfedému zevního genitálu. Zde je namístě provést derivaci močových cest epicystostomií, po níž následuje v několika fázích úprava zevního genitálu ve spolupráci s plastickým chirurgem.

Vrozené zakřivení penisu je obvykle přítomno celoživotně, pacienta příliš neobtěžuje, penis v klidu ani při erekci nebolí a nejsou hmatné plaky. Jiným případem je získané zakřivení penisu označované jako Peyronieho choroba nebo plastická indurace penisu (PIP), kdy se jedná o onemocnění pojivové tkáně v oblasti obalů topořivých těles. Důsledkem je tvorba fibrózních plaků s následným zakřivením penisu, které významně omezuje sexuální život pacientů. Při PIP může dojít k zakřivení penisu náhle či pozvolna. V akutní (zánětlivé) fázi je přítomna bolest v klidu nebo při erekci, později ve fibrotické fázi je hmatný plak topořivých těles (jedná se o novotvořenou jizvu v oblasti tunica albuginea). Stav je provázen poruchou erekce. Nezbytné je provedení ultrazvukového vyšetření, popř. MRI, k detekci poškození topořivého tělesa.

MUDr. Tomáš Hradec navázal přehledem možných terapeutických přístupů PIP dle doporučení EAU⁴. Vyhlídky na aktuální možnosti konzervativní perorální a intralezionální PIP nejsou příliš optimistické. Z původně doporučených léčebných modalit není dostatek důkazů pro použití vitaminu E. Navzdory hypotézám o jeho potenciální roli v rámci léčby Peyronieho onemocnění neprokázala dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, zkřížená studie významný dopad této látky na deformaci penisu ani velikost plaku⁷. Ani použití paraamino-benzoátu draselného (POTABATM) v prospektivní, randomizované, dvojité za-

slepené, placebem kontrolované studii zahrnující 103 pacientů s Peyronieho onemocněním nedošlo při aplikaci v dávce 4 × 3 g/den po dobu 12 měsíců k významnému zmenšení bolesti, zakřivení a velikosti plaku⁸.

Dlouho užívaný tamoxifen v dobře koncipovaných studiích neprokázal žádné významné zmírnění bolestivosti, zakřivení ani zmenšení velikosti plaku⁹. Jeho praktické využití v akutní fázi pro své protizánětlivé účinky tak nebylo podpořeno signifikantními výsledky z klinických studií.

Důkazy pro použití kolchicinu v léčbě PIP ukazují snížení bolestivosti v 95 % a zlepšení zakřivení ve 30 %, jedná se však o výsledky z nekontrolovaných studií¹⁰.

V současné době jsou k perorální léčbě akutní fáze doporučena nesteroidní antiflogistika, v chronické fázi pak inhibitory fosfodiesterázy 5. Výsledky studií ukazují, že tadalafil zvýšil nejen skóre IIEF-5 (International Index of Erectile Function), ale došlo i k ústupu zjizvení septa u 69 % pacientů oproti pouhým 10 % v kontrolní skupině (bez léčby)¹¹.

Jaké jsou možnosti současné intralezionální léčby? Dlouho používaný verapamil již nepatří do spektra doporučených léčebných modalit, protože jediná publikovaná randomizovaná, placebem kontrolovaná studie signifikantní rozdíl ve velikosti plaku, zakřivení penisu a bolestivosti při erekci nepotvrdila¹². Od použití kortikoidů je zcela upuštěno. Použití klostridiové kolagenázy, která se jevila jako slibná cílená intralezionální terapie, je vzhledem k ukončení registrace v Evropě možná pouze v režimu použití neregistrovaného léčiva. V současné době je jedinou léčbou pro intralezionální aplikaci, kterou lze doporučit, podání interferonu alfa. Injekční podání (5 × 10⁶ jednotek v 10 ml fyziologického roztoku) v 6 aplikacích po dobu 14 dní vede ke zlepšení zakřivení penisu, velikosti plaku, jeho denzity a bolesti v porovnání s placebem¹³. Další možností neinvazivní léčby je aplikace extrakorporální rázové vlny, publikované studie ale prokazují signifikantní přínos léčby pouze v bolestivosti v oblasti plaku¹⁴.

Lze shrnout, že vzhledem k poměrně malé nabídce konzervativní způsobů léčby tak bude problematika PIP stále více řešena chirurgickou cestou. ■

LITERATURA

1. Possover, Rhiem, Chiantera. The „Laparoscopic Neuro-Navigation“ – LANN: from a functional cartography of the pelvic autonomous neurosystem to a new field of laparoscopic surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2004 Dec;13(5):362-7. doi: 10.1080/13645700410005392. PMID: 16754142.
2. Hibner, M., Desai, N., Robertson, L. J., Nour, M. Pudendal neuralgia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010 Mar-Apr;17(2):148-53. doi: 10.1016/j.jmig.2009.11.003. Epub 2010 Jan 12. PMID: 20071246.
3. Labat, J. J., Riant, T., Robert, R., Amarenco, G., Lefaucheur, J. P., Rigaud, J. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neurourol Urodyn.* 2008;27(4):306-10. doi: 10.1002/nau.20505. PMID: 17828787.
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
5. Costa-Lourenço, A. P. R. D., Barros Dos Santos, K. T., Moreira, B. M., Fracalanza, S. E. L., Bonelli, R. R. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: history, molecular mechanisms and epidemiological aspects of an emerging global threat. *Braz J Microbiol.* 2017 Oct-Dec;48(4):617-628. doi: 10.1016/j.bjm.2017.06.001. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28754299; PMCID: PMC5628311.
6. Lewis, F. M., Tatnall, F. M., Velangi, S. S., Bunker, C. B., Kumar, A., Brackenbury, F., Mohd Mustapa, M. F., Exton, L. S. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *Br J Dermatol.* 2018 Apr;178(4):839-853. doi: 10.1111/bjd.16241. PMID: 29313888.
7. Pryor, J. P., Farrell, C. F. Controlled clinical trial of Vitamin E in Peyronie's disease. *Prog Reprod Biol.* 1983;9:41-5.
8. Shah, P. J. R., Green, N. A., Adib, R. S. et al. A multicentre double-blind controlled clinical trial of potassium para-amino-benzoate (POTABA1) in Peyronie's disease. *Progr Reprod Biol Med.* 1983; 9: 61–67.
9. Teloken, C., Rhoden, E. L., Graziotin T. M. et al. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol.* 1999; 162(6): 2003–2005.
10. Kadioglu, A., Tefekli, A., Koksai, T. et al. Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *Int J Impot Res.* 2000; 12(3): 169–175.
11. Chung, E., Deyoung, L., Brock, G. B. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med.* 2011; 8(5): 1472–1477.
12. Shirazi, M., Haghpahan, A. R., Badiee, M. et al. Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol.* 2009; 41(3): 467–471.
13. Hellstrom, W. J., Kendirci, M., Matern, R. et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol.* 2006; 176(1): 394–398.
14. Palmieri, A., Imbimbo, C., Longo, N. et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol.* 2009; 56(2): 363–369.

KDYŽ ANDROGEN DEPRIVAČNÍ TERAPIE NESTAČÍ

Sympozium společnosti Janssen-Cilag ukázalo, jakým způsobem rozšířily možnosti léčby karcinomu prostaty v různých stádiích přípravy ARTA (androgen receptor targeted agents). Prof. MUDr. Roman Zachoval, CSc., MBA, (Urologická klinika 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha), MUDr. Otakar Čapoun, FEBU, (Urologická klinika VFN Praha) a prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc., (Urologická klinika UK 2. LF a FN Motol) prezentovali kazuistiky pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC), s nemetastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty (CRPC) a s metastazujícím CRPC. Prof. Babjuk pak s MUDr. Hanou Študentovou, Ph.D., (Onkologická klinika FN Olomouc) rozebíral diagnostické a terapeutické postupy u těchto pacientů, přínos ARTA a praktické postupy jejich využití v ČR. Společně ukázali, že abirateron (Zytiga®, Janssen-Cilag) přidáný k androgen deprivační terapii (ADT) může u pacientů s vysoce rizikovým metastatickým HSPC prodloužit celkové přežití a oddálit progresi onemocnění při dobré kvalitě života. U nemocných s nemetastatickým CRPC prokázal významné prodloužení doby do vzniku metastáz a doby bez symptomů apalutamid (Erleada®, Janssen-Cilag) přidáný k ADT a v případě metastatického CRPC vede přidání abirateronu k ADT k významnému prodloužení délky života, oddálení nasazení chemoterapie a zlepšení kvality života.

Nově diagnostikovaný metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty

Prof. Zachoval prezentoval kazuistiku 62letého muže, u kterého byla v květnu 2019 při preventivní prohlídce zjištěna hladina prostatického specifického antigenu (PSA) 48 µg/l. Jednalo se o pacienta s diabetem 2. typu a hypertenzí, který stále pracoval, a to ve státní správě. Následné vyšetření na urologickém pracovišti ukázalo adenokarcinom prostaty s Gleasonovým skóre (GS) 4 + 5. Na scintigrafii skeletu byla zjištěna mnohočetná metastatická ložiska (5 ložisek v žebrech) a na CT břicha uzlinový syndrom. Jednalo se tedy o vysoce rizikový karcinom prostaty definovaný přítomností nejméně 2 ze 3 kritérií: GS ≥ 8 , ≥ 3 kostní metastázy anebo přítomnost viscerálních metastáz. Možnosti léčby u pacientů s nově diagnostikovaným metastatickým karcinomem prostaty zahrnují ADT v kombinaci s některou ze 3 možností přidatné terapie: 1) inovativní hormonální léčba (ARTA) – abirateron u vysoce rizikových tumorů nebo apalutamid bez omezení rizika, 2) chemoterapie – docetaxel u vysoce objemového onemocnění (dle výsledků studie CHAARTED) a 3) radioterapie – EBRT u nízkobjemového onemocnění.¹

Jedná se tedy o relativně mladého pacienta s nově diagnostikovaným vysoce rizikovým mHSPC, u kterého bude klíčové správné nastavení systémové léčby. Jak uvedla MUDr. Študentová, na onkologickém pracovišti by měla být u takového nemocného nasazena ADT v kombinaci s abirateronem acetátem a prednisonem. Léčbu abirateronem je třeba přidat do 3 měsíců od zahájení ADT,

aby byly splněny podmínky úhrady. Tento postup vychází z výsledků studie LATITUDE prezentovaných na kongresu ASCO 2017.² Znamenaly velký posun pro nemocné s tímto typem karcinomu prostaty, protože uvedená kombinace prokázala významný přínos ve všech sledovaných parametrech. Podávání kombinace ADT + abirateron + prednison bylo v porovnání s podáváním ADT + placebo spojeno se 4násobným prodloužením mediánu doby do progresce hladiny PSA: 33,2 vs. 7,4 měsíce, $p < 0,001$. Medián celkového přežití (OS) se při kombinované léčbě prodloužil o 16,8 měsíce: 53,3 vs. 36,5 měsíce, $p < 0,0001$ (obr. 1).²

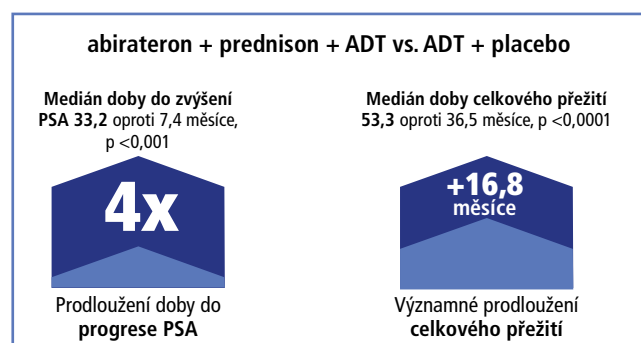
V praxi je obvykle terapie domluvena s pacientem a při 1. návštěvě zahájena ADT. Při další návštěvě zhruba po 1 měsíci se přidává abirateron. U pacientů s rozsáhlým postižením se někdy týden před zahájením ADT podává bicalutamid. V současné době prakticky neexistuje pacient, u kterého by bylo vhodnější přidat k ADT chemoterapii docetaxelem. Bylo by velmi neobvyklé, kdyby si pacient zvolil chemoterapii namísto perorálně podávané ARTA. MUDr. Študentová zmínila i případ pacienta, u něhož byl abirateron nasazen v červenci 2017, hned po publikaci výsledků studie LATITUDE (na paragraf 16), u něhož dosud stále klesá hladina PSA, nebylo tedy dosaženo nadírné hodnoty, a je zachována plná výkonnost – výkonnostní stav dle ECOG (ECOG PS) 0.

Závěr

ARTA rozšířila možnosti léčby metastatického HSPC. Její přidání k ADT přináší pacientům s vysoce rizikovým mHSPC delší přežití, prodloužení doby do progresi onemocnění a zlepšení kvality života.^{2,3} Ke kombinované léčbě ADT s abirateronem a prednisonem jsou indikováni pacienti s nově diagnostikovaným HSPC, u nichž byla ADT zahájena během posledních 3 měsíců a kteří mají metastatické postižení a vysoké riziko definované jako přítomnost ≥ 2 z následujících kritérií GS ≥ 8 , ≥ 3 kostní metastázy a přítomnost viscerálních metastáz.⁴

Nemetastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty

Pacientem z kazuistiky MUDr. Čapouna je 65letý, jinak zdravý muž, u něhož byl diagnostikován karcinom prostaty stadia pT3a, s GS 4 + 4, hladinou PSA 9,5 µg/l a pozitivním nálezem ve 2 lymfatických uzlinách. V prosinci 2015 podstoupil totální prostatektomii s lymfadenektomií. Histologicky nepříznivý nález byl provázen nedosažením nulové hodnoty PSA. V březnu 2016 činila jeho hladina 0,11, v červnu 0,18 a v září 0,25 µg/l. Zahájeno bylo podávání LHRH

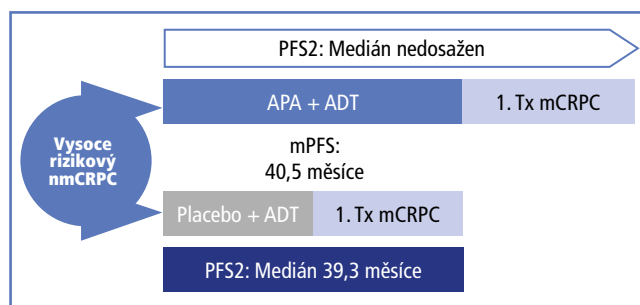


Obr. 1. Přínos léčby abirateronem v kombinaci s ADT u pacientů s metastatickým hormon senzitivním karcinomem prostaty – výsledky studie LATITUDE.2

(luteinizační hormon uvolňující hormon). Při této léčbě bylo v lednu 2017 dosaženo neměřitelné hladiny PSA. V květnu 2017 ovšem hladina opět stoupla na 0,5 µg/l a postupně se zvyšovala na 2,9 µg/l v únoru 2018. Kontrolní vyšetření ukázalo kastační hladinu testosteronu 0,8 nmol/l a scintigrafie skeletu byla negativní. Jak uvedl MUDr. Čapoun, pro vyloučení/stanovení přítomnosti metastáz karcinomu prostaty stačí běžné zobrazovací metody – scintigrafie skeletu a CT břicha a malé pánve. Modernější způsoby zobrazování, jako PET CT nebo PET MR, jsou pouze doplňkové.

Kastračně rezistentní karcinom prostaty (CRPC) je definován přítomností jednoho z následujících kritérií: 1) biochemická progresse: při PSA ≥ 2 µg/l tři po sobě následující vzestupy hladiny PSA ve vzorcích odebraných s odstupem nejméně 1 týdně, kdy je výsledné zvýšení PSA při 2 odběrech nejméně dvojnásobné oproti nadř hodnotě, nebo 2) radiologická progresse: výskyt ≥ 2 nových kostních lézí nebo progresse v měkkých tkáních dle kritérií RECIST.¹

Dříve se u těchto pacientů používal bicalutamid. Dnes již jeho podávání není v této indikaci doporučeno, protože v porovnání s novými antiandrogeny po přidání k ADT vykazuje horší výsledky léčby. Nové terapeutické možnosti zahrnující apalutamid, enzalutamid a darolutamid přidané k ADT prokázaly prodloužení doby do vzniku metastáz, celkového přežití a zvýšení kvality života u pacientů s vysoce rizikovým nemetastatickým CRPC. Jak uvedla MUDr. Študentová, v klinické praxi se k vyloučení přítomnosti metastáz využívají standardní zobrazovací metody (scintigrafie skeletu a CT břicha a malé pánve). Podle výsledků klinických studií s ARTA jsou tyto metody dostačující. Navíc při dalším sledování pacientů je třeba používat stejnou zobrazovací metodu a moderní metody by při opakovaném vyšetřování značně zvyšovaly ekonomické náklady. Restagingová zobrazovací vyšetření se provádějí u pacientů, u nichž hladina PSA přesáhne 2 µg/l. Pokud PSA stoupá navzdory pokračující ADT, je důležitým parametrem čas do zdvojnásobení jeho hladiny (PSADT). U pacientů, kde je tato doba ≤ 10 měsíců a u nichž nebyly pomoci standardních zobrazovacích vyšetření zjištěny metastázy, je indikován apalutamid. Jde o přípravek, kterým jsou již v současné době pacienti v ČR léčeni na paragraf 16, a brzy se dá očekávat jeho komerční dostupnost. Bylo prokázáno, že PSADT ≤ 10 měsíců je spojen s 12násobným rizikem vzniku kostních metastáz a 4násobným rizikem úmrtí v porovnání s pacienty, kteří mají PSADT > 10 měsíců.^{5,6} Přínos časného nasazení apalutamidu u pacientů s nemetastazujícím vysoce rizikovým CRPC prokázala studie SPARTAN.⁷ Přidání apalutamidu k ADT vedlo k významnému prodloužení druhého přežití bez progresse (2PFS) definovaného jako doba od randomizace do progresse nebo úmrtí pacienta při první následné léčbě. Ve skupině s ADT + placebem dosáhl medián druhého PFS 39,3 měsíce, zatímco ve skupině s apalutamidem + ADT nebyl během 40,5 měsíce sledování dosažen (obr. 2).⁷



Obr. 2. Prodloužení druhého přežití bez progresse (2PFS) u pacientů s vysoce rizikovým nemetastatickým CRPC při přidání apalutamidu k ADT – výsledky studie SPARTAN.⁷ 2PFS je definováno jako doba od randomizace do progresse při první následné léčbě nebo do úmrtí pacienta

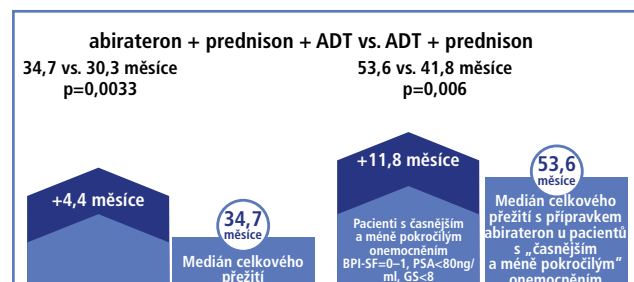
Závěr

Jak shrnul prof. Babjuk, u nemetastatického vysoce rizikového CRPC (tj. se PSADT ≤ 10 měsíců při ADT) přináší přidání apalutamidu k ADT významné prodloužení doby bez metastáz a doby bez symptomů, jako jsou bolest, únava a nežádoucí skeletální příhody.^{7,8}

Metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty

Prof. Babjuk popsal ve své kazuistice 67letého muže, u něhož byl v červenci 2016 zachycen na základě hladiny PSA karcinom prostaty. Jednalo se o pacienta s hypertenzí a nadváhou (BMI 28 kg/m²), který stále pracoval na částečný úvazek. GS činilo 4 + 4, hladina PSA 85 µg/l a vysokou agresivitu nádoru potvrdil i nálezy 4 metastatických ložisek v žebrech a skeletu pánve. CT břicha ukázalo také zvětšené lymfatické uzliny podél ilických cév a velkých cév v peritoneu. V srpnu 2016 byla u tohoto pacienta zahájena léčba LHRH, přičemž během prvních 30 dnů byl současně podáván bicalutamid. V únoru 2017 byl zaznamenán pokles PSA na 0,5 µg/l, ovšem v říjnu 2017 došlo k opětovnému nárůstu jeho hladiny na 1,5 µg/l a v únoru 2018 na 2,9 µg/l. Hladina testosteronu byla na kastační úrovni (0,5–0,6 nmol/l). Na základě těchto údajů byla stanovena diagnóza metastatického CRPC při dobrém výkonnostním stavu ECOG PS 0. Z terapeutických možností se nabízí doplnění systémové léčby, případně využití lokální léčby dle výsledku zobrazovacího vyšetření.

Jak komentovala MUDr. Študentová, tento pacient s asymptomatickým metastatickým CRPC splňuje úhradová kritéria pro nasazení abirateronu + prednisonu přidaných ke stávající ADT. V takovýchto případech je důležité časné nasazení ARTA, jak vyplývá ze studie COU-AA-302 a její post-hoc analýzy. Přidání abirateronu k ADT + prednisonu prodloužilo celkové přežití (OS) v této studii o 4,4 měsíce (34,7 vs. 30,3 měsíce, $p = 0,0033$). Při časném nasazení u pacientů s méně pokročilým onemocněním (bolest dle BPI-SF 0–1, PSA ≤ 80 ng/ml, GS < 8) ovšem činil přínos přidání abirateronu z hlediska OS 11,8 měsíce (53,6 vs. 41,8 měsíce, $p = 0,006$), (obr. 3).^{9,10}



Obr. 3. Význam časného zahájení léčby abirateronem + prednisonem přidaným k ADT u pacientů s metastatickým CRPC (před chemoterapií) – výsledky studie COU-AA-302 a její post-hoc analýzy.^{9,10} CRPC – kastračně rezistentní karcinom prostaty, ADT – androgen deprivace terapie

MUDr. Študentová také zdůraznila, že pacient s metastatickým CRPC vhodný k nasazení abirateronu musí být asymptomatický včetně absence bolesti bez užívání analgetik (skóre bolesti dle škály BPI-SF musí být 0–1). Jinak je třeba zahájit chemoterapii. Není nutné vysvětlovat, že kvalita života pacientů s chemoterapií je výrazně nižší než při užívání perorálního abirateronu. Pokud se týká případné lokální terapie, lze na základě nálezu z restagingového standardního zobrazovacího vyšetření provedeného po nárůstu PSA indikovat např. radioterapii oblasti postižených pánevních uzlin nebo bolestivé kostní metastázy.

Závěr

U pacientů s metastatickým CRPC, kteří jsou asymptomatictí, vede časné přidání ARTA k ADT k významnému prodloužení života, oddálení progresse bolesti, únavy a nutnosti nasazení chemoterapie, což znamená zachování dobré kvality života.^{9,11}

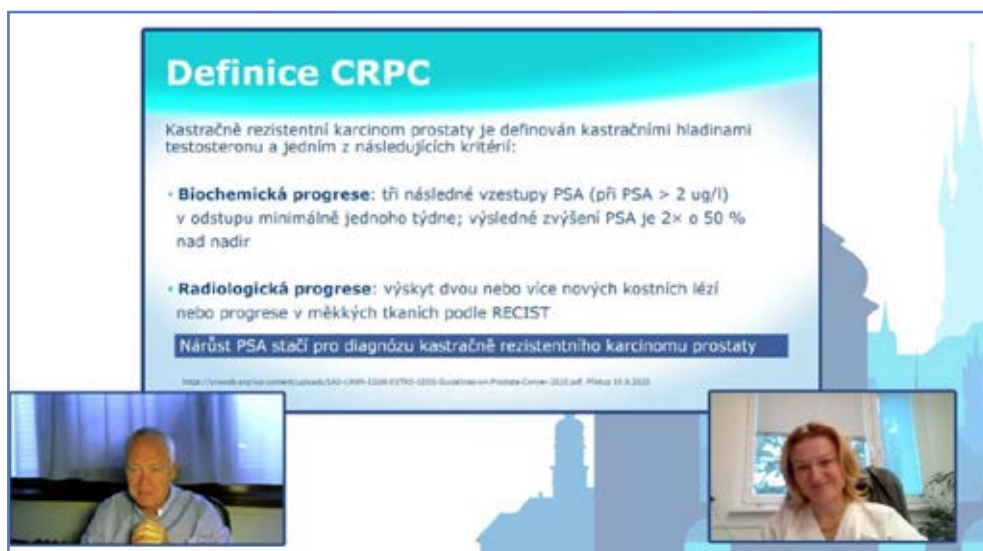
Shrnutí

Jak ukázalo toto sympozium, u pacientů s karcinomem prostaty v pokročilých stádiích onemocnění nestačí ke kontrole nemoci samotná androgen deprivace terapie. Časné zahájení ARTA terapie přináší prodloužení celkového přežití, prodloužení doby léčitelnosti onemocnění, oddálení zahájení chemoterapie při zachování dobré kvality života.

Přípravila MUDr. Zuzana Zafarová



Prof. R. Zachoval prezentuje kazuistiku během satelitního sympózia Janssen-Cilag



Prof. M. Babjuk a prim. H. Študentová hovoří o definici CRPC během satelitního sympózia Janssen-Cilag

LITERATURA

1. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020 published guidelines. Dostupné na: https://www.researchgate.net/publication/340363218_EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG_Guidelines_on_Prostate_Cancer_2020_published_guidelines (navštíveno 10. 9. 2020)
2. Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A., Alekseev, B. Y., Özgüroğlu, M., Ye, D., Feyerabend, S., Protheroe, A., De Porre, P., Kheoh, T., Park, Y. C., Todd, M. B., Chi, K. N.; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27; 377(4): 352–360.
3. Chi, K. N., Protheroe, A., Rodriguez-Antolin, A., Facchini, G., Suttman, H., Matsubara, N., Ye, Z., Keam, B., Damião, R., Li, T., McQuarrie, K., Jia, B., De Porre, P., Martin, J., Todd, M. B., Fizazi, K. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Feb; 19(2): 194–206.
4. SPC Zytiga www.sukl.cz
5. Smith, M. R., Saad, F., Oudard, S., Shore, N., Fizazi, K., Sieber, P., Tombal, B., Damião, R., Marx, G., Miller, K., Van Veldhuizen, P., Morote, J., Ye, Z., Dansey, R., Goessl, C. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 20; 31(30): 3800–3806.
6. Howard, L. E., Moreira, D. M., De Hoedt, A., Aronson, W. J., Kane, C. J., Amling, C. L., Cooperberg, M. R., Terris, M. K., Freedland, S. J. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2017 Nov; 120(5B):E80-E867.
7. Smith, M. R., Saad, F., Chowdhury, S., Oudard, S., Hadaschik, B. A., Graff, J. N., Olmos, D., Mainwaring, P. N., Lee, J. Y., Uemura, H., Lopez-Gitlitz, A., Trudel, G. C., Espina, B. M., Shu, Y., Park, Y. C., Rackoff, W. R., Yu, M. K., Small, E. J.; SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Apr 12; 378(15): 1408–1418.
8. Saad, F., Cella, D., Basch, E., Hadaschik, B. A., Mainwaring, P. N., Oudard, S., Graff, J. N., McQuarrie, K., Li, S., Hudgens, S., Lawson, J., Lopez-Gitlitz, A., Yu, M. K., Smith, M. R., Small, E. J. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Oct; 19(10): 1404–1416.
9. Ryan, C. J., Smith, M. R., Fizazi, K., Saad, F., Mulders, P. F., Sternberg, C. N., Miller, K., Logothetis, C. J., Shore, N. D., Small, E. J., Carles, J., Flaig, T. W., Taplin, M. E., Higano, C. S., de Souza, P., de Bono, J. S., Griffin, T. W., De Porre, P., Yu, M. K., Park, Y. C., Li, J., Kheoh, T., Naini, V., Molina, A., Rathkopf, D. E.; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb; 16(2): 152–160.
10. Miller, K., Carles, J., Gschwend, J. E., Van Poppel, H., Diels, J., Brookman-May, S. D. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *Eur Urol.* 2018 Jul; 74(1): 17–23.
11. Rathkopf, D. E., Smith, M. R., de Bono, J. S., Logothetis, C. J., Shore, N. D., de Souza, P., Fizazi, K., Mulders, P. F., Mainwaring, P., Hainsworth, J. D., Beer, T. M., North, S., Fradet, Y., Van Poppel, H., Carles, J., Flaig, T. W., Efstathiou, E., Yu, E. Y., Higano, C. S., Taplin, M. E., Griffin, T. W., Todd, M. B., Yu, M. K., Park, Y. C., Kheoh, T., Small, E. J., Scher, H. I., Molina, A., Ryan, C. J., Saad, F. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol.* 2014 Nov; 66(5): 815–825.

THE ZASTAVTE PROGRESI* u nemetastatického CRPC

THE POWER TO CHOOSE

VÍCE ČASU NA ŽIVOT** U METASTATICKÉHO KARCINOMU PROSTATY*

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ERLEADA

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

NÁZEV: ERLEADA[®] 60 mg potahované tablety. **ÚČINNÁ LÁTKA:** apalutamid. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:*** K léčbě dospělých mužů s nemetastazujícím, kastráčně rezistentním karcinomem prostaty, u kterých je vysoké riziko rozvoje metastazujícího onemocnění; k léčbě dospělých mužů s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty v kombinaci s androgen deprivační terapií. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Léčba má být zahájena a kontrolována odbornými lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou karcinomu prostaty. Doporučená dávka je 240 mg jako perorální denní dávka. Tablety je nutno polykat celé a lze je užívat bez ohledu na jídlo. Farmakologická kastrace pomocí analoga gonadotropin uvolňujícího hormonu musí během léčby pacientů, kteří nebyli kastrováni chirurgicky, pokračovat. Pokud je dávka vynechána, je nutno ji užít, jakmile to bude možné ve stejný den a následující den se vrátit k obvyklému schématu. Další tablety nemají být užity pro nahrazení vynechaných tablet. Pokud se u pacienta vyskytne toxicita z stupně 3 nebo netolerovatelný nežádoucí účinek, má být podávání přípravku spíše pozastaveno, než trvale vysazeno, do té doby než se příznaky nezlepší na s stupni 1 nebo na stupni původní. Potom má být léčba obnovena ve stejném nebo snížené dávce (180 nebo 120 mg), pokud to bude potřeba. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:*** *Epileptické záchvaty:* Přípravek Erleada se nedoporučuje u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných predisponujících faktorů. Pokud se objeví během léčby přípravkem Erleada záchvaty, je nutno je trvale ukončit. Riziko vzniku záchvatů může být zvýšeno u pacientů současně léčených přípravky, které snižují křečový práh. *Pády a fraktury:* U pacientů léčených apalutamidem se vyskytly pády a fraktury. U pacientů má být před zahájením léčby přípravkem Erleada vyhodnocena možnost fraktur a rizika pádu a mají být dále sledovány a léčeny. *Ischemická choroba srdce:* U některých pacientů léčených apalutamidem se vyskytla ischemická choroba srdce, včetně příhod vedoucích k úmrtí. Většina těchto pacientů měla srdeční rizikové faktory. U pacientů má být sledovány známky a příznaky ischemické choroby srdce a standardní péči má být optimalizována léčba kardiovaskulárních rizikových faktorů, jako je hypertenze, diabetes nebo dyslipidemie. *Současné podávání s jinými léčivými přípravky:* Apalutamid je silným induktorem enzymů a jeho podávání může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně používaných léčivých přípravků. Je nutno se vyhnout současnému podávání apalutamidu s warfarinem a kumarinovými antikoagulanty. Pokud se přípravek Erleada podává současně s antikoagulantem metabolizovaným prostřednictvím CYP2C9 (jako je warfarin nebo acenocumarol), je nutno provádět dodatečné sledování mezinárodního normalizovaného poměru. *Nedávná kardiovaskulární onemocnění:* Pacienti s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním v průběhu posledních 6 měsíců byli z klinických studií vyloučeni. Jestliže je přípravek Erleada předepsán, je nutné u pacientů s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním sledovat rizikové faktory, jako jsou hypercholesterolemie, hypertenzivní onemocnění nebo jiné kardiometabolické poruchy. Je-li to vhodné, mají být pacienti s uvedenými stavy po zahájení léčby přípravkem Erleada léčeni dle doporučených postupů. *Androgenní deprivační léčba může prodloužit QT interval:* U pacientů, kteří mají v anamnézě rizikové faktory pro prodloužení QT intervalu a u pacientů současně léčených přípravky, které mohou interval QT prodloužit, musí lékaři před zahájením léčby přípravkem Erleada vyhodnotit poměr přínosu a rizik, včetně potenciálu k torsade de pointes. **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:*** *Starší pacienti:* U starších pacientů není nutná úprava dávky. *Porucha funkce ledvin:* U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutná opatrnost, protože apalutamid nebyl u této populace pacientů studován. Jestliže byla léčba započata, je nutné pacienty sledovat s ohledem na nežádoucí účinky a dávku snížit dle Dávkování. *Porucha funkce jater:* U pacientů s výchozí lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávky potřebná. Přípravek Erleada se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. *Pediatrická populace:* U pediatrické populace nemá apalutamid k léčbě nemetastazujícího, kastráčně rezistentního karcinomu prostaty žádné významné použití. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. *Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět:* **INTERAKCE:** V důsledku léčebných interakcí s inhibitory nebo induktoři CYP2C8 nebo CYP3A4 se nepředpokládá žádné klinicky významné změny. *Potenciál apalutamidu ovlivnit expozici jiných léčivých přípravků:* Apalutamid je silným induktorem enzymů a zvyšuje syntézu mnoha enzymů a transportérů; proto se předpokládá interakce s mnoha běžnými léčivými přípravky, které jsou substráty enzymů nebo transportérů. Snížení plazmatických koncentrací může být podstatné a může vést ke ztrátě nebo snížení klinického účinku. Je zde rovněž riziko zvýšené tvorby aktivních metabolitů. *Enzymy metabolizující léčivé přípravky:* Jestliže jsou substráty CYP2B6 (např. efavirenz) podávány současně s přípravkem Erleada, je nutné sledovat nežádoucí účinky a vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plazmatických koncentrací. U člověka je apalutamid silným induktorem CYP3A4 a CYP2C19 a slabým induktorem CYP2C9. Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které se primárně metabolizují prostřednictvím CYP3A4 (např. darunavir, telodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (např. diazepam, omeprazol) nebo CYP2C9 (např. warfarin, fenofenon) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Tam, kde je to možné, se doporučuje náhrada těchto léčivých přípravků nebo je nutno vyhodnocovat ztrátu účinnosti, pokud se léčivý přípravek podává dál. Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které jsou substráty UGT (např. levotyroxin, kyselina valproová) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Pokud s přípravkem Erleada musí být substráty UGT podávány, je nutné vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plazmatických koncentrací. *Lékové transportéry:* Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp (např. kolchicin, dabigatran-etexilat, digoxin), BCRP nebo OATP1B1 (např. lapatinib, methotrexát, rosvastatin, repaglinid) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Pokud jsou substráty P-gp, BCRP nebo OATP1B1 podávány současně s přípravkem Erleada, je nutné vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plazmatických koncentrací. Na základě údajů in vitro nelze vyloučit inhibici transportérů organického kationtu 2 (OCT2), transportérů organického aniontu 3 (OAT3) a extruzních transportérů léčiv a toxinů (multidrug and toxin extrusion - MATE) apalutamidem a jeho N-desmethyl metabolitem. *Léčivé přípravky, které prodlouží interval QT:* Jelikož ADT může prodloužovat QT interval, je nutno současně podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, o nichž je známo, že interval QT prodloužují, nebo s léčivými přípravky schopnými navodit torsade de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika (např. haloperidol) atd., pečlivě vyhodnotit. *Pediatrická populace:* Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** *Antikoncepce:* Není známo, zda jsou apalutamid nebo jeho metabolity přítomny ve spermatu. Přípravek Erleada může být pro vyvíjející se plod škodlivý. Pacienti žijící pohlavním životem s ženami ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Erleada a 3 měsíce po poslední dávce používat kondom spolu s další vysoce účinnou antikoncepční metodou. *Těhotenství:* Přípravek Erleada je kontraindikován u žen, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. Na základě mechanismu účinku může přípravek Erleada vyvolat poškození plodu, pokud se podává v těhotenství. *Kojení:* Není známo, zda se apalutamid/metabolity vylučují do lidského mléka. Riziko pro kojení nelze vyloučit. Přípravek Erleada se nesmí užívat během kojení. *Fertilita:* Na základě studií na zvířatech může přípravek Erleada u samců v plodném věku snižovat fertility. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:*** Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou únava (26 %), kožní vyrážka (26 % jakéhokoli stupně a 6 % stupně 3 nebo 4), hypertenze (22 %), návaly horka (18 %), artralgie (17 %), průjem (16 %), pád (13 %) a snížení tělesné hmotnosti (13 %). Další významné nežádoucí účinky zahrnují fraktury (11 %) a hypotyreózu (8 %). *Hlášení podezření na nežádoucí účinky:* Hlášení podezření na nežádoucí účinky pro registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Na předávkování apalutamidem neexistuje žádné specifické antidotum. Při předávkování ukončete podávání přípravku Erleada, přijměte obecná podporná opatření do doby, než se klinická toxicita zmírní nebo vymizí. Nežádoucí účinky nebyly při předávkování dosud pozorovány, předpokládá se, že by takové účinky připomínaly nežádoucí účinky. **SKLADOVÁNÍ:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **BALENÍ:** Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Lahvička se 120 potahovanými tabletami. Krabička na 28 dní se 112 potahovanými tabletami ve 4 kartonových pouzdrech po 28 potahovaných tabletách. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/18/1342/001, EU/1/18/1342/002, EU/1/18/1342/003. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 01/10/2020 **VÝDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:*** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ZYTIGA
NÁZEV: ZYTIGA[®] 250 mg tablety, ZYTIGA[®] 500 mg potahované tablety. **ÚČINNÁ LÁTKA:** abirateroni acetat. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** k léčbě nově diagnostikovaného, vysoce rizikového metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC) u dospělých mužů v kombinaci s androgenní deprivační léčbou; k léčbě metastazujícího karcinomu prostaty rezistentního na kastraci u dospělých mužů, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgenní deprivační léčby a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; k léčbě mCRPC u dospělých mužů, jejichž onemocnění progrezovalo při chemoterapeutickém režimu založeném na docetaxelu nebo po něm. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Doporučená dávka je 1 000 mg (čtyři 250 mg tablety, resp. dvě 500 mg tablety) jako jednorázová denní dávka. Přípravek ZYTIGA[®] je určen k perorálnímu podání. ZYTIGA[®] se užívá alespoň jednu hodinu před nebo alespoň dvě hodiny po jídle. Užívá se s nízkou dávkou prednisonu nebo prednisonolu (10 mg denně u mCRPC a 5mg denně u mHSPC). Před zahájením léčby, každé dva týdny během prvních tří měsíců léčby a dále jednou měsíčně je nutno měřit hodnoty transamináz v séru. Jednou měsíčně je nutno kontrolovat krevní tlak, hladinu draslíku v séru a retenci tekutin. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** ZYTIGA[®] může způsobit hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin. Opatrnost je nutná při léčbě pacientů, u nichž může zvýšení krevního tlaku, hypokalemie nebo retence tekutin negativně ovlivnit jejich základní onemocnění (např. kardiovaskulární). Před zahájením léčby pacientů s významným rizikem metastázy srdečního selhání je nutno zvážit zhodnocení srdečních funkcí; je třeba léčit srdeční selhání a optimalizovat funkci srdce. U pacientů s hypokalemii bylo pozorováno prodloužení QT intervalu v souvislosti s léčbou přípravkem ZYTIGA[®]. Vyvine-li se u pacientů kdykoli během léčby závažná hepatotoxicita (ALT odpovídající 20násobku horní hranice normálu), je nutno léčbu ukončit. Vyvine-li se u pacientů během léčby hepatotoxicita (ALT nebo AST nad 5násobek horní hranice normálu), je nutno léčbu přerušit a léčbu obnovit až po návratu jaterních testů k výchozímu stavu snížené dávky 500 mg denně. Objeví-li se hepatotoxicita i u snížené dávky 500 mg denně, má být léčba ukončena. Během postmarketingového sledování byly vzácně hlášeny případy akutního selhání jater a fulminantní hepatitidy, některé s fatálními následky. Podávání přípravku ZYTIGA[®] v kombinaci s glukokortikoidy může zhoršovat sníženou kostní hustotu a zvyšovat hyperglykémii. Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B) je nutno důkladně zvážit podání přípravku ZYTIGA[®], u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy C) se přípravek ZYTIGA[®] nesmí podávat. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky, doporučuje se však opatrnost. Neexistuje žádné relevantní použití tohoto léčivého přípravku u pediatrické populace, protože u dětí a mladistvých se karcinomem prostaty nevyskytuje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. *Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět:* Závažná porucha funkce jater (Child-Pugh třídy C). V kombinaci s Ra-223. **INTERAKCE:** Podání s jídlem významně zvyšuje absorpci abirateronu-acetátu. Opatrnost je nutná při současném podávání přípravku ZYTIGA[®] s léčivými přípravky aktivovanými nebo metabolizovanými CYP2D6. Podle údajů in vitro je ZYTIGA[®] substrátem CYP3A4. Během léčby je nutno se vyvarovat podávání silných induktů CYP3A4 nebo je používat s opatrností. Pokud se ZYTIGA[®] kombinuje s léky eliminovanými CYP2C8, je nutno monitorovat projevy toxicity těchto léků. Je doporučena opatrnost, pokud je přípravek ZYTIGA[®] užíván spolu s léčivými přípravky, které prodlouží interval QT nebo s léčivými přípravky, které mohou indukovat Torsade de pointes. Užívání spironolaktonu s přípravkem ZYTIGA[®] se nedoporučuje z důvodu schopnosti spironolaktonu vázat se na androgenní receptor s možností zvyšovat hladiny PSA (prostatický specifický antigen). Pro úplnou informaci čtěte, prosím, poslední verzi Souhrnu údajů o přípravku (SPC) pro lék ZYTIGA[®]. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** ZYTIGA[®] nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ: Neexistují údaje o podání přípravku ZYTIGA[®] v těhotenství, tento přípravek není určen ženám v plodném věku. Stejně platí i pro kojící ženy. Studie u zvířat ukázaly reprodukční toxicitu, při sexuální aktivitě s ženou v plodném věku je třeba použít kondom a další účinnou antikoncepci. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** V analýze nežádoucích účinků složených studií fáze 3 s přípravkem ZYTIGA[®] byly nežádoucími účinky pozorovanými u >10 % pacientů periferní otok, hypokalemie, hypertenze, infekce močových cest a zvýšení alaninaminotransferázy a/nebo zvýšení aspartátaminotransferázy. Další závažné nežádoucí účinky zahrnují srdeční onemocnění, hepatotoxicitu, zlomeniny a alergickou alveolitidu. Kompletní přehled nežádoucích účinků je uveden v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** V případě předávkování je nutno ukončit podávání a zahájit monitoraci arytmií, kalemie, příznaků retence tekutin a jaterních funkcí. **SKLADOVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Doba použitelnosti 2 roky. **BALENÍ:** ZYTIGA[®] 250mg tablety: každé balení obsahuje 1 lahvičku obsahující 120 tablet. ZYTIGA[®] 500 mg potahované tablety: 1 krabička obsahuje 56, resp. 60 potahovaných tablet. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/11/714/001, EU/1/11/714/002, EU/1/11/714/003. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 12/12/2019 **VÝDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:*** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a hrazen z veřejného zdravotního pojištění.**

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ZYTIGA

Drobné informace nejdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika. *Prosim, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

Drobné informace nejdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika. *Prosim, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

CRPC - kastráčně rezistentní karcinom prostaty

* Statisticky signifi kantní redukce rizika vzniku metastáz nebo úmrtí (MFS) u přípravku ERLEADA[®] + ADT oproti ADT samotnému u vysoce rizikového nemetastatického CRPC.

** Statisticky významné prodloužení celkového přežití s přípravkem ZYTIGA[®] spolu s nízkou dávkou prednisonu v porovnání s prednisonem samotným u pacientů s mCRPC v indikaci po ADT i po chemoterapii; statisticky významné prodloužení celkového přežití u nově diagnostikovaných, vysoce rizikových pacientů s metastatickým hormon-senzitivním karcinomem prostaty při kombinaci přípravku ZYTIGA[®] spolu s nízkou dávkou prednisonu a ADT v porovnání s ADT samotnou.¹

ZYTIGA[®] je indikována k léčbě nově diagnostikovaného, vysoce rizikového metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC) u dospělých mužů v kombinaci s androgenní deprivační léčbou; k léčbě metastazujícího karcinomu prostaty rezistentního na kastraci u dospělých mužů, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgenní deprivační léčby a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; k léčbě mCRPC u dospělých mužů, jejichž onemocnění progrezovalo při chemoterapeutickém režimu založeném na docetaxelu nebo po něm.

REFERENCE

1. ZYTIGA[®] Souhrn údajů o přípravku 12/2019.
2. ERLEADA[®] Souhrn údajů o přípravku 1/2020.

PŘÍNOS A KARDIOVASKULÁRNÍ BEZPEČNOST DLOUHODOBÉ ANDROGEN DEPRIVAČNÍ LÉČBY U PACIENTŮ S KARCINOMEM PROSTATY

Jedna ze sekcí online konference ČUS 2020 byla věnována porovnání agonistů a antagonistů LHRH v léčbě pokročilého karcinomu prostaty. MUDr. Katolická připomněla, že androgen deprivační terapie (ADT) se v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími možnostmi léčby (chemoterapie, radioterapie, ARTA) používá ve všech stádiích pokročilého karcinomu prostaty – od mHSPC přes nemetastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty (nmCRPC) po metastatický CRPC (mCRPC). Dlouhodobá ADT u populace starších mužů s přítomností řady komorbidit, jakými pacienti s karcinodem prostaty jistě jsou, s sebou nese problematiku bezpečnosti této léčby. Jak uvedl prof. Vrablík, většina pacientů s karcinodem prostaty má vysoké nebo velmi vysoké kardiovaskulární (KV) riziko. I když je jeho stanovení a řešení v rukou kardiologa/internisty, urolog může KV riziko ovlivnit volbou ADT. Podle výsledků klinických studií by měl u těchto nemocných upřednostnit antagonisty LHRH, kteří u pacientů s karcinodem prostaty prokázali nižší výskyt KV příhod i nižší KV mortalitu než agonisté LHRH. MUDr. Čapoun prezentoval výsledky dokládající dlouhodobý účinek antagonisty LHRH degarelixu na oddálení progresu hladiny PSA a prodloužení celkového přežití. Ukázal, že kromě jeho podávání od zahájení léčby metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSPC) lze s degarelixem dosáhnout zlepšení prognózy pacientů při převedení terapie z agonistů LHRH.

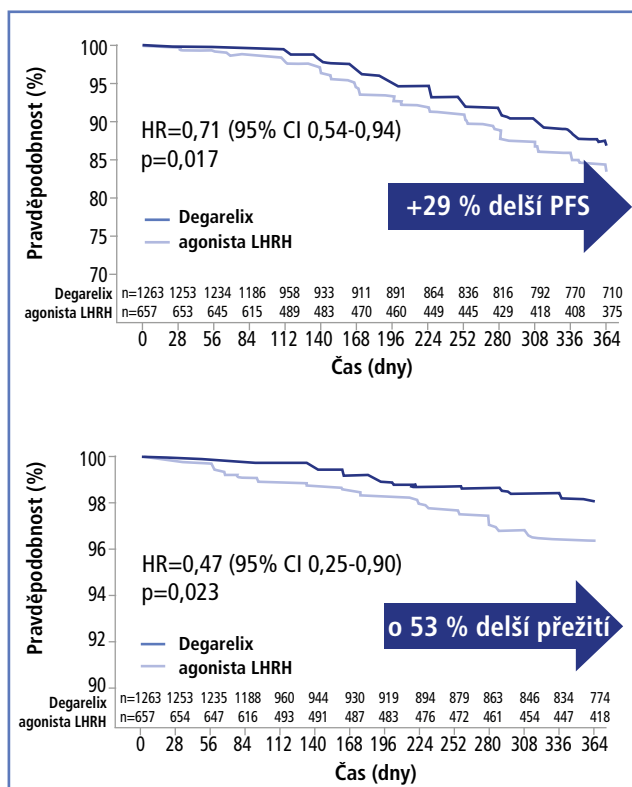
Dlouhotrvající účinnost a bezpečnost LHRH terapie pokročilého karcinomu prostaty

MUDr. Otakar Čapoun, FEBU, Urologická klinika VFN Praha

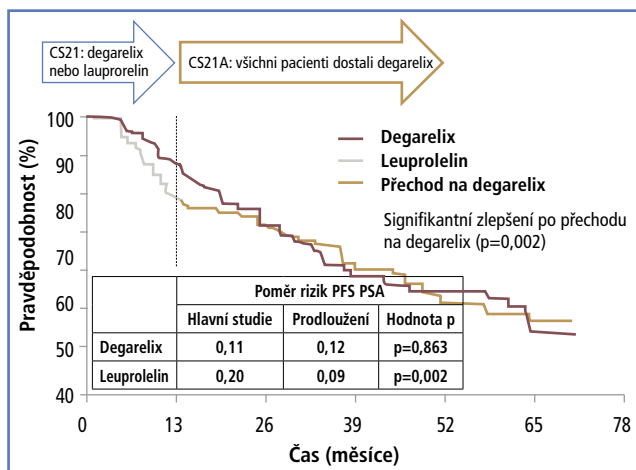
Degarelix jako antagonist LHRH (luteinizační hormon uvolňující hormon) vykazuje dvojitý mechanismus účinku. Jeho akutní účinky na hypofýzu vedou k okamžité supresi hladiny LH (luteinizačního hormonu), FSH (folikuly stimulujícího hormonu) a testosteronu odpovídající efektu bilaterální orchiektomie a jeho chronické účinky znamenají dlouhodobou supresi těchto hormonů bez zvýšení hladiny testosteronu při opakovaných aplikacích. Při ADT lze využít také agonisty LHRH. Pacienti mohou být léčeni trvale antagonisty LHRH, trvale agonisty LHRH, nebo lze podávat nejprve antagonisty a pak agonisty LHRH či naopak.

Sdružené výsledky 5 studií fáze II porovnávající trvalou léčbu degarelixem a LHRH agonistou (leuporelinem nebo goserelinem) ukázaly, že degarelix prodloužil přežití do progresu (PFS) hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) v porovnání s agonisty LHRH o 29 % ($p = 0,017$), (obr. 1A), přičemž většího přínosu bylo dosaženo u mužů se vstupní hladinou PSA $>20 \mu\text{g/l}$.¹ Degarelix v porovnání s leuporelinem nebo goserelinem také významně prodloužil celkové přežití (OS), a to o 53 % ($p = 0,023$), i když byl počet úmrtí velmi nízký (1 % vs. 3 %), (obr. 1B). Prognostickým ukazatelem delšího přežití byla vyšší vstupní hladina testosteronu.¹ Porovnávána byla i dlouhodobá léčba degarelixem a sekvence léčby leuporelinem a následně degarelixem. Po 1. roce randomizované dvojité zaslepené léčby prokázal degarelix o 34 % delší PFS PSA (obr. 2).² Poté měli všichni pacienti možnost přejít na léčbu degarelixem. Využilo ji 78 % z nich. Dnes již 5leté sledování ukázalo, že po dalším roce léčby navrátili degarelixem pacienti zpět z horší prognózy pozorované při předchozí léčbě leuporelinem (obr. 2). Pacienty, u nichž došlo při podávání leuporelinu ke zhoršení, ale již nevléčtil.³

Data z klinických studií, která by prokázala přínos sekvence leuporelin – degarelix oproti podávání degarelixu od začátku léčby, neexistují. Proto není důvod používat agonistu LHRH před léčbou degarelixem. Naopak jsou k dispozici údaje, které dokládají přínos převedení léčby agonisty LHRH na degarelix i u pacien-



Obr. 1. Degarelix vede k prodloužení PFS PSA a OS v porovnání s leuporelinem/goserelinem u pacientů s pokročilým HSPC – analýza 5 studií fáze III.¹



Obr. 2 Degarelix v porovnání s leuprorelinem prodloužil po 1. roce léčby přežití bez progresu prostatického specifického antigenu (PFS PSA). Následné převedení léčby z leuprorelinu na degarelix bylo spojeno se zlepšením prognózy.^{2,3}

tů ve stadiu rezistence na kastraci léčbu. Jde o malou studii se 36 pacienty, ve které u pacientů s CRPC po selhání nejméně 12měsíční léčby LHRH agonistou zajistil degarelix absenci progresu PSA po 3 měsících léčby u 22,2 % pacientů a po 12 měsících u 8,5 % pacientů.⁴ Znamená to, že i po dlouhodobé ADT ve stadiu CRPC lze zkusit změnu léčby na degarelix.

Kromě toho studie ProComD⁵ zahrnující 106 pacientů léčených nejméně 12 měsíců agonistou LHRH a 179 pacientů s degarelixem ukázala, že kvalita života se při podávání degarelixu nezměnila, zatímco u agonistů LHRH klesla. Léčba degarelixem byla navíc spojena s významným snížením užíváním analgetik během prvních 3 měsíců léčby v porovnání s agonistou LHRH.

Závěr

Z výsledků klinických studií vyplývá, že léčba degarelixem má dlouhodobý efekt a že neexistuje důvod nezačít ADT degarelixem nebo ji později měnit na jinou. Naopak při převedení léčby z agonisty LHRH na degarelix lze dosáhnout zlepšení prognózy pacientů. Degarelix vede k okamžitému snížení hladiny testosteronu a prokázal vliv na oddálení progresu PSA a prodloužení celkového přežití. Lze využít i u pacientů s CRPC po selhání léčby agonisty LHRH.

Androgen deprivace léčba a léčebné možnosti metastatického karcinomu prostaty v rukách onkologa

MUDr. Jana Katolická, Ph.D., Onkologicko-chirurgické oddělení FN u sv. Anny, Brno

Možnosti léčby metastatického karcinomu prostaty se neustále rozšiřují. ADT je dnes možno kombinovat s chemoterapií, radioterapií nebo ARTA (androgen receptor targeted agents). O výběru léků rozhoduje nejen primární tumor, ale také sekundární parametry, jako komorbidity, rozsah postižení či včasnost záchytu. Všichni pacienti s metastatickým karcinomem prostaty, a to jak mHSPC, mCRPC i nmCRPC, ale nadále užívají ADT.

Na základě výsledků klinických studií, které se promítají i do mezinárodních a českých doporučení, je v 1. linii léčby metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty možno u předem definovaných skupin nemocných vysokého rizika k ADT přidat chemoterapii docetaxelem nebo ARTA preparát (abirateron, apalutamid nebo enzalutamid). Studie fáze III zahrnující téměř 10 000 těchto pacientů ukázaly přínos této léčby z hlediska prodloužení OS a PFS, snížení PSA, doby do vzniku skeletálních komplikací, doby do zahájení další léčby aj.^{6,7,8,9,10,11} U pacientů s nmCRPC se zdvojnásobím časem PSA kratším než 10 měsíců je podle doporučení vhodné přidat k ADT enzalutamid, darolutamid nebo apalutamid, který má být již brzy v ČR k dispozici. Metaanalýza¹² studií SPARTAN a PROSPER ukázala, že apalutamid a enzalutamid u pacientů s nmCRPC prodloužují OS a dobu do vzniku metastáz. U mCRPC je do kombinace s ADT doporučen abirateron, enzalutamid, z chemoterapie docetaxel nebo kabazitaxel. V případech, že symptomatické metastázy mCRPC postihují pouze skelet, je doporučeno radium 223. Většinu pacientů s karcinomem prostaty tvoří muži ve věku nad 65 let. Tito nemocní mají časté průvodní choroby, jako je diabetes (19 %), CHOPN (9 %) nebo srdeční selhání (3 %). U 11 % pacientů s karcinomem prostaty je přítomno více

komorbidit současně. Důležitou otázkou je zde tedy kardiovaskulární bezpečnost léčby. Potenciální kardiotoxicita je spojena s podáváním chemoterapie. I když se jedná o malé procento pacientů, může vést docetaxel nebo kabazitaxel ke vzniku arytmií nebo i srdečního selhání. Abirateron acetát je třeba podávat s opatrností u pacientů s anamnézou KV onemocnění. Před léčbou je třeba upravit a poté kontrolovat hypertenzi, hypokalcémii a retenci tekutin a další známky srdečního selhání. Podle studie STAMPEDE¹⁰ s 1476 pacienty s mHSPC se objevily KV poruchy stupně ≥ 3 u 4 % pacientů se samotnou ADT a u 10 % pacientů s kombinací ADT a abirateron s prednisonem. Ve studiích fáze III s abirateron acetátem byly popsány u malého procenta pacientů arytmie, angina pectoris a srdeční selhání, u enzalutamidu ischemická choroba srdeční. Metaanalýza registračních studií s abirateronem ukázala zvýšené riziko srdečních příhod všech stupňů a stupně ≥ 3 . Toto riziko bylo zjištěno jako nižší v metaanalýze studií s enzalutamidem. Při léčbě apalutamidem došlo u malého procenta pacientů ke vzniku ischemické choroby srdeční, a to převážně u mužů s KV rizikovými faktory. Bez kardiotoxicity je radium 223.

Závěr

S rozšiřujícími se možnostmi léčby pokročilého a metastatického karcinomu prostaty je kromě přínosu terapie třeba myslet i na kvalitu života pacientů a zohledňovat potenciální nežádoucí účinky. Vzhledem k tomu, že pacienti s karcinomem prostaty jsou převážně muži vyššího věku, je při výběru terapie na místě posoudit jejich komorbidity a také KV riziko a volit přípravky s nižší kardiotoxicitou.

Kardiovaskulární riziko, karcinom prostaty a volba léčby – pohled internisty

Prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Kolem 50 % populace umírá na onemocnění oběhové soustavy. Hlavní příčinou je ateroskleróza a její akutní komplikace. Ateroskleróza se pomalu postupně rozvíjí u každého jedince. Nebezpečné jsou ale vulnerabilní aterosklerotické pláty náchylné k prasknutí. V jejich rozvoji hraje hlavní úlohu zánět. Aterotrombóza nasedající na rupturu nestabilního plátu je pak příčinou infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody aj. Tvorba nestabilních aterosklerotických plátů souvisí s KV rizikovými faktory, ať už neovlivnitelnými (věk, pohlaví, rodinná anamnéza),

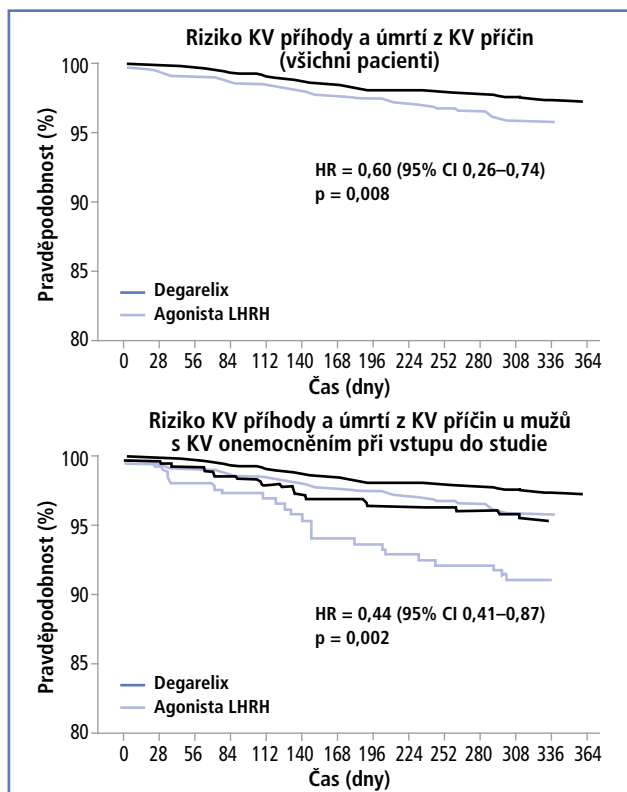
nebo ovlivnitelnými (kouření, dyslipidémie, hypertenze, obezita, diabetes 2. typu, nedostatek tělesného pohybu, trombogenní faktory aj).

Také pacienti s karcinomem prostaty většinou umírají na KV onemocnění. Je to dáno jejich vyšším věkem, a tedy i pokročilejší formou aterosklerózy, častými komorbiditami, ale i volbou protinádorové terapie, která může ovlivnit KV riziko.^{12,13} ADT vede ke snížení hladiny testosteronu. Pokles testosteronu je spojen se snížením vazodilatace, protrombogenním působením a viscerální akumulací tuku,

což jsou z hlediska KV zdraví nepříznivé vlivy. Přímým účinkem LHRH agonistů je navíc snížení srdeční kontraktility, destabilizace aterosklerotických plátů. Nepřímým efektem agonistů LHRH je pak metabolický efekt – zvýšení množství tukové tkáně, inzulinová rezistence, dyslipidémie aj.¹⁴ Ukázalo se, že mediátorem těchto přímých i nepřímých nepříznivých účinků je FSH. Agonisté LHRH navozují jeho přechodný vzestup spolu s nárůstem hladiny LH. To by mohlo vysvětlovat rozdílnou KV morbiditu a mortalitu pacientů s karcinomem prostaty léčených agonisty a antagonisty LHRH. Ukázala ji studie porovnávající výskyt KV příhod a KV mortalitu u pacientů s karcinomem prostaty léčených degarelixem a agonistou LHRH.¹⁵ Vstupní charakteristiky těchto mužů byly v obou terapeutických skupinách srovnatelné (věk, BMI, výskyt KV onemocnění, kouření, dyslipidémie, diabetes 2. typu, hypertenze, užívání statinů, hladina cholesterolu). Během 1 roku léčby bylo ale zaznamenáno o 40 % nižší riziko KV příhod a úmrtí z KV příčin ve skupině s degarelixem než ve skupině s agonistou LHRH (HR = 0,60, 95% CI 0,41–0,87, $p = 0,008$), (obr. 3A). V podskupině pacientů, kteří měli při zahájení léčby KV onemocnění, byl zjištěn ještě větší rozdíl. Při užívání degarelixu bylo riziko KV příhod a úmrtí z KV příčin o 56 % nižší než u agonisty LHRH (HR = 0,44, 95% CI 0,26–0,74, $p = 0,002$), (obr. 3B). Definitivní potvrzení tohoto rozdílu ale přinese až přímé srovnání. V současné době proto probíhá randomizovaná studie PRONOUNCE, která hodnotí KV bezpečnost degarelixu a leuporelinu u pacientů s pokročilým karcinomem prostaty a KV onemocněním.¹⁶

Závěr

Zdá se tedy, že určení KV rizika pacientů s karcinomem prostaty je důležitým krokem pro volbu terapie. Na základě dosavadních poznatků by u velmi vysokého KV rizika, které je přítomno u většiny pacientů s karcinomem prostaty, měly být jako ADT upřednostňovány antagonisté LHRH před agonisty. Stanovení a management KV rizika vedený kardiologem nebo internistou má být součástí péče o pacienta s karcinomem prostaty. Urolog nebo onkolog může ovlivnit volbu ADT a další protinádorové léčby, pro kterou by mělo být



Obr. 3. KV morbidita a mortalita pacientů s karcinomem prostaty při léčbě degarelixem a agonistou LHRH.¹⁵

KV riziko důležitým kritériem. Podobně jako v mnoha oblastech medicíny zde bude potřebná mezioborová spolupráce.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Klotz, L., Miller, K., Crawford, E. D., Shore, N., Tombal, B., Karup, C., Malmberg, A., Persson, B. E. Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Eur Urol.* 2014 Dec; 66(6): 1101–1108.
- Tombal, B., Miller, K., Boccon-Gibod, L., Schröder, F. H., Shore, N., Crawford, E. D., Moul, J., Jensen, J. K., Kold Olesen, T., Persson, B. E. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol.* 2010 May; 57(5): 836–842.
- Crawford, E. D., Shore, N. D., Moul, J. W., Tombal, B., Schröder, F. H., Miller, K., Boccon-Gibod, L., Malmberg, A., Olesen, T. K., Persson, B. E., Klotz, L. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. *Urology.* 2014 May; 83(5): 1122–1128.
- Miller, K., Simson, G., Goble, S., Persson, B. E. Efficacy of degarelix in prostate cancer patients following failure on luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment: results from an open-label, multicentre, uncontrolled, phase II trial (CS27). *Ther Adv Urol.* 2015 Jun; 7(3): 105–115.
- Lehmann, J., Flesch, M., Gedamke, M. Quality of life differences for LHRH-antagonist versus LHRH-agonist in special patient groups with cardiovascular comorbidities and higher tumor burden in patients with hormone-sensitive prostate cancer (hSPCa). *Journal of Clinical Oncology* 2019. 37; 7 (suppl. 153): 153–155.
- Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A., Alekseev, B. Y., Özgüroğlu, M., Ye, D., Feyerabend, S., Protheroe, A., De Porre, P., Kheoh, T., Park, Y. C., Todd, M. B., Chi, K. N.; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27; 377(4): 352–360.
- Gravis, G., Fizazi, K., Joly, F., Oudard, S., Priou, F., Esterni, B., Latorzeff, I., Delva, R., Krakowski, I., Laguerre, B., Rolland, F., Théodore, C., Deplanque, G., Ferrero, J. M., Pouessel, D., Mourey, L., Beuzeboc, P., Zanetta, S., Habibian, M., Berdahi, J. F., Dauba, J., Baciuchka, M., Platini, C., Linassier, C., Labourey, J. L., Machiels, J. P., El Kouri, C., Ravaud, A., Suc, E., Eymard, J. C., Hasbini, A., Bousquet, G., Soulie, M. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Feb; 14(2): 149–158.
- Gravis, G., Boher, J. M., Joly, F., Soulié, M., Albiges, L., Priou, F., Latorzeff, I., Delva, R., Krakowski, I., Laguerre, B., Rolland, F., Théodore, C., Deplanque, G., Ferrero, J. M., Culine, S., Mourey, L., Beuzeboc, P., Habibian, M., Oudard, S., Fizazi, K.; GETUG. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016 Aug; 70(2): 256–262.
- Kyriakopoulos, C. E., Chen, Y. H., Carducci, M. A., Liu, G., Jarrard, D. F., Hahn, N. M., Shevrin, D. H., Dreicer, R., Hussain, M., Eisenberger, M., Kohli, M., Plimack, E. R., Vogelzang, N. J., Picus, J., Cooney, M. M., Garcia, J. A., DiPaola, R. S., Sweeney, C. J. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Apr 10; 36(11): 1080–1087.
- James, N. D., de Bono, J. S., Spears, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P., Ritchie, A. W. S., Amos, C. L., Gilson, C., Jones, R. J., Matheson, D., Millman, R., Attard, G., Chowdhury, S., Cross, W. R., Gillissen, S., Parker, C. C., Russell, J. M., Berthold, D. R., Brawley, C., Adab, F., Aung, S., Birtle, A. J., Bowen, J., Brock, S., Chakraborti, P., Ferguson, C., Gale, J., Gray, E., Hingorani, M., Hoskin, P. J., Lester, J. F., Malik, Z. I., McKinna, F., McPhail, N., Money-Kyrle, J., O'Sullivan, J., Parikh, O., Protheroe, A., Robinson, A., Srihari, N. N., Thomas, C., Wagstaff, J., Wylie, J., Zargar, A., Parmar, M. K. B., Sydes, M. R.; STAMPEDE Investigators. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27; 377(4): 338–351.
- James, N. D., de Bono, J. S., Spears, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P., Ritchie, A. W. S., Amos, C. L., Gilson, C., Jones, R. J., Matheson, D., Millman, R., Attard, G., Chowdhury, S., Cross, W. R., Gillissen, S., Parker, C. C., Russell, J. M., Berthold, D. R., Brawley, C., Adab, F., Aung, S., Birtle, A. J., Bowen, J., Brock, S., Chakraborti, P., Ferguson, C., Gale, J., Gray, E., Hingorani, M., Hoskin, P. J., Lester, J. F., Malik, Z. I., McKinna, F., McPhail, N., Money-Kyrle, J., O'Sullivan, J., Parikh, O., Protheroe, A., Robinson, A., Srihari, N. N., Thomas, C., Wagstaff, J., Wylie, J., Zargar, A., Parmar, M. K. B., Sydes, M. R.; STAMPEDE Investigators. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27; 377(4): 338–351.
- Calais da Silva, F. E., Bono, A. V., Whelan, P., Brausi, M., Marques Queimadelos, A., Martin, J. A., Kirkali, Z., Calais da Silva, F. M., Robertson, C. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol.* 2009 Jun; 55(6): 1269–77.
- Jespersen, C. G., Nørgaard, M., Bjørklund Johansen, T. E., Søgaard, M., Borre, M. The influence of cardiovascular morbidity on the prognosis in prostate cancer. Experience from a 12-year nationwide Danish population-based cohort study. *BMC Cancer.* 2011 Dec 15; 11: 519.
- Bhatia, N., Santos, M., Jones, L. W., Beckman, J. A., Penson, D. F., Morgans, A. K., Moslehi, J. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients With Prostate Cancer. *Circulation.* 2016 Feb 2; 133(5): 537–41.
- Albertsen, P. C., Klotz, L., Tombal, B., Grady, J., Olesen, T. K., Nilsson, J. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol.* 2014 Mar; 65(3): 565–573.
- Melloni, C., Slovin, S. F., Blemings, A., et al. Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide for Advanced Prostate Cancer: The PRONOUNCE Trial Study Design. *J Am Coll Cardiol CardioOnc.* 2020 Mar; 2(1): 70–81.



FIRMAGON®
degarelix

OPTIMÁLNÍ TERAPIE KARCINOMU PROSTATY

U RŮZNÝCH TYPŮ VAŠICH PACIENTŮ^{1,2,3}

Zkrácená informace o přípravcích FIRMAGON 80 mg a 120 mg

Názvy přípravků: FIRMAGON 80 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok, FIRMAGON 120 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. Složení: degarelixum 80 mg nebo 120 mg (ve formě degarelixu acetátu) v 1 lahvičce. Indikace: Léčba dospělých mužů s pokročilým hormonálně závislým nádorovým onemocněním prostaty. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo jinou složku přípravku. Dávkování a způsob podávání: Před podáním rozředit. Úvodní dávka činí 240 mg s.c. ve dvou po sobě jdoucích injekcích po 120 mg. Dále se podává udržovací dávka 80 mg s.c. 1x měsíčně (aplikovat pouze subkutánně – velmi pomalu se uvolňuje z úložisté v místě vpichu). Místa vpichu nutno střídát. První udržovací dávku podat 1 měsíc po úvodní dávce. Terapeutické účinky degarelixu je nutno monitorovat dle klinických parametrů a hladin PSA. Zvláštní upozornění: FIRMAGON je antagonist GnRH – způsobuje reverzibilní androgenní deprivaci bez rizika flare-up fenoménu. Během léčby dochází k redukci objemu prostaty. Androgenní deprivace může vyvolat prodloužení QT intervalu – při užívání dalších léků prodlužujících interval QT nebo při anamnéze prodlouženého QT či torsades de pointes důkladně zvážit prospěch léčby oproti možným rizikům – klinická studie zaměřená na hodnocení QT intervalu potvrdila, že degarelix nemá na QT interval žádný klinický účinek. Během dlouhodobé terapie může dojít k rozvoji tvorby prodlátek, které neovlivňují bezpečnost ani účinnost terapie. Při hepatopatii monitorovat jaterní funkce, u renální insuficience nutná zvýšená opatrnost. Může se objevit zhoršení glukózové tolerance či úbytek kostní hmoty. Diabetici léčení metodou androgenní deprivace mohou vyžadovat častější kontroly hladiny cukru v krvi. U pacientů s kardiovaskulárními onemocněními je třeba vzít v úvahu všechny rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění. Interakce: Vzhledem k tomu, že léčba metodou androgenní deprivace může prodlužovat interval QTc, je třeba důkladně zvažovat podávání degarelixu současně s léčivými přípravky, o nichž je známo, že tento interval prodlužují, nebo s léčivými přípravky schopnými vyvolat torsades de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA nebo třídy. Fertilita: Může inhibovat fertilitu u mužů, pokud je podávána tvorba testosteronu. Neexistuje indikace pro léčbu žen. Nežádoucí účinky: Velmi časté: návaly horka, nežádoucí reakce v místě vpichu injekce. Časté: anémie, přibývání na váze, nespavost, závratě, bolesti hlavy, průjem, nevolnost, zvýšené jaterní transaminázy, hyperhidróza, vyrážka, muskuloskeletální bolesti a potíže, gynekomastie, testikulární atrofie, erektilní dysfunkce, třesavka, pyrexie, únava, chřipku připomínající onemocnění. Méně časté: hypersenzitivita, hyperglykémie, hypercholesterolemie, úbytek na váze, snížená chuť k jídlu, změny lalčemie, deprese, pokles libida, mentální poruchy, hypotenze, rozmazané vidění, srdeční arytmie, palpitace, prodloužení intervalu QT (tj. jako známý fyziologický nedostatek snížené hladiny testosteronu; je prokázána absence klinického účinku degarelixu na repolarizaci myokardu resp. QT interval), hypertenze, vazovagální reakce, dušnost, zácpa, zvracení, bolesti břicha, bíliny potíže, sucho v ústech, elevace bilirubinu a ALP, kopřivka, kožní uzliny, alopecie, svědění, erytém, osteoporóza/osteopenie, bolesti kloubů, svalová ochablost a křeče, otoky a ztuhlost kloubů, polakisurie, náhlavé močení, dysurie, nokturie, renální dysfunkce, inkontinence, bolesti varlat, v prsou, v pávní, podráždění genitálu, ejakulační selhání, nauzea, periferní edém. Vzácné: febrilní neutropenie, anafylaktické reakce, infarkt myokardu, srdeční selhání, rabdomyolýza. Předléčkování: Klinické zkušenosti s předléčkováním nejsou k dispozici, v případě předléčkování je třeba pacienta sledovat, případně zahájit podpůrnou léčbu. Inkompatibilita: Nemísit s žádnými dalšími léčivými přípravky. Podmínky uchovávání: Žádné zvláštní podmínky pro uchovávání. Velikost balení: 1x80 mg, 2x120 mg. Držitel rozhodnutí o registraci: Ferring Pharmaceuticals A/S, Dánsko. Registrační číslo: EU/1/08/504/001, EU/1/08/504/002. Datum poslední revize textu: 9.7.2020. Výdej vázán na lékařský předpis. Plná úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznáme s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku, který obdržíte na adrese: Ferring Pharmaceuticals CZ s.r.o., K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Prahy.

Literatura:

1. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. Eur Urol. 2014 Mar;65(3):565-73. 2. Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. Eur Urol. 2010 May;57(5):836-42. 3. Klotz L, Miller K, Crawford ED et al. Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. Eur Urol. 2014 Dec;66(6):1101-8.

FERRING Pharmaceuticals CZ s.r.o.
K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Prahy
Česká republika
www.ferring.com

FERRING
PHARMACEUTICALS

ANDROGEN DEPRIVAČNÍ TERAPIE V BĚŽNÉ KLINICKÉ PRAXI

V rámci virtuální 66. výroční konference České urologické společnosti JEP proběhlo 14. října 2020 sympozium společnosti Ipsen Pharma „Androgen deprivační terapie v běžné klinické praxi“. V úvodu satelitního sympozia prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc., připomenul zaměření sympozia na praktické aspekty hormonální léčby karcinomu prostaty. Fakt, že androgenní suprese potlačuje růst prostatických buněk, je znám již z druhé poloviny minulého století. Do léčebného armamentária hormonální léčby dnes stále patří analoga hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) a antiandrogeny. Nové možnosti terapie spočívají pak ve využití inhibice syntézy extratestikulárních androgenů nebo v použití inhibitorů androgenního receptoru nové generace. Androgen deprivační terapie (ADT) je klíčovou součástí léčby karcinomu prostaty ve všech jeho fázích. V České republice v posledních letech stoupá incidence pokročilých stádií karcinomu prostaty (lokálně pokročilých a metastatických) a právě tito pacienti jsou nejtypičtějšími kandidáty pro ADT¹. Po úvodu následovalo sdělení MUDr. Jany Katolické, Ph.D., z Onkologicko-chirurgického oddělení FN u sv. Anny, Brno zaměřené na praktické aspekty podávání LHRH analog. Závěr sympozia patřil přednášce MUDr. Otakara Čapouna, Ph.D., FEBU, z Urologické kliniky VFN a 1. LF UK v Praze na téma „Kontroverze v hormonální léčbě karcinomu prostaty“.

Praktické aspekty podávání LHRH analog v léčbě pacientů s karcinomem prostaty

MUDr. Jana Katolická, Ph.D., Onkologicko-chirurgické oddělení FN u sv. Anny, Brno

ADT je standardem léčby jak pro pokročilý karcinom prostaty, tak pro léčbu metastatického onemocnění². V České republice jsou nejčastěji používány 3 LHRH agonisté: triptorelin, leuprorelin a goserelin. Mezi jednotlivými látkami jsou praktické rozdíly, které by měly být zohledněny v každodenní praxi, např. teplota skladování, nutnost rekonstituce či způsob aplikace (viz obr. 1)^{3,4}.

LHRH analoga jsou dostupná v depotní formě pro 1, 3 a 6 měsíců léčby. Optimálně jsou kontroly pacientů léčených ADT realizovány v intervalu 3 až 6 měsíců, proto je v praxi forma podání na 3 a 6 měsíců využívána nejčastěji⁶. Depotní forma na 6měsíční léčbu by měla zlepšit pacientovo pohodlí a jeho adherenci k léčbě, kvalitu života a v neposlední řadě i finanční prostředky ve srovnání s LHRH agonisty, které je nutné podávat častěji⁵. Na otázku, jakou frekvenci kontrol by uvítali pacienti s karcinomem prostaty léčení ADT a jejich lékaři, odpověděly výsledky klinických studií. Studie zaměřená na preference 200 pacientů užívajících LHRH analoga zjistila, že většina z nich preferuje nižší frekvenci podání injekcí LHRH analog a 68 % pacientů preferuje léčbu na 6 měsíců oproti depotním formám na 1 a 3 měsíce⁷. Z pohledu lékaře je hlavním parametrem účinnost a bezpečnost léčby. Výsledky klinické studie fáze III zaměřené na farmakokinetiku a bezpečnost podání 6měsíčního triptorelinu po dobu 1 roku u 120 pacientů s lokálně pokročilým a metastatickým karcinomem prostaty ukázaly, že primární cíl studie – dosažení kastačnické hladiny testosteronu 29. den léčby a její udržení v 2. až 12. měsíci léčby – bylo dosaženo u 97,5 %, resp. u 93 % pacientů. Autoři studie shrnují, že léčba 6měsíčním triptorelinem byla velmi dobře tolerována při současném udržení kastačnické hladiny testosteronu. Snížením frekvence podávaných injekcí nabízí tato forma podání pohodlnější léčebný režim⁸.

Léčba analogy LHRH s prodlouženým uvolňováním snižuje náklady na léčbu pacientů s karcinomem prostaty. V britské retrospektivní studii zkoumající

data pacientů užívajících 6měsíční formu triptorelinu bylo zahrnuto i 47 pacientů, kteří byli převedeni z depotních forem na 1 a 3 měsíce. Převedení těchto pacientů na 6měsíční formu mělo za následek pokles kontrol a podání léků o 46,8 % a počet stanovení prostatického specifického antigenu (PSA) o 26,6 %, což znamenalo úsporu ročních nákladů na zdravotní péči na pacienta ve výši 250 liber⁹.

Podle doporučení Evropské urologické společnosti (EAU) je 6měsíční forma ADT vhodná zejména pro nemocné s lokalizovaným karcinomem prostaty středního rizika, u nichž ADT (podávaná po dobu 4–6 měsíců) následuje radioterapii s krátkodobou neoadjuvantní terapií³. Podobně je tomu i u pacientů s lokalizovaným onemocněním vysokého rizika, kdy je indikována radioterapie spolu s dlouhodobou ADT po dobu 2–3 let³. Zcela jednoznačně je depotní forma ADT indikována u pacientů s metastatickým onemocněním k symptomatickému zlepšení a ke snížení rizika potenciálně závažných následků pokročilého onemocnění (patologické fraktury, komprese míchy, ureterální obstrukce). U nově diagnostikovaných pacientů, u nichž je metastatické postižení prvním projevem onemocnění, je možné ADT kombinovat: 1. s chemoterapií docetaxelem nebo 2. s kombinací abirateron acetátu + prednisonu nebo apalutamidu/enzalutamidu nebo 3. s radioterapií u pacientů s nízkým objemem metastáz dle kritérií CHARTED³.

I v případech, kdy pacient přejde do klinického stádia kastačnické rezistentního karcinomu prostaty, je ADT doporučena všemi dostupnými mezinárodními i národními urologickými a onkologickými guidelines^{6,10,11}.

V souvislosti se současnou epidemiologickou situací COVID-19 umožňují guidelines EAU u pacientů s nízkým rizikem progresu onemocnění a vzniku metastáz odložení léčby o 6 měsíců¹². Podobně ESMO doporučení považují u karcinomu prostaty v době pandemie za „low priority patients“ pacienty léčené ADT nebo ARTA (androgen receptor targeted agents) s dlouhodobě stabilním průběhem onemocnění¹³. Za takových podmínek se 6měsíční for-

Hlavní GnRH agonisté používaní v ČR pro léčbu ca prostaty PCa

Obchodní název	Diphereline	Eligard	Zoladex
Molekula	triptorelin	leuprorelin	goserelin
Forma	mikrosféry	atrigel	implantát
Výrobce	Ipsen	Astellas	AstraZeneca
Na trhu ve světě od	září 1997	prosinec 2005	červen 1997
Skladování	<25 °C	2–8 °C	<25 °C
Podání	IM a SC	SC	SC
Síly	1měsíční: 3 mg 3měsíční: 11,25 mg 6měsíční: 22,5 mg	1měsíční: 7,5 mg 3měsíční: 22,5 mg 6měsíční: 45 mg	1měsíční: 3,6 mg 3měsíční: 10,8 mg

Obr. 1 Hlavní LHRH agonisté používané v ČR a jejich charakteristiky.

Upraveno z Vilar-Gonzalez et al. *AACTas Urol Esp* 2010

ma ADT s prodlouženým uvolňováním jeví jako optimální volba pro široké indikační spektrum pacientů s karcinomem prostaty v rámci omezené klinické provozu způsobené pandemií COVID-19. Odložení návštěv se samozřejmě netýká symptomatických pacientů s progresí onemocnění, kde by měla být ADT zahájena co nejdříve.

Závěrem lze shrnout, že 6měsíční forma ADT z důvodů snížení frekvence injekčních aplikací vede ke zvýšení compliance ze strany pacienta a zvyšuje kvalitu života pacienta při vynikající účinnosti. Nezanedbatelným aspektem je úspora nákladů na zdravotní péči. V aktuální době pandemie COVID-19 se jeví jako výhodná jak pro pacienta, tak pro lékaře.

Kontroverze v hormonální léčbě karcinomu prostaty

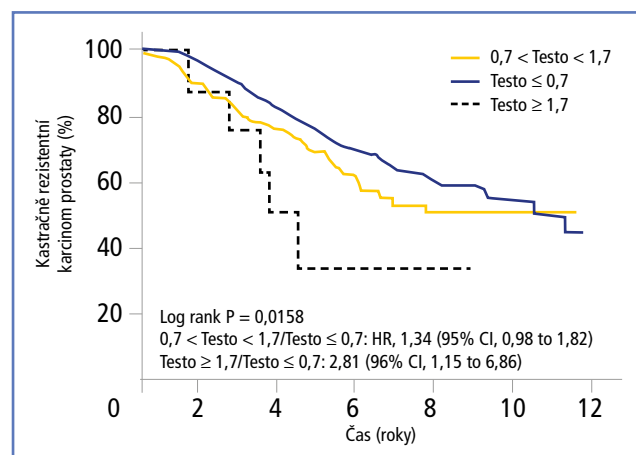
MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU, Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Hormonální léčba tvoří základ terapie metastatického a v určitých indikacích i lokálně pokročilého karcinomu prostaty. Z hlediska délky trvání je možné rozdělit podávání hormonální léčby na dlouhodobé (metastatická forma), omezené (neo/adjuvance v rámci radioterapie) nebo přerušované (intermitentní androgenní blokáda).

Vždy se jedná o testosteron snižující, tedy kastraci. Dle definice se za kastraci hladinu testosteronu považuje koncentrace testosteronu arbitrárně stanovená na <1,7 nmol/l v séru, tj. <50 ng/dl). Lepších klinických výsledků je však dosahováno při nižších hladinách (<0,7 nmol/l v séru, tj. <20 ng/dl). Při použití nového blokátoru syntézy testosteronu abirateron acetátu (AA) je dokonce možné dosáhnout sérové hladiny testosteronu méně než 0,035 nmol/l (1 ng/dl). Dle doporučení EAU je hladina testosteronu kontrolována po první aplikaci LHRH analogu, dále pak po 3–6 měsících. Kastraci léčba může selhat nejen z důvodu vzniku kastraci rezistence, ale také pro nedosažení kastraci hladiny testosteronu. Proto je pravidelná kontrola hladin testosteronu zcela zásadní^{14,15}.

Při podání LHRH agonistů je důležitá prevence fenoménu počátečního vzestupu testosteronu po první aplikaci LHRH analogu (flare-up fenomén), kdy je nutné podání antiandrogenů v den 1. injekce a dále se pokračuje v jejich podávání po dobu 2–4 týdnů.

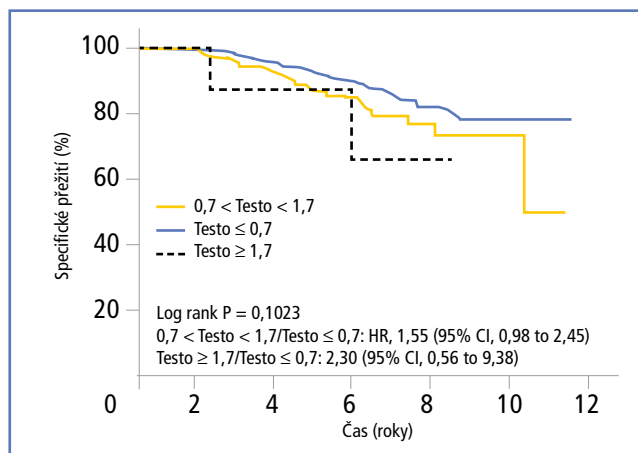
Mezi jednotlivými zástupci LHRH analogů nejsou významné rozdíly. 10 studií s agonisty LHRH zahrnujících 1908 pacientů nezaznamenalo žádný významný rozdíl v celkovém přežití. Důkazy z 8 studií zahrnujících 2717 pacientů naznačují, že starší nesteroidní antiandrogeny (NSAA) byly spojeny s nižším celko-



Obr. 2 Doba do vzniku kastraci rezistentního karcinomu prostaty podle nejnižší hladiny (nadir) testosteronu v 1. roce ADT. Upraveno dle Klotz et al.¹⁵

vým přežitím v porovnání s LHRH analogy. Ukončení léčby bylo méně časté u agonistů LHRH (0 % až 4 %) než u NSAA (4 % až 10 %)¹⁶.

Kontroverzní je použití bilaterální orchiektomie jako nejstarší formy kastraci léčby. Jedná se o nevratný proces, který neumožňuje intermitentní blokádu, je spojen s perioperačním rizikem a má značný psychologický efekt. Kastraci hladiny testosteronu je sice dosaženo nejrychleji, ale v případě nesprávné



Obr. 3 Specifické přežití podle nejnižší hladiny (nadir) testosteronu v 1. roce ADT. Upraveno dle Klotz et al.¹⁵

provedené subkapsulární orchiektomie nemusí dosáhnout 100 % kastrčních hodnot testosteronu jako správně indikovaná LHRH analoga¹⁷.

U 27–53 % pacientů s karcinomem prostaty po radikální operaci či radioterapii dochází k relapsu PSA.

Metaanalýza 77 studií ukázala, že hlavními rizikovými faktory PSA relapsu po radikální operaci jsou pokročilý nález v patologické či klinické klasifikaci, vysoké Gleasonovo skóre (GS) a krátký čas potřebný ke zdvojení prostatického specifického antigenu (PSADT)¹⁸. EAU doporučením definují prognózu pacienta podle nízkého (GS < 8 + PSADT ≥ 1 rok) nebo vysokého rizika (GS = 8 až 10 + PSADT ≤ 1 rok), kdy jejich PSA relaps dospěje do metastatického postižení či povede k úmrtí na karcinom. Po radioterapii jsou pacienti považováni za méně rizikové při hodnotách GS < 8 + doba od ukončení radioterapie > 18 měsíců, za pacienty s vysokým rizikem jsou pak považováni ti s hodnotou GS = 8 až 10 + doba od ukončení radioterapie ≤ 18 měsíců^{6,18}. Pacienti s vysokým rizikem mají vyšší pravděpodobnost vzniku metastáz a úmrtí na karcinom prostaty a budou jednoznačně profitovat z hormonální léčby. ADT s možností intermitentní blokády po radikální léčbě s relapsem PSA a krátkým časem vzestupu PSADT by měla být vždy kastrční. Právě u takových pacientů umožňuje použití LHRH analog intermitentní blokádu při lepší kvalitě života a může oddálit hormonální rezistenci¹⁹.

V případě hormonální léčby lokálně pokročilého karcinomu neexistuje standardní postup, nicméně je zřejmé, že lokální léčba v kombinaci se systémovou má nejlepší výsledky. Existují důkazy, že z okamžité hormonální léčby budou profitovat pacienti s vysokou hodnotou PSA (>50 ng/dl) nebo krátkým časem vzestupu PSADT (≤ 1 rok) před zahájením léčby LHRH analogy²⁰.

Nález pozitivních uzlin po radikální prostatektomii byl historicky vždy řešen léčbou ADT spolu s lymfadenektomií obturatorních uzlin. Nově se diskutuje vliv rozšířené lymfadenektomie, poměr postižených vůči odstraněným uzlinám, objem nádoru v uzlinách, příp. perforace pouzdra uzliny nádorem. Horší prognózu vykazují pacienti, kteří mají postiženo více než 20 % odstraněných uzlin, nebo 3 pozitivní uzliny^{21,22}. Současná guidelines reflektují tyto nové poznatky a u pacientů po radikální prostatektomii s nálezem ≤ 2 uzlin s mikroskopickým nádorovým postižením, hladinou PSA < 0,1 ng/ml a bez přítom-

nosti extranodální extenze doporučují observační management bez nutnosti zahájení hormonální léčby bezprostředně po operaci⁶. Velké kontroverze vzbuzuje intermitentní hormonální léčba, která vychází vždy z podání LHRH analog. Je založena na střídání fází, kdy je u pacienta terapeuticky dosaženo kastrční hladiny testosteronu a fází bez léčby s následným očekáváním restituce hladiny testosteronu. V úvodní fázi (6–9 měsíců) dochází k významnému poklesu hladiny PSA (< 4 ng/ml). Při hodnotě PSA 10–20 ng/ml dojde k opětovnému zahájení léčby, sleduje se odpověď organismu na základě sérové hladiny testosteronu a celý cyklus se opakuje. U pacientů po radikální prostatektomii se zahajuje léčba již při hodnotě PSA blízké 4 ng/ml dle preferencí pacienta a jeho psychického rozpoložení. Rozporuplné výsledky přinesla studie porovnávající kontinuální ADT a intermitentní ADT u pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty. Výsledky naznačily, že nelze vyloučit o 20 % větší relativní riziko úmrtí při intermitentní léčbě v porovnání s kontinuální léčbou, i když došlo k příliš malému počtu případů, které by odhalily významnou inferioritu intermitentní terapie²³. Přerušovanou léčbu lze tak nabídnout jen dobře informovaným a motivovaným asymptomatickým pacientům, kteří mají velmi dobrou odpověď PSA při zahájení indukční terapie²³.

Shrnutí na závěr:

Hormonální léčba má nežádoucí účinky jako každá systémová léčba, ne všichni pacienti ji potřebují.

Jednotlivá analoga LHRH mají obdobnou účinnost, ale jiné podmínky pro uchovávání, aplikaci, logistiku. Při PSA relapsu po radikální léčbě je vždy nutno vzít v úvahu GS skóre, čas do vzniku nástupu PSADT, event. rychlost jeho nárůstu.

Při PSA relapsu po radiační či operační léčbě je vždy indikována kastrční léčba, podávání NSAA není namístě. U lokálně pokročilého karcinomu je vždy lepší kombinace lokální a systémové léčby.

Ne všichni pacienti s pozitivním nálezem na uzlinách po RP potřebují hormonální léčbu.

Intermitentní hormonální léčba je možností u vybraných pacientů.

Předmětem diskuse přednášejících byla frekvence stanovení hladiny testosteronu. Doporučení EAU kontrolovat hladinu testosteronu po 3–6 měsíců se realizuje i v praxi. Z onkologického hlediska je důležité sledovat trend vývoje hladin testosteronu, který naznačí přechod do kastrčně rezistentní fáze choroby, kdy je zvolena adekvátní léčebná strategie. Právě u takových pacientů je k udržení kastrční hodnoty testosteronu s výhodou používat 6měsíční formu LHRH analog.

V případě, že nedojde k dosažení kastrčních hodnot testosteronu před následující aplikací LHRH analogu, je řešením jiný typ LHRH analogu nebo přechod na terapii LHRH antagonistou, event. v některých případech orchiektomie.

Před zahájením hormonální léčby po radikální prostatektomii s peroperačním uzlinovým nálezem je vhodné provést kontrolu PSA zhruba po 1 měsíci po výkonu ze dvou důvodů: 1. k vyhodnocení úspěšnosti radikální léčby, 2. ke stanovení hodnoty PSA, při které je hormonální léčba zahájena.

Při kombinaci radioterapie a hormonální léčby jako kurativního přístupu u vysoce rizikového karcinomu prostaty je po určité době vhodné hormonální léčbu ukončit. V prvním roce po ukončení léčby je vhodná kontrola hladiny testosteronu po 3 měsících z důvodů sledování normalizace hladiny, ke které však nedochází u všech pacientů. ■

LITERATURA

1. <https://www.uroweb.cz>
2. Schally, A. V., Block, N. L., Rick, F. G. Discovery of LHRH and development of LHRH analogs for prostate cancer treatment. *Prostate*. 2017 Jun;77(9):1036–1054. doi: 10.1002/pros.23360. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28449236.
3. Mottet et al. EAU guidelines 2017. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
4. Vilar-González, S., Maldonado-Pijuan, X., Andrés-García, I. ¿Se ha de asumir el efecto de clase farmacológica entre los diferentes análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante usados en el tratamiento del carcinoma de próstata? [Does the pharmacological class effect between the different luteinizing hormone releasing hormone analogues used in the treatment of prostate cancer have to be assumed?]. *Actas Urol Esp*. 2010 Oct;34(9):749–57. Spanish. PMID: 20843451.
5. McKeage, K., Lyseng-Williamson, K. A. Triptorelin 3- and 6-month sustained-release formulations in locally advanced or metastatic prostate cancer: a profile of their use in the EU. *Drugs Ther Perspect* 33, 321–325 (2017). doi.org/10.1007/s40267-017-0413-y
6. EAU guidelines 2020; <https://uroweb.org/eau-guidelines-2020-now-available-online/>
7. Schulman, C. Assessing the attitudes to prostate cancer treatment among European male patients. *BJU Int*. 2007 Jul;100 Suppl 1:6–11. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.6976.x. PMID: 17593202.
8. Lundström, E. A., Rencken, R. K., van Wyk, J. H., Coetzee, L. J., Bahlmann, J. C., Reif, S., Strasheim, E. A., Bigalke, M. C., Pontin, A. R., Goedhals, L., Steyn, D. G., Heyns, C. F., Aldera, L. A., Mackenzie, T. M., Purcea, D., Grosur, P. Y., Porchet, H. C. Triptorelin 6-month formulation in the management of patients with locally advanced and metastatic prostate cancer: an open-label, non-comparative, multicentre, phase III study. *Clin Drug Investig*. 2009;29(12):757–65. doi: 10.2165/11319690-000000000-00000. PMID: 19888782.
9. Cornford, P., Jefferson, K., Cole, O. et al. Effects of Initiating or Switching to a Six-Monthly Triptorelin Formulation on Prostate Cancer Patient–Healthcare Interactions and Hospital Resource Use: a Real-World, Retrospective, Non-Interventional Study. *Oncol Ther* 6, 173–187 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40487-018-0087-1>
10. Basch, E., Loblaw, D. A., Oliver, T. K., Carducci, M., Chen, R. C., Frame, J. N., Garrels, K., Hotte, S., Kattan, M. W., Raghavan, D., Saad, F., Taplin, M. E., Walker-Dilks, C., Williams, J., Winquist, E., Bennett, C. L., Wootton, T., Rumble, R. B., Dusetzina, S. B., Virgo, K. S. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 20;32(30):3436–48. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8404. Epub 2014 Sep 8. PMID: 25199761; PMCID: PMC4876355.
11. <https://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindetail.aspx?bulletinid=799>
12. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/combined-oncology-COVID-19-recommendations.pdf>; navštívěno 18.8.2020
13. <https://esmo.org/guidelines/covid-19-adapted-recommendation-slide-sets>; navštívěno 18.8.2020
14. Tombal, B., Berges, R. Corrigendum to: „How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard®?” *Eur Urol*. 2006;49:937. [*Eur Urol Suppl* 4/8 (2005) 30–36]
15. Klotz, L., O’Callaghan, C., Ding, K., Toren, P., Dearnaley, D., Higano, C. S., Horwitz, E., Malone, S., Goldenberg, L., Gospodarowicz, M. & Crook, J. M. (2015). Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(10), 1151–1156. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.2973>
16. Seidenfeld, J., Samson, D. J., Hasselblad, V., Aronson, N., Albertsen, P. C., Bennett, C. L., Wilt, T. J. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2000 Apr 4;132(7):566–77. doi: 10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00009. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):764–5. PMID: 10744594.
17. Østergren, P. B., Kistorp, C., Fode, M., Henderson, J., Bennedbaek, F. N., Faber, J., Sønksen, J. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial. *J Urol*. 2017 Jun;197(6):1441–1447. doi: 10.1016/j.juro.2016.12.003. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27939836; PMCID: PMC5433917.
18. Van den Broeck, T., van den Bergh, R. C. N., Arfi, N., Gross, T., Moris, L., Briers, E., Cumberbatch, M., De Santis, M., Tilki, D., Fanti, S., Fossati, N., Gillessen, S., Grummet, J. P., Henry, A. M., Lardas, M., Liew, M., Rouvière, O., Pecanka, J., Mason, M. D., Schoots, I. G., van Der Kwast, T. H., van Der Poel, H. G., Wiegand, T., Willemsse, P. M., Yuan, Y., Lam, T. B., Cornford, P., Mottet, N. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2019 Jun;75(6):967–987. doi: 10.1016/j.eururo.2018.10.011. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30342843.
19. Crook, J. M., O’Callaghan, C. J., Duncan, G., Dearnaley, D. P., Higano, C. S., Horwitz, E. M., Frymire, E., Malone, S., Chin, J., Nabid, A., Warde, P., Corbett, T., Angyal, S., Goldenberg, S. L., Gospodarowicz, M. K., Saad, F., Logue, J. P., Hall, E., Schellhammer, P. F., Ding, K., Klotz, L. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 6;367(10):895–903. doi: 10.1056/NEJMoa1201546. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2262. PMID: 22931259; PMCID: PMC3521033.
20. Studer, U. E., Collette, L., Whelan, P., Albrecht, W., Casselman, J., de Reijke, T., Knönnagel, H., Loidl, W., Isorna, S., Sundaram, S. K., Debois, M.; EORTC Genitourinary Group. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol*. 2008 May;53(5):941–9. doi: 10.1016/j.eururo.2007.12.032. Epub 2007 Dec 27. PMID: 18191322.
21. Messing, E. M., Manola, J., Yao, J., Kiernan, M., Crawford, D., Wilding, G., di Sant’Agnese, P. A., Trump, D.; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006 Jun;7(6):472–9. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70700-8. PMID: 16750497.
22. Briganti, A., Blute, M. L., Eastham, J. H., Graefen, M., Heidenreich, A., Karnes, J. R., Montorsi, F., Studer, U. E. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol*. 2009 Jun;55(6):1251–65. doi: 10.1016/j.eururo.2009.03.012. Epub 2009 Mar 10. PMID: 19297079.
23. Hussain, M., Tangen, C. M., Berry, D. L., Higano, C. S., Crawford, E. D., Liu, G., Wilding, G., Prescott, S., Kanaga Sundaram, S., Small, E. J., Dawson, N. A., Donnelly, B. J., Venner, P. M., Vaishampayan, U. N., Schellhammer, P. F., Quinn, D. I., Raghavan, D., Ely, B., Moynour, C. M., Vogelzang, N. J., Thompson, I. M. Jr. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1314–25. doi: 10.1056/NEJMoa1212299. PMID: 23550669; PMCID: PMC3682658.

NENECHTE SE ZLOMIT ANEB DŮLEŽITOST PREVENCE KOSTNÍCH PŘÍHOD U PACIENTŮ S POKROČILÝMI UROLOGICKÝMI MALIGNITAMI POSTIHUJÍCÍMI KOST

Ve svém rozhovoru u odpolední kávy si uroonkoložky MUDr. Michaela Matoušková (Urocentrum Praha) a MUDr. Jana Katolická, Ph.D., (Onkologicko-chirurgické oddělení FN u sv. Anny, Brno) vyměňovaly zkušenosti s podáváním denosumabu u pacientů s kostními metastázami solidních nádorů, především karcinomu prostaty a karcinomu ledviny. Shodly se, že denosumab se subkutánní aplikací 1x za 28 dní znamená pro pacienty pohodlný způsob léčby s dobře kontrolovatelnou adherencí, který oddálí vznik kostních komplikací, což může pro pacienty v paliativní léčbě znamenat zachování kvality života, ale i možnosti aplikace některých nových léků. To je důležité při rozšiřujících se terapeutických možnostech a prodlužující se délce života pacientů s uvedenými malignitami. Význam udržení kvality života pacientů při léčbě denosumabem doložily obě lékařky kazuistikami. Jak se shodují mezinárodní i česká doporučení, tuto léčbu si zaslouží všichni nemocní s kostními metastázami a má být podávána tak dlouho, dokud je pro pacienta přínosem. Není třeba ji vysazovat ani po prodělané kostní příhodě, protože lze využít její prokázaný přínos v podobě oddálení dalších kostních příhod. Bezpečnost léčby denosumabem je při řádné edukaci pacienta velmi dobrá. Při jeho podávání lze využít spolupráci mezi urologem a onkologem, kdy aplikace v urologické ordinaci snižuje počet nutných návštěv pacienta v onkologickém centru. V závěru obě lékařky odpovídaly na otázky účastníků on-line konference České urologické společnosti.

Denosumab oddaluje vznik kostních příhod

Kostní metastázy postihují 35–85 % pacientů s karcinomem prostaty, zhruba 40 % pacientů s karcinomem ledviny a podobné procento pacientů s karcinomem močového měchýře. Komplikace kostních metastáz, jako je nutná radioterapie, patologické zlomeniny, hyperkalcémie a zejména míšní komprese s následnou plegií, která má dopad nejen fyzický, ale i psychický a sociální, významně snižují kvalitu života těchto pacientů. Výskyt kostních příhod navíc omezuje současné terapeutické možnosti, protože znamená zhoršení výkonostního stavu pacienta. Některé nové léky přitom mohou být podávány jen pacientům s ECOG PS 0–1. Dnes naštěstí máme možnosti, jak vznik kostních příhod oddálit. Po kyselině zolendronové přinesl významné prodloužení doby do kostních příhod u pacientů s kostními metastázami denosumab.

Bezpečnost léčby

Každá léčba s sebou samozřejmě nese otázku bezpečnosti. Mezi nežádoucí příhody při léčbě denosumabem patří osteonekróza čelisti. U karcinomu prostaty se týká naštěstí jen necelých 2 % pacientů léčených denosumabem. V tomto ohledu má velký význam stomatologická sanace chrupu a edukace pacienta o pravidelném a řádném čištění dentice, a vzhledem k tomu, že se jedná o jedince vyššího věku, také zubních protéz. Případy osteonekrózy čelisti je třeba řešit ve specializovaných centrech, což vyžaduje mezioborovou spolupráci. Další nežádoucí příhodou, která postihuje o málo větší procento pacientů s denosumabem, je tzv. flu-like syndrom. Objevuje se obvykle za 12–48 hodin po podání léku. U dobře poučeného pacienta ale nepředstavuje podle obou uroonkoložek zásadní problém. Jak uvedly, důležitou otázkou bezpečnosti léčby denosumabem je hladina kalcia. U každého pacienta je nutné

současné podávat vápník s vitamínem D a pravidelně kontrolovat kalcémii, s menší frekvencí i hladinu vitamínu D3.

Subkutánní aplikace

Denosumab se podává subkutánně 1x za 28 dní. V porovnání s injekčně aplikovanou kyselinou zolendronovou nebo tabletovými formami bisfosfonátů jde o velmi příznivou cestu aplikace. Jak uvedla dr. Katolická, tabletové formy bisfosfonátů jsou spojeny s nepravidelným vstřebáváním a gastrointestinálními obtížemi, které často zhoršují adherenci pacientů k léčbě. Nízká spotřeba perorálních bisfosfonátů je dokladem faktu, že lékaři upřednostňují v této indikaci jiné lékové formy. Subkutánní podání je bezpečné, aplikace 1x za 28 dní je pohodlná a lze dobře zkontrolovat, že pacient lék užil. Navíc mohou mít pacienti s s.c. aplikací do oblasti břicha nebo paží zkušenosti z podávání nízkomolekulárního heparinu (LMWH) v prevenci tromboembolie.

Indikace a délka léčby

Léčba denosumabem je podle doporučení vhodná u všech dospělých pacientů s kostními metastázami solidních nádorů. Jeho podávání není vázáno na rozsah postižení a z této léčby profitují i pacienti s malým počtem metastáz. Denosumab vede k prevenci kostních komplikací, což je důležité zvláště u metastáz v osovém skeletu nebo dlouhých kostech, jejichž fraktury mají významné důsledky. Z dřívější indikace u mCRPC, která vychází z registračních studií, se dnes podávání denosumabu rozšiřuje. Při současných možnostech léčby totiž pacienti s metastatickým karcinomem prostaty čeká několik let života a potenciál léčby se neustále rozšiřuje. I metastatický karcinom ledviny lze dnes považovat za chronické onemocnění, u kterého je terapeuticky často dosahováno

DEJTE SVÝM PACIENTŮM VÍCE ČASU BEZ KOSTNÍCH KOMPLIKACÍ* A BOLESTI¹⁻³



* Pacienti by měli být vybráni v případě, že mají očekávanou délku života delší než 3 měsíce a předpokládá se u nich vysoké riziko kostních komplikací.¹

1. Coleman R, et al. Ann Oncol.2014;25(Suppl 3):iii124-37.
2. Lipton A, et al. Eur J Cancer.2012;48:3082-92.
3. Von Moos R, et al. Eur J Cancer.2017;71:80-94.

Zkrácené informace o léčivém přípravku XGEVA®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: XGEVA 120 mg injekční roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje denosumabum 120 mg v 1,7 ml (70 mg/ml) roztoku. Denosumab je lidská monoklonální protilátka IgG2, která se vyrábí r-DNA technologií. **Léková forma:** Injekční roztok (injekce). **Terapeutické indikace:** Prevence kostních příhod (patologické fraktury, míšní komprese, stavy vyžadující léčbu kostí či kostní operaci) u dospělých s pokročilými malignitami postihujícími kosti. Léčba dospělých a dospívajících s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem, který je neresekabilní nebo kde chirurgická resekce povede pravděpodobně k závažné morbiditě. **Dávkování a způsob podání:** Všichni pacienti, kteří nemají hyperkalcemii, mají užívat alespoň 500 mg kalcia a 400 IU vitamínu D denně. Pacienti léčení přípravkem XGEVA mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta. **Prevence kostních příhod u dospělých s pokročilými malignitami postihujícími kosti:** 120 mg přípravku XGEVA jednou za 4 týdny ve formě jednorázové subkutánní injekce do stehna, břicha nebo horní části paže. **Velkobuněčný kostní nádor (GCTB):** 120 mg přípravku XGEVA formou jednorázové subkutánní injekce jednou za 4 týdny do stehna, břicha nebo horní části paže s další dávkou 120 mg v 8. a 15. den léčby prvního měsíce terapie. **Pediatrická populace:** Přípravek XGEVA se nedoporučuje podávat dětským pacientům (do 18 let věku) s výjimkou dospívajících pacientů (ve věku 12–17 let) s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem, dávkování je stejné jako u dospělých. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku. Těžká, neléčená hypokalcemie. Nezhojené léze po stomatochirurgickém výkonu nebo chirurgickém výkonu v dutině ústní. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Hypokalcemie:** Před zahájením léčby je třeba upravit preexistující hypokalcemii. Hladinu vápníku je třeba monitorovat před úvodní dávkou přípravku XGEVA, do dvou týdnů po úvodní dávce a při výskytu suspektních příznaků hypokalcemie nebo v případě rizikových faktorů pro hypokalcemii. Hypokalcemii jsou více ohroženi pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo pacienti dialyzovaní. U těchto pacientů bylo též pozorováno průvodní zvýšení hladin parathormonu. **Osteonekróza čelisti (osteonecrosis of the jaw, ONJ):** ONJ byla hlášena často. Před léčbou denosumabem by pacienti měli podstoupit preventivní zubní prohlídku s individuálním posouzením přínosu a rizika léčby a zvažováním rizikových faktorů. Léčba má být odložena u pacientů s nezhojenými lézemi měkké tkáně v ústech. Všem pacientům je třeba doporučit, aby chodili na pravidelné zubní prohlídky a hlásili jakékoli orální příznaky (kvůli zubů, bolest, otok, vředy, sekrece). Invazivní zákroky v dutině ústní mají být během léčby prováděny pouze po pečlivém posouzení a nemají se provádět v době blízké podání přípravku XGEVA. **Osteonekróza zevního zvukovodu:**

Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených denosumabem, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha. **Atypické zlomeniny femuru:** Byly zaznamenány atypické zlomeniny femuru v subtrochanterické a diafyzální oblasti femuru; vyskytly se také u pacientů s některými komorbiditami (např. nedostatek vitamínu D, revmatoidní artritida, hypofosfatázie) a u pacientů užívajících některé léky (např. bisfosfonáty, glukokortikoidy, inhibitory protonové pumpy). U pacientů se zlomeninou diafýzy femuru léčených přípravkem XGEVA je třeba vyšetřit kontralaterální femur. **Hyperkalcemie po přerušení léčby u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem a pacientů s rostoucím skeletem:** Klinicky významná hyperkalcemie byla hlášena týdnů až měsíců po přerušení léčby. **Jiné:** Pacienti léčení přípravkem XGEVA nemají být současně léčeni jinými léčivými přípravky obsahujícími denosumab (k léčbě osteoporózy) nebo bisfosfonáty. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Žádné studie interakcí nebyly provedeny. V klinických studiích byl přípravek XGEVA podáván v kombinaci se standardní protinádorovou léčbou a pacientům užívajícím dříve bisfosfonáty. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné změny sérové koncentrace nebo farmakodynamiky denosumabu. Fertilita, těhotenství a kojení: XGEVA se nedoporučuje podávat v těhotenství a ženám ve fertilním věku nepoužívajícím antikoncepční prostředky. Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je třeba se rozhodnout, zda ustoupit od kojení nebo zda nepodávat přípravek XGEVA, přičemž je nutno brát v úvahu přínos kojení pro novorozence/kojenice a přínos léčby pro pacientku. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: dušnost, průjem, hypokalcemie, muskuloskeletální bolest; časté: hypofosfatémie, extrakce zubu, hyperhidróza, osteonekróza čelisti čelisti, nová primární malignita; méně časté: hyperkalcemie po přerušení léčby u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem, atypická fraktura femuru, lichenoidní erupce způsobené léky; vzácné: hypersenzitivita na léčivou látku, anafylaktické reakce; s neznámou frekvencí: osteonekróza zevního zvukovodu. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Chraňte před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/11/703/001-003. **Datum revize textu:** 11. června 2020.

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci prevence kostních příhod u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním s osteolytickými, osteoblastickými nebo smíšenými kostními metastázami solidních tumorů.

* Všímněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

SC-CZ-AMG162-00194

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

AMGEN®
Oncology

Amgen s.r.o.
Klimentská 46, 110 02 Praha 1
tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz
CZ-XGT-1020-00005

remisí, a pacienti čeká ještě dlouhý život. Zachování jeho kvality díky prevenci kostních komplikací je proto v paliativní léčbě zásadní.

U pacientů s kostními lézemi má být léčba denosumabem podávána tak dlouho, dokud pro pacienta znamená přínos. Přínos může mít denosumab i u pacientů s osteonekrózou čelisti, pokud mají velké riziko kostních komplikací, vysoký počet metastáz a osteonekróza pro ně neznámá zásadní problém v podobě vysokých teplot, bolesti nebo infekce. Po krátkodobém vysazení z důvodu této nežádoucí příhody je možné se k podávání denosumabu opět vrátit. Pokračující léčba denosumabem i u těchto pacientů vede k zachování kvality života.

Význam zachování kvality života – kazuistiky

Příkladem dlouhého přežití při dobré kvalitě života pacientů léčených denosumabem může být muž, u něhož byl před téměř 5 lety diagnostikován karcinom prostaty na základě mikčních obtíží. Hladina PSA činila v době diagnózy 2500 µg/l a zjištěno bylo již rozsáhlé kostní postižení. Pacient ale dobře zareagoval na hormonální léčbu a dosud se u něj při užívání denosumabu neobjevila žádná zlomenina. Nadále hraje golf při zachované velmi dobré kvalitě života. Druhým podobným pacientem, který je příkladem významu kvality života při paliativní léčbě, je muž poprvé vyšetřený na onkologickém pracovišti před 8 lety. Přišel již s kastrací rezistentním karcinomem prostaty po léčbě docetaxelem s metastatickým postižením skeletu a lymfatických uzlin. Tento muž při léčbě cabazitaxelem a denosumabem procestoval řadu světadílů, své cestování si užíval a při zachování velmi dobré kvality života se smířil se svým osudem. Jak uvedl, po prodělané tromboflebitidě ani při cestách po Jižní Americe neužívá LMWH, protože na andských horských pláních by zemřel šťastný. Pokud umíme předcházet nežádoucím účinkům, tak i účinná prevence kostních příhod při paliativní léčbě karcinomu prostaty zásadně ovlivní kvalitu posledních let života pacientů.

Odpovědi na otázky

1) Lze podávat denosumab i při léčbě radiem 223?

U této kombinace záleží na další podávané léčbě. Není vhodná kombinace denosumabu s radiem 223 při současném podávání abirateronu. Naopak při podávání enzalutamidu je kombinace radia 223 s denosumabem bezpečná.

2) Je třeba ukončit léčbu denosumabem po kostní příhodě, např. patologické fraktury?

Podle výsledků studií s různými solidními nádory je léčba denosumabem přínosem i po kostní příhodě. Při současném využití např. paliativní radioterapie pokračující podávání denosumabu oddálí vznik dalších kostních komplikací a pomůže zachovat stávající kvalitu života pacienta.

3) Musí urolog odeslat pacienta k léčbě kostní bolesti na onkologii?

Onkolog řeší především prevenci kostních komplikací. Pacient s metastatickým karcinomem prostaty navštěvuje jak urologa, tak onkologa. Kostní bolest lze řešit na kterémkoliv z těchto pracovišť, často ve spolupráci s centrem pro léčbu bolesti. Podle úhradové vyhlášky může urolog vykazovat léčbu kostní bolesti pojišťovně. Nemusí tedy takového pacienta odesílat na onkologii. Urolog může vykazovat i s.c. aplikaci denosumabu indikovanou onkologem.

4) Jak se léčí pacienti s kostními metastázami ve světě?

Jak se shodly obě uroonkoložky, urologická i onkologická doporučení se v Evropě, USA i České republice v tomto ohledu shodují. Na základě výsledků srovnávacích studií fáze III zahrnujících velké počty pacientů je denosumab doporučen v prevenci kostních komplikací u všech dospělých pacientů s kostními metastázami solidních tumorů.

5) Podáváte denosumab v prevenci osteoporózy u pacientů s dlouhodobou androgen deprivací terapií (ADT)?

V ČR není podávání denosumabu (60 mg 1x za 6 měsíců) v této indikaci hrazeno. Jak uvedla dr. Katolická, účastnila se studie, ve které byla denzitometricky hodnocena kostní denzita u 115 pacientů s ADT. Osteoporóza byla zjištěna jen u 1–2 % z nich. Častěji byla zaznamenána osteopenie, kterou lze řešit suplementací kalcia a vitamínu D.

6) Lze podávat denosumab při karcinomatóze kostní dřevě?

Vzhledem k tomu, že jde o preterminální stadium onemocnění, denosumab se již nepodává. Jedná se o pacienty s mnohočetným kostním postižením, trombocytopenií a anémií, u nichž je karcinomatóza kostní dřevě zjevná již z klinického obrazu, a není proto obvykle dále vyšetřována. Pacienti mají špatnou prognózu a výhled 2–3 měsíců života, bývají již většinou imobilní. V těchto případech s léčbou denosumabem nepokračujeme, protože již obvykle nepřinášejí zlepšení kvality života.

7) Není cena léčby denosumabem příliš vysoká?

Nikoliv. Denosumab je lék, který vede k zachování kvality života pacientů s kostními metastázami solidních nádorů a zvyšuje dostupnost moderní protinádorové léčby. Umožňuje pacientům v paliativní léčbě co nejlépe využít zbývajících časů.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová



Výroční konference
České urologické
společnosti ČLS JEP
20. – 22. října 2021

67.

Annual Meeting
of the Czech
Urological Society
October 20 - 22, 2021

Clarion Congress Hotel Olomouc



Astellas s Vámi ...včera, dnes i zítra...

Zajímavý zážitek v rámci virtuální konference ČUS 2020 přineslo satelitní sympozi-um společnosti Astellas Pharma, s. r. o., které shrnulo vývoj léčby symptomů dolních cest močových (LUTS) na podkladě benigní hyperplazie prostaty (BPH) za uplynulých 25 let. Grafické zpracování událostí odehrávajících se v období důležitých milníků nejen pro společnost Astellas, ale hlavně pro léčbu onemocnění LUTS, komentáře celé řady odborníků vybraných napříč celou republikou, to jsou atributy, které zaujaly řadu on-line účastníků sympozia. Věříme, že zaujmou i ty z Vás, kteří si udělají čas a satelitní sympoziium společnosti Astellas shlédnou třeba nyní. Sympoziium naleznete na stránkách České urologické společnosti v podsekcí Konference ČUS 2020, přímo na virtuálního stánku společnosti Astellas proklikem na logo Astellas u tohoto článku nebo na **www.booth.astellas-virtual.cz**. Zde kromě jiného doporučujeme shlédnout rozhovor doc. Jana Krhuta s primářem psychiatrického oddělení Fakultní nemocnice v Ostravě MUDr. Petrem Šilhánem, který poukazuje na dopady na psychiku a celkovou kvalitu života našich pacientů s neléčenými symptomy LUTS.



ROBOTICKÁ RADIKÁLNÍ PROSTATEKTOMIE KROK PO KROKU

V sekci věnované robotické radikální prostatektomii proběhla pod předsednictvím prof. MUDr. Marka Babjuka, CSc., (Urologická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha) a prof. MUDr. Vladimíra Študenta, Ph.D., (Urologická klinika LF UP a FN Olomouc) panelová diskuse týkající se techniky provedení robotické radikální prostatektomie. Cílem byla výměna názorů mezi jednotlivými operatéry, informace pro urology, kteří se na provádění tohoto výkonu připravují, ale i pro ty, kteří chtějí o robotické radikální prostatektomii pouze získat konkrétnější představu.

Panelisté:

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA, Urologické oddělení ÚVN, Praha
Prof. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D., Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D., Masarykův onkologický ústav, Oddělení klinické urologie, Brno, Nemocnice sv. Zdislavy, Mostiště

MUDr. Ondřej Kaplan, Chirurgické oddělení – urologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

MUDr. Zdeněk Staněk, Urologické oddělení Nemocnice České Budějovice

MUDr. Vladimír Študent ml., Ph.D., FEBU, Urologická klinika FN a LF UP Olomouc

Prim. MUDr. Miroslav Štursa, Urologické oddělení nemocnice AGEL, Nový Jičín

(Prim. MUDr. Jan Schraml z Urologické kliniky Ústí n. Labem připravil video, ale osobně se nemohl vzhledem k epidemiologické situaci zúčastnit)

Celá sekce byla založena na prezentaci krátkých videí demonstrujících konkrétní klíčové kroky v průběhu robotické radikální prostatektomie. Videá připravili jednotliví členové panelu, kteří svůj postup komentovali, a připravili tak základ k následující diskusi.

Na počátku byla krátce diskutována otázka přístupu včetně způsobu a lokalizace založení jednotlivých portů.

V prvním videu prezentoval MUDr. Staněk preparaci a přerušení hrdla močového měchýře. Následovalo další video s ukázkou preparace chámovodů a semenných váčků, respektive možností přístupu k Denonvilliersově fascii, který již rozhoduje o rozsahu následné excise. Záznamy z ústeckého pracoviště a z FN Motol okomentoval prof. Študent.

Další vstupy byly zaměřeny na radikalitu excise. MUDr. Štursa ve svém videozáznamu ukázal radikální postup u vysoce rizikového karcinomu, poté MUDr. Kaplan komentoval videozáznam nervy šetřící radikální prostatektomie. V další části diskuse prof. Babjuk otevřel kontroverzní otázku peroperační biopsie a ukázal jednu z možností jejího provedení.

MUDr. Belej následně pomocí dalšího videa popsal preparaci v oblasti apexu a způsob přerušování uretry.

Techniku uretrovezikální anastomózy popsal prof. Brodák.

MUDr. Študent ml. prezentoval záznam rekonstrukce pánevního dna s využitím jím popsané techniky.

Celou sekci uzavřela důležitá otázka indikace i provedení pánevní lymfadenektomie, což na videu demonstroval doc. Doležel.

Diskuse u jednotlivých snímků a videí se dotkla většiny podstatných aspektů robotické radikální prostatektomie. Zhlédnutí celého bloku přináší zájemcům ucelenou představu o optimálním provedení výkonu i možných alternativách jednotlivých kroků.

Celý blok lze shlédnout na webových stránkách konference ČUS:

www.cus2020.cz.



Během sekce Robotická radikální prostatektomie krok po kroku diskutovali (zleva): prim. M. Štursa, MUDr. O. Kaplan, prof. M. Babjuk, prof. V. Študent, prim. K. Belej a MUDr. Z. Staněk

NOVINKY V LÉČBĚ INFEKČÍ DOLNÍCH MOČOVÝCH CEST A OBSTRUKCE MOČOVÝCH CEST U BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY

Sympozium společnosti Herbacos Recordati bylo věnováno antibiotiku, které je nově k dispozici na českém trhu – pivmecillinamu. Toto baktericidní beta-laktamové antibiotikum představuje již řadu let v Evropě standard v empirické léčbě infekcí močových cest (IMC). Jak vysvětlila MUDr. Matoušková, je indikované u komunitních nekomplikovaných infekcí dolních močových cest, a to včetně gravidních žen. Oproti nitrofurantoinu je spojeno s nižším rizikem nežádoucích účinků, působí kromě infekcí vyvolaných *E. coli* i na nákazy *K. pneumoniae* a *Proteus mirabilis* a je účinné při kratším podávání 3–5 dnů 3x denně. Naopak fosfomycin je vzhledem k narůstající rezistenci v populaci třeba ponechat jako rezervní antibiotikum pro multirezistentní infekce vyvolané *E. coli*. Prof. Zachoval se věnoval novým poznatkům v patofyziologii obstrukce močových cest u pacientů s benigní hyperplazií prostaty (BHP). Ukázal, že zvýšení tlaku v močovém měchýři vede z důvodu sníženého prokrvení k výrazným strukturálním změnám stěny tohoto orgánu s funkčními následky. K těmto změnám dochází ještě před rozvojem symptomů dolních močových cest (LUTS) a s progresí stavu se změny stávají ireverzibilními. Jelikož byla dosud léčba BHP zahajována až u středně těžkých/těžkých LUTS, je v současné době přehodnocováno doporučení pro zahájení léčby BHP, protože běžně užívané přípravky by při včasném nasazení mohly podle nejnovějších poznatků ovlivnit patofyziologii onemocnění a zlepšit dlouhodobé výsledky terapie. Snížení intravezikálního tlaku a zlepšení cirkulace ve stěně močového měchýře prokázaly zejména α 1-blokátory. Nejúčinnějším α 1-blokátorem pro léčbu benigní prostatické obstrukce (BPO) je v současné době silodosin, který se vyznačuje nejvyšší uroselektivitou.

Pivmecillinam v léčbě infekcí močových cest dle současných doporučení

MUDr. Michaela Matoušková, Urocentrum a Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Diagnostika a racionální léčba infekcí močových cest

Urogenitální infekce tvoří 25 % všech onemocnění žen. Jde o 2 nejčastější infekční onemocnění něžného pohlaví. Uroinfekce jsou definovány jako přítomnost patogenních mikroorganismů v moči nebo močových cestách. V 95 % případů jde o ascendentní infekce. V průběhu života postihnou 40 % žen a mívají sklon k protrahovanému průběhu či recidivám. K těm dochází do 1 roku u 30 % nemocných. IMC mohou být u žen i u mužů asymptomatické. U symptomatických infekcí se projevuje různý stupeň mikčního dyskomfortu (stranurie, polakisurie, pocit nedovypřázdnění, inkontinence, hematurie, bolesti v podbřišku, výtok a svědění v introitu a celkové příznaky). K posouzení stupně obtíží, ale i účinnosti léčby slouží dotazník UTISA publikovaný již v roce 2005.¹ V diagnostice IMC je nutná bakteriologicky doložená přítomnost patogenu spolu s prokázanou leukocyturií. Jinak jsou antibiotika často podávána nesmyslně. Důsledkem toho může být nejen nárůst rezistence a selekce multirezistentních bakterií, ale i ovlivnění tkáně a slizničních povrchů pacienta či dopad na imunitní systém se snížením imunitní odpovědi. Před zahájením léčby IMC je proto nutné vyšetření moči. V preanalytické fázi je důležitý její správný odběr a v postanalytické fázi je třeba odlišit patogen od běžné flóry a kolonizujících nebo kontaminujících mikrobů.

Jak se shodují evropská, britská i americká doporučení, v léčbě IMC se po nezbytném odběru a mikrobiologickém vyšetření moči využívá empirická antimikrobiální léčba s ohledem na stav rezistence v dané oblasti. Důležitý je také pitný režim a preventivní opatření. V ČR dosahuje rezistence invazivních izolátů *E. coli* na flurochinolony téměř 25 % a rezistence *K. pneumoniae* na tato antibiotika činí dokonce necelých 50 %. Je tedy nevhodné zahajovat v ČR léčbu IMC těmito antibiotiky. V současné době narůstá také podíl multirezistentních bakterií na vzniku uroinfekcí, a to mnohdy i u zdravé nezátížené populace. Mezi nejvýznamnější multirezistentní mikroorganismy patří G-bakterie produkující různé typy širokospektrých b-laktamáz (ESBL). Nárůst prevalence souvisí s nadužíváním širokospektrých antibiotik a přemrštěnou hygienou. Rezistence narůstá i na kotrimoxazol. Často se pak i v případě lehčích infekcí nelze vyhnout parenterálně podávaným antibiotikům a hospitalizaci. V prevenci multirezistentních infekcí má zásadní význam hygiena rukou, vyhýbání se zbytečnému léčení asymptomatické bakteriurie a racionální přístup k léčbě IMC. U žen je v terapii nekomplikované komunitní IMC doporučen pivmecillinam (200–400 mg po 8 hodinách 3 dny), nitrofurantoin (100 mg po 6–8 hodinách nejméně 5 dnů), fosfomycin (3 g jednorázově, vhodné opakovat po 48 hod), případně (ale nikoli již jako 1.volba) kotrimoxazol (200 mg po 12 hodinách 3–5 dní, kontraindikován

ve 3. trimestru těhotenství) a jako alternativa cefadroxil (500 mg každých 12 hodin 3–5 dní), u mužů pivmecillinam (200–400 mg po 8 hodinách 5 dní), kotrimoxazol (960 mg po 12 hodinách 7 dní) nebo amoxicillin s kys. klavulanovou (1 g každých 8 hodin 5–7 dní).

Pivmecillinam v léčbě IMC

Pivmecillinam je baktericidní antibiotikum, jehož mechanismus účinku cílí na bakteriální stěnu. Na trhu je v Evropě od 70. let minulého století a nyní bude dostupný i v ČR. Je určen k empirické léčbě první volby komunitních IMC, ale i paratyfu a shigelózy. Podává se v dávce 200–400 mg 3x denně po dobu 3–5 dní. Je bezpečný i u gravidních žen a také minimálně ovlivňuje mikroflóru včetně orofaryngu, střev či kůže. Ve velké retrospektivní studii publikované v roce 2019, která hodnotila 37 917 případů IMC vyvolaných *E. coli*, bylo zahrnuto i 1624 infekcí bakteriemi produkujícími ESBL.² Výsledky ukázaly vyšší riziko selhání léčby v případech ESBL kmenů u všech antibiotik, ovšem vzhledem k nejnížší zjištěné rezistenci se v současné době jako nejvhodnější perorální léčba IMC vyvolaných *E. coli* jeví nitrofurantoin a pivmecillinam.^{2,3} Nevhodné jsou naopak fluorochinolony, které je třeba s opatrností podávat obzvláště u starších pacientů, pacientů s poruchou

funkce ledvin, při systémové léčbě kortikosteroidy nebo orgánové transplantaci, a to z důvodu vyšší pravděpodobnosti poškození šlach. V těhotenství je možné podávat pivmecillinam nebo fosfomycin bez omezení, nitrofurantoin je kontraindikován ve 3. trimestru. Při volbě terapie IMC je třeba zohlednit také fakt, že nitrofurantoin a fosfomycin na rozdíl od pivmecillinamu nepůsobí na infekce způsobené *Klebsiella pneumoniae* a *Porteus mirabilis*. Pivmecillinam je jako baktericidní antibiotikum možné podávat kratší dobu než bakteriostatický nitrofurantoin. U fosfomycinu je známá narůstající rezistence v populaci, proto je tento přípravek vhodné ponechat jako rezervní antibiotikum pro infekce vyvolané multirezistentní *E. coli*. ■

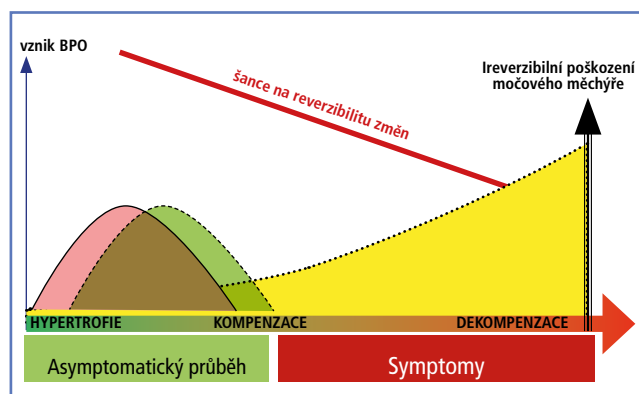
Farmakoterapeutické možnosti zlepšení obstrukce močových cest u pacientů s benigní hyperplazií prostaty

Prof. MUDr. Roman Zachoval, CSc., MBA, Urologická klinika 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Postupná progresse změn při BHP

V rámci přirozeného průběhu BHP dochází k postupné progresi postižení.⁴ Výsledky placebem kontrolovaných studií prokázaly, že u pacientů s benigní prostatickou obstrukcí (BPO) a příznaky dolních močových cest (LUTS) dochází k postupnému zhoršování symptomů, kvality života a průtoku moči. Ke klinické progresi dojde během 5 let u více než 30 % mužů. S časem navíc stoupá riziko akutní retence moči a nutnosti operačního řešení BHP.⁵

Klinická progresse je samozřejmě podložena patofyziologickou progresí, kdy BPO navozuje remodelaci stěny močového měchýře. Bylo prokázáno, že k patofyziologické progresi dochází již před rozvojem klinických příznaků. Hypertrofie prostaty je v době asymptomatického průběhu kompenzována, postupně ale dochází k dekompenzaci a rozvoji symptomů. Během celé progresse klesá šance na reverzibilitu poškození močového měchýře (obr. 1).



Obr. 1. Postupný rozvoj poškození stěn močového měchýře při BPO.

Patofyziologie remodelace stěny močového měchýře při BPO

Studie, která 10 let sledovala muže s neléčenou BPO, ukázala, že u nich dochází ke snížení kontraktility močového měchýře.⁶ Bylo prokázáno, že k remodelaci stěny močového měchýře významně přispívá vaskulární insuficience.⁷ Ta může být dána progredující aterosklerózou, ale také zvýšeným tlakem moči při BPO, který snižuje prokrvení stěny močového měchýře. Klíčovými faktory rozvoje strukturálních změn jsou tedy zvýšený intravezikální tlak a hypoxie tkáně močového měchýře.⁸ LUTS jsou vyvolány jak poruchou funkce, tak strukturálními změnami rozvíjejícími se od preklinických stadií. Dostupná farmakoterapie je dnes ale zahajována mnohem později. Podle současných doporučení pro léčbu BHP je vhodné používat alfa1-blokátory až u mužů se středně závažnými/závažnými LUTS. Podávání inhibitorů 5 α -reduktázy a kombinované léčby je doporučeno u těchto mužů při zvýšeném riziku progresse onemocnění (objem prostaty >40 ml).

Obstrukce močové trubice při BHP vede k hypertrofii svalových buněk. Hypertrofie svaloviny detruzoru ale neznamená jeho větší kontraktilitu. Z důvodu vzniku ultratěsného spojení mezi svalovými buňkami a šíření kontrakce především elektrickým propojením se rozvíjí hyperaktivita detruzoru. V hypertrofované svalovině dochází ke zvýšení obsahu kolagenu v extracelulární matrix a k depleci kalveol, která je příčinou snížené kontraktility detruzoru. K hypertrofii, hyperaktivitě a hypokontraktilitě detruzoru se přidávají degenerativní změny při stárnutí. Výsledkem je porucha struktury a funkce detruzoru.

Současná farmakoterapie by mohla při časném nasazení zabránit rozvoji ireverzibilních změn

Alfa1-blokátory i inhibitory 5 α -reduktázy prokazatelně snižují index obstrukce (BOOI) i tlak v detruzoru při maximálním proudě (PdetQmax), tedy tlak, který vede ke strukturálním změnám stěny močového měchýře.⁹ Větší účinek na snížení těchto parametrů byl pozorován u α 1-blokátorů, z nichž bylo největšího průměrného snížení BOOI dosaženo při léčbě silodosinem (obr. 2).⁹ Důvodem by mohla být jeho vysoká selektivita k α_{1A} -receptorům.¹⁰ Právě uroselektivita je předpokladem vysoké účinnosti a bezpečnosti toho-

to přípravku. Rovněž je doloženo, že α_1 -blokátory u mužů s LUTS zlepšují prokrvení stěny močového měchýře a působí tak proti chronické ischemii tkáně.¹¹ V současné době probíhá revize stávajících doporučení, která vychází z nových poznatků, naznačujících, že je terapeuticky možné předejít ireverzibilním změnám při včasné zahájení léčby.

Závěr

Neléčená BPO se progresivně zhoršuje a vede k ireverzibilním změnám stěny močového měchýře. Rozvoj těchto změn začíná v rámci patofyziologie poruchy ještě před její klinickou manifestací. Současná standardní farmakoterapie účinná v léčbě BPO/LUTS vede ke snížení intravezikálního tlaku a zlepšuje prokrvení stěny močového měchýře, což jsou patofyziologické změny, které mají na svědomí strukturální změny detruzoru. Aktuálně nejúčinnější α_1 -blokátor silodosin prokázal i nejsilnější účinky na tyto parametry.

Současná doporučení pro zahájení léčby BPO/LUTS, která je dnes podávána až u mužů se středně závažnými/závažnými příznaky, jsou nyní revidována z důvodu možného příznivého dopadu standardně užívané farmakoterapie na samotnou patofyziologii BPO již v počátcích rozvoje poruchy, a tím i na dlouhodobé výsledky léčby.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

	inhibitory 5 α -reduktázy	alfablokátory
průměrná změna BOOI	-10,55	-15,40
průměrná změna PdetQmax	-9,63 cmH ₂ O	-12,30 cmH ₂ O

alfablokátory	průměrná změna BOOI
alfuzosin	-15,14
doxazosin	-19,87
naftopidil	-17,40
silodosin	-26,04
tamsulosin	-14,59
terazosin	-9,19

Obr. 2. Alfa-1-blokátory a inhibitory 5 α -reduktázy u mužů s BPO/LUTS snižují BOOI a PdetQmax.⁹

BOOI – index obstrukce, BPO – benigní prostatická obstrukce, LUTS – příznaky dolních močových cest, PdetQmax – tlak v detruzoru při maximálním proudě

LITERATURA

- Clayson, D., Wild, D., Doll, H., Keating, K., Gondek, K. Validation of a patient-administered questionnaire to measure the severity and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in uncomplicated urinary tract infection (UTI): the UTI Symptom Assessment questionnaire. *BJU Int.* 2005 Aug; 96(3): 350–359.
- Jansåker, F., Boe, I. J. B., Thønnings, S., Hertz, F. B., Hansen, K. H., Frimodt-Møller, N., Knudsen, J. D. Pivmecillinam compared to other antimicrobials for community-acquired urinary tract infections with *Escherichia coli*, ESBL-producing or not - a retrospective cohort study. *Infect Drug Resist.* 2019 Jun 13; 12: 1691–1702.
- Dewar, S., Reed, L. C., Koerner, R. J. Emerging clinical role of pivmecillinam in the treatment of urinary tract infection in the context of multidrug-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Feb; 69(2): 303–308.
- Emberton, M., Andriole, G. L., de la Rosette, J., Djavan, B., Hoefner, K., Vela Navarrete, R., Nordling, J., Roehrborn, C., Schulman, C., Teillac, P., Tubaro, A., Nickel, J. C. Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men. *Urology.* 2003 Feb; 61(2): 267–273.
- Fitzpatrick, J. M. The natural history of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2006 Apr; 97 Suppl 2:3-6; discussion 21–2.
- Thomas, A. W., Cannon, A., Bartlett, E., Ellis-Jones, J., Abrams, P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow-up of untreated bladder outlet obstruction. *BJU Int.* 2005 Dec; 96(9): 1301–1306.
- Siroky, M. B. The aging bladder. *Rev Urol.* 2004; 6 Suppl 1(Suppl 1):S3-7.
- Fusco, F., Creta, M., De Nunzio, C., Iacovelli, V., Mangiapia, F., Li Marzi, V., Finazzi Agrò, E. Progressive bladder remodeling due to bladder outlet obstruction: a systematic review of morphological and molecular evidences in humans. *BMC Urol.* 2018 Mar 9; 18(1): 15.
- Fusco, F., Creta, M., De Nunzio, C., Gacci, M., Li Marzi, V., Finazzi Agrò, E. Alpha-1 adrenergic antagonists, 5-alpha reductase inhibitors, phosphodiesterase type 5 inhibitors, and phytotherapeutic compounds in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: A systematic review and meta-analysis of urodynamic studies. *Neurourol Urodyn.* 2018 Aug; 37(6): 1865–1874.
- Tatemichi, S., Kobayashi, K., Maezawa, A., Kobayashi, M., Yamazaki, Y., Shibata, N. [Alpha1-adrenoceptor subtype selectivity and organ specificity of silodosin (KMD-3213)]. *Yakugaku Zasshi.* 2006 Mar; 126 Spec no.: 209–216.
- Pinggera, G. M., Mitterberger, M., Pallwein, L., Schuster, A., Herwig, R., Frauscher, F., Bartsch, G., Strasser, H. alpha-Blockers improve chronic ischaemia of the lower urinary tract in patients with lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 2008 Feb; 101(3): 319–324.



Pro léčbu nekomplikovaných infekcí dolních močových cest vyvolaných patogeny citlivými na mecilinam¹

1. SPC Pivinorm 05.2020.

Zkrácený souhrn charakteristických vlastností

NÁZEV: Pivinorm® 200 mg potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Jedna tableta obsahuje pivmecillinami hydrochloridum 200 mg. **DRŽITEL:** Herbacos Recordati s.r.o., Štrossova 239, Pardubice, Česká republika. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Nekomplikované infekce dolních močových cest vyvolané patogeny citlivými na mecilinam. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Dospělí a dospívající: Obvyklá dávka je 200-400 mg 3× denně po dobu 3 dnů. Děti ve věku od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg: Dávka 20–40 mg/kg tělesné hmotnosti rozdělená do 3 až 4 dávek, maximální denní dávka 1200 mg. Způsob podání: Tablety se mají vždy užít ve vzpřímené poloze (vsedě nebo vestoje) a zapít alespoň polovinou sklenice vody. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku, hypersenzitivita na peniciliny nebo cefalosporiny. Jakékoli zdravotní potíže, které zhoršují průchodnost jícnu. Pacienti s dědičnými metabolickými poruchami. **UPOZORNĚNÍ:** Vzhledem k riziku deplece karnitinu je třeba pivmecillinam používat s opatrností u pacientů se známou karnitinovou deficiencí, nestabilním diabetem mellitem a abnormálně malým množstvím svalové hmoty. Je třeba se vyhnout dlouhodobé léčbě (delší než 3 týdny) nebo často opakované léčbě tímto lékem. Je třeba se rovněž vyhnout souběžné léčbě

valproátem nebo jinými léky uvolňujícími kyselinu pivalovou vzhledem k riziku zvýšené exkrece karnitinu. Pivinorm nesmějí užívat pacienti, kteří trpí porfyrií. **INTERAKCE:** Clearance methotrexátu z těla může být snížena při současném užívání penicilinů. Probenecid snižuje vylučování penicilinů a tím zvyšuje hladiny tohoto antibiotika v krvi. Riziko deficece karnitinu se může zvýšit u pacientů, kteří jsou léčeni pivmecillinamem a současně i valproátem. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Přípravek Pivinorm je možné užívat během těhotenství, pokud je to klinicky nutné. Užití pivmecillinamu krátce před porodem může způsobit falešně pozitivní výsledek testu isovalerické acidemie při novorozeneckém screeningu. Pivinorm lze užívat během kojení. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Časté: Vulvovaginální mykotická infekce, průjem, nauzea. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** 17. 1. 2018. **DATUM REVIZE TEXTU:** 8. 5. 2020. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 15/627/16-C.

Lék k vnitřnímu užití.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku, které naleznete na webových stránkách <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0243162&tab=texts>.



RECORDATI

www.recordati.cz

Datum výroby materiálu: září 2020
Kód materiálu CZ-PIV-2020-03 inzerce

Tento materiál je určený pro odbornou veřejnost
a interní účely společnosti.

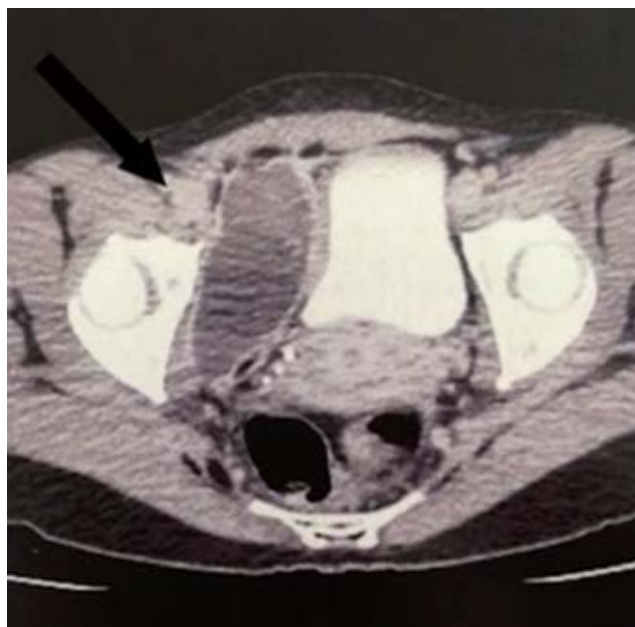
FUNKČNÍ UROLOGIE

Sekce funkční urologie na kongresu ČUS 2020 byla věnována managementu komplikací chirurgické léčby ženské stresové inkontinence heterologními slingy z pohledu zkušeností urologické kliniky v britském Bristolu (Southmead Hospital Bristol, NHS Trust). Prezentoval je MUDr. Antonín Prouza, který je na tomto pracovišti na dlouhodobé stáži. Dalším tématem této sekce byla chirurgická léčba mužské inkontinence, ke které se v panelové diskusi pod vedením doc. MUDr. Jana Krhuta, Ph.D., (Urologická klinika LF OU a FN Ostrava) vyjadřovali prof. MUDr. Tomáš Hanuš, DrSc., (Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha), prof. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., MBA, (Urologická klinika 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice Praha), MUDr. Eva Burešová, Ph.D., (Urologická klinika LF UP a FN Olomouc) a MUDr. Miroslav Krhovský (Urologické oddělení Nemocnice Kyjov).

Komplikace chirurgické léčby ženské stresové inkontinence heterologními slingy a jejich řešení

Jak předeslal MUDr. Prouza, ženy, které trpí dlouhodobými komplikacemi po implantaci syntetických slingů, zformovaly ve Velké Británii skupinu s velkou aktivitou na sociálních sítích i v médiích. Tato skupina vystupuje velmi ofenzivně a konfliktně a slovně napadá lékaře, kteří operace pro inkontinenci touto technikou u žen provádějí. Pacientky si stěžují obecně na bolesti pánve, dolních končetin, dyspareunii či potíže s močením, ale uvádějí i další obtíže, jako je chronická únava nebo rozvoj autoimunitního onemocnění, které dávají do souvislosti s provedeným urologickým zákrokem. Je proto třeba věnovat aktivní pozornost prevenci a řešení dlouhodobých komplikací uvedených operací. V první řadě je třeba pacientky dostatečně informovat. Britská asociace urologických chirurgů vypracovala 10stránkový informační leták, který definuje a rozebírá všechny aspekty implantace syntetických slingů v léčbě stresové močové inkontinence včetně rizik spojených s výkonem a jejich četností. Tento materiál velmi usnadňuje komunikaci s pacientkami a dokládá, že informovanost žen může předcházet mnohým nedorozuměním. Z analýzy výskytu komplikací po uvedeném výkonu vyplývá, že po implantaci transobturatorních pásek je nejčastější stížností patientek chronická bolest, zatímco u retropubických pásek se objevuje spíše krvácení a obstrukce dolních močových cest. Ke krvácení po implantaci syntetických slingů dochází většinou při použití retropubických pásek. V naprosté většině případů je řešení této komplikace konzervativní (tamponáda pochvy). Nedávná práce ukázala, že pouze u 1 pacientky z 1000 je potřebná transfúze. Velmi vzácně se objevují velké hematomy vyžadující chirurgickou drenáž či spolupráci s cévním chirurgem nebo intervenčním radiologem při poranění velkých cév. Obávanou komplikací u začínajících operatérů je poranění močového traktu. K poranění močového měchýře dochází zejména při implantaci retropubické pásky. Jedná se o perforaci nebo poranění laterálních stěn trokarem nebo o poranění báze měchýře při vaginální disekci. V případě této komplikace není nutné operaci přerušit. Řešením je peroperační repozice zavaděče, úprava polohy slingu a katetrizace močového měchýře. Při takovémto postupu dochází ke kompletnímu zhojení. Při použití transobturatorní pásky dochází častěji k poranění močové trubice. V tomto případě je nutné operaci okamžitě přerušit, provést ihned suturu defektu a z důvodu rizika následného vzniku uretrovaginální píštěle zavést dlouhodobou (7–14 dnů) katetrizaci močového měchýře. Inzerce syntetického slingu je zde kontraindikována. U části patientek se může rozvinout urgentní syndrom de novo. V těchto případech je nutné nejprve vyloučit, případně odpovídajícím způsobem léčit erozi slingu, hematom, subvezikální obstrukci a infekci močových cest. Jinak je na místě léčba podle doporučení pro terapii hyperaktivního měchýře.

Subvezikální obstrukce jako následek implantace slingu s sebou nese riziko evakuačních obtíží. Podle studie TOMUS, zahrnující 597 patientek, mělo evakuační obtíže 1. den po výkonu 20 %, 2. týden po výkonu 6 % a 6. týden po vý-



Obr. 1. Postupný rozvoj poškození stěn močového měchýře při BPO (benigní prostatické obstrukci).

konu 2 % žen. Ve většině případů jde pouze o přechodnou dysfunkci mikce, která spontánně odezní do 2–4 týdnů. Řešení obstrukce dolních cest močových zahrnuje přechodnou katetrizaci močového měchýře, popř. čistou intermitentní katetrizaci. Někdy je třeba přistoupit k uvolnění slingu, které je nutné provést časně (do 2 týdnů po operaci). Zákrok je možný i v lokální anestézii a spočívá v tahu za pásku, který vede k jejímu posunu o cca 0,5 cm. Postup má 90% úspěšnost téměř bez výskytu recidiv inkontinence. V závažnějších případech se provádí incize slingu, kterou je nutné provést do 3 měsíců od operace, jinak dochází ke zjizvení. I zde je úspěšnost 90 %. Dalšími možnostmi řešení jsou parciální excize slingu, jeho úplné odstranění nebo uretrolýza. Nikdy neprovádíme dilataci uretry!

Z dlouhodobých komplikací se setkáváme s erozí pásky. Eroze do močové trubice je velmi vzácná. Často jde o následek neadekvátního napětí pásky při implantaci v kombinaci s rizikovými faktory (hypoestrogenismus, radioterapie v anamnéze). Řešením je chirurgické odstranění pásky (parciální či kompletní) s možností využití Martiova laloku. Pokud dojde k erozi do pochvy, připadá u infikovaných či rozsáhlých případů v úvahu některá z variant chirurgického odstranění pásky, u velmi malých extruzí (0,5–1 cm) je možné se pokusit o konzervativní řešení (topický estrogen, antibiotika, sexuální abstinence s kontrolou za 3 měsíce).

Pozvánka

Funkční Urologie

Novinky 2021

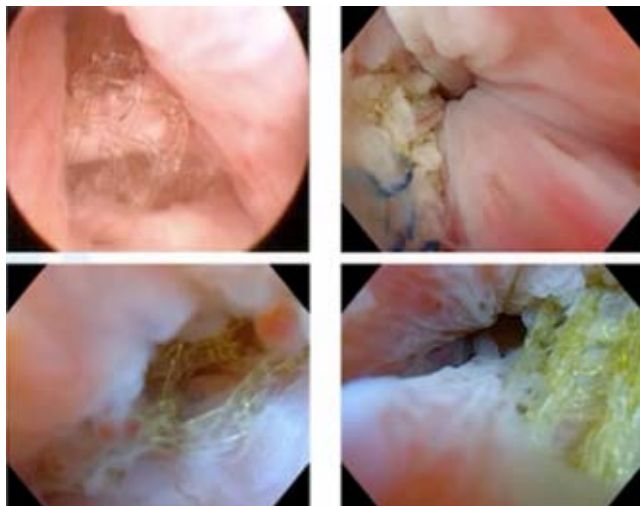
Orea Hotel Pyramida, Praha
3.–4. června 2021

Odborná garance:

prof. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D.



Konference Sekce pro urodynamiku, neuroulogii
a urogynékolonii České urologické společnosti ČLS JEP



Obr. 1. Velký hematoma jako komplikace implantace syntetického slingu v léčbě ženské stresové močové inkontinence vyžadující chirurgickou drenáž.

V diskusi MUDr. Krhovského zajímalo, kdy na bristolské klinice indikují úplné odstranění slingu s oboustrannou disekcí třísel a jaký je na tomto pracovišti poměr mezi parciálním a radikálním odstraněním pásky. Jak odpověděl MUDr. Prouza, za posledních 10 let má tým prof. Hashima v databázi okolo 180 případů odstranění slingu. Tento zákrok se provádí většinou na žádost pacientky, ovšem po posouzení stavu multidisciplinárním týmem, který kromě urologa a chirurga zahrnuje také psychologa, fyzioterapeuta a specialistu na léčbu bolesti. Ve většině případů jde o úplné odstranění slingu s oboustrannou disekcí třísel, nejčastěji z indikace chronické pánevní bolesti.

Chirurgická léčba mužské inkontinence

Po selhání konzervativní terapie jsou k léčbě mužské inkontinence k dispozici chirurgické přístupy – implantace slingu indikovaná k léčbě mírné až středně závažné inkontinence a arteficiální uretrální sfinktery (AUS) používané u středně závažné a závažné inkontinence. Další možnosti jsou bulking agents.¹ I přes heterogenitu populací v zařazených studiích ukázala metaanalýza prací věnovaných těmto terapeutickým postupům, že slingy a AUS zmírňují inkontinenci a zlepšují kvalitu života pacientů.² Vzhledem k tomu, že mezinárodní doporučení neuvádějí mnoho informací k této problematice, vznikl v roce 2015 konsenzus o indikacích, operační technice, pooperačním sledování a následném řešení případných komplikací AUS.³ Mnohá z těchto konsenzuálních doporučení lze aplikovat i na pacienty léčené pomocí suburetrálních pásek.

Doc. Krhut položil panelu expertů otázku, jaká vyšetření provádějí před tímto výkonem. Prof. Hanuš reagoval, že provádějí kompletní urologické vyšetření zahrnující anamnézu, dotazníky pro hodnocení inkontinence, test vážení vložek, rozbor moči, uretrocystografii, urodynamické vyšetření a endoskopii. Všichni panelisté se pak vyjadřovali k dotazu doc. Krhuta, zda provádějí urodynamické vyšetření u všech pacientů. Prof. Zachoval uvedl, že u pacientů po radioterapii provádějí plnicí cystometrii z důvodu posouzení kapacity močového měchýře a chování měchýře během plnění. MUDr. Burešová řekla, že na jejím pracovišti provádějí urodynamické vyšetření u všech pacientů po radioterapii. U lehké stresové inkontinence není toto vyšetření nutné. Ani na pracovišti MUDr. Krhovského

neprovádějí toto vyšetření u všech pacientů s inkontinencí. Jak podotkl doc. Krhut, dle zmíněného konsenzu je urodynamické vyšetření doporučeno jen u pacientů s rizikovými faktory, které mohou ovlivnit výsledek léčby. MUDr. Prouza kolegům sdělil, že na bristolské klinice provádějí urodynamické vyšetření včetně profilometrie u všech pacientů před chirurgickou léčbou stresové inkontinence. Další otázkou v diskusi bylo, jak definovat pacienta se stresovou inkontinencí, u kterého není chirurgické řešení indikováno. Prof. Zachoval zmínil pacienty se svrásťtělým močovým měchýřem po radioterapii, pacienty s refrakterní strikturou uretry a poukázal na význam posouzení manuální zručnosti pacienta a jeho mentální výkonnosti. MUDr. Burešová připomněla nutnost informovat pacienta o realistických cílech, které může od implantace slingu/AUS očekávat. Z toho vyplynula otázka, co urologové považují za úspěch této operace. Jak zdůraznil prof. Zachoval, je třeba pacienta informovat, že úspěšnost tohoto chirurgického řešení je 70–80 % z hlediska testu vážení vložek a že mnoho pacientů i po zákroku používá 1 bezpečnostní vložku.

Doc. Krhut se dále kolegů zeptal, za jak dlouho po předchozím výkonu (nejčastěji prostatektomii) chirurgickou terapii inkontinence indikují. MUDr. Krhovský uvedl, že nejméně po půl roce, případně ještě později. Pacient by měl být důsledně edukován a také poučen o příznivém vlivu cvičení svalů pánevního dna. Další otázka se týkala pacientů s rizikem biochemické progresse nebo již s recidivou karcinomu prostaty. Prof. Zachoval řekl, že implantace pásek není kontraindikací další protinádorové léčby. Zákrok by však měl být proveden vždy v adekvátním intervalu po ukončení předchozí terapie karcinomu prostaty. Doc. Krhut souhlasil, že pacienty s recidivou této malignity nelze odsoudit k doživotní inkontinenci. Je potřeba hledat aktivní řešení ve spolupráci s onkology. S prof. Hanušem se shodli v tom, že pacienty je třeba informovat o zvýšeném riziku neúspěchu zákroku po radioterapii.

Poslední otázka byla věnována budoucnosti chirurgické léčby mužské inkontinence. Prof. Hanuš se domnívá, že medicína se bude spoléhat spíše na postupy ověřené u velkých souborů s dlouhodobým sledováním. MUDr. Burešová vidí možnost zlepšení do budoucna především v prevenci, tedy ve zdokonalení operačních technik. Podle prof. Zachovaly má budoucnost zlepšování biomedicínských materiálů a implantátů.

V závěru sekce upozornili panelisté na nejzajímavější elektronické poster prezentované na konferenci. Prof. Zachoval zmínil práci nazvanou Sakrální neuromodulace v léčbě dysfunkcí dolních močových cest – první zkušenosti od kolektivu autorů z Urologické kliniky LF OU a FN Ostrava. Ukazuje, že v ČR existuje nová metoda, pomocí které je možné léčit řadu dysfunkcí dolních močových cest. MUDr. Krhovský upozornil na práci urologů z Hradce Králové věnovanou píštělím urologických orgánů u žen. V retrospektivním designu popsali diagnózy spojené se vznikem píštěle a jejich chirurgické řešení u 62 patientek. MUDr. Burešová vyzdvihla experimentální práci autorů z Thomayerovy nemocnice v Praze, kteří detekovali mikroorganismy v moči mužů pomocí sekvenování bakteriální DNA. Práce je zajímavá v souvislosti s objeováním rolí mikrobioty v patogenezi příznaků a onemocnění dolních cest močových. Prof. Hanuš doporučil přečíst si abstrakt práce urologů z Olomouce, kteří popisují 10leté zkušenosti s implantací adjustabilní pásky ATOMS u 30 mužů se stresovou inkontinencí.

Na závěr pozval prof. Zachoval účastníky online konference na odložený workshop Sekce pro urodynamiku, neurourologii a urogynekologii ČUS, který se bude konat 3.–4. 6. 2021 v Orea hotelu Pyramida v Praze pod názvem Funkční urologie – novinky 2021.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Lucas, M. G., Bosch, R. J., Burkhard, F. C., Cruz, F., Madden, T. B., Nambiar, A. K., Neisius, A., de Ridder, D. J., Tubaro, A., Turner, W. H., Pickard, R. S.; European Association of Urology. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol.* 2012 Dec; 62(6):1118–1129.
- Chen, Y. C., Lin, P. H., Jou, Y. Y., Lin, V. C. Surgical treatment for urinary incontinence after prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2017 May 3;12(5): e0130867.
- Biardeau, X., Aharony, S.; AUS Consensus Group, Campeau, L., Corcos, J., Artificial Urinary Sphincter: Report of the 2015 Consensus Conference. *Neurourol Urodyn.* 2016 Apr; 35 Suppl 2:S8–S24.

NOVÝ SLIBNÝ VÝVOJ V TERAPII KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

Tradiční součástí konference ČUS je přednáška Evropské urologické asociace (EAU). V rámci online ročníku 2020 byl tento úkol svěřen prof. Dr. med. Dr. h.c. Arnulfu Stenzlovi z urologického oddělení univerzity v Tuebingenu v Německu. Svoji přednášku věnoval pokroku v léčbě karcinomu močového měchýře. Zaměřil se nové poznatky v oblasti zobrazovacích metod, resekce karcinomu močového měchýře neinvazivní svalovinu detrusoru (NMIBC), volby systémové terapie u pokročilého nádoru a přínosu metastazektomie u oligometastatického onemocnění. Jak uvedl, obecně jsou současnými aspekty, které ovlivňují péči o pacienty s karcinomem močového měchýře, stárnutí populace, vliv vnějšího prostředí (nejen vzplanutí infekce COVID-19), kvalita primární diagnostiky a terapie, ekonomické otázky a interdisciplinární přístup.

Zobrazovací metody

Prof. Stenzl připomněl význam VI-RADS skóre v diagnostice karcinomu močového měchýře. Toto 5bodové skóre se určí pomocí zobrazení magnetickou rezonancí (MR) s využitím T2 váženého zobrazení (T2W), difúzního váženého zobrazení (DWI) a dynamického kontrastního zobrazení (DCE) a ukazuje pravděpodobnost invaze nádoru do svaloviny.¹ Představuje novou možnost optimalizace stagingu nádoru před provedením transuretrální resekce tumoru močového měchýře (TURBT).

Pro zobrazení metastáz karcinomu močového měchýře lze využít ¹⁸FDG PET CT. Tato zobrazovací metoda ovšem nezobrazí tumor v močových cestách, který je zde maskován vylučováním fludeoxyglukózy (FDG) močí. Retrospektivní studie ukázala, že pacienti s negativním nálezem na ¹⁸FDG PET CT mají delší celkové přežití (OS), tumor-specifické přežití (CCS) a přežití bez onemocnění (DFS).² Výsledky tohoto vyšetření pomáhají při určení prognózy pacienta a mohou ovlivnit management jeho léčby.

Karcinom močového měchýře neinvazivní svalovinu detrusoru (NMIBC)

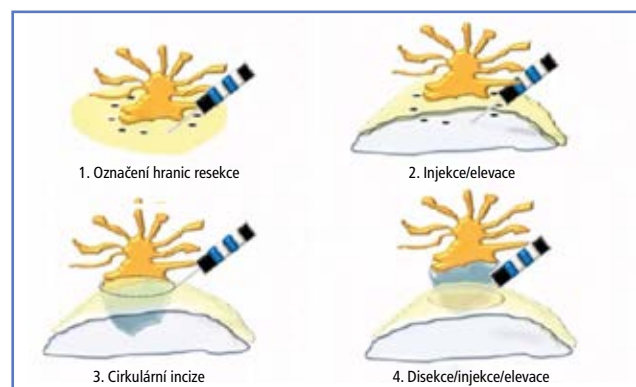
V Evropě je každý rok nově diagnostikováno zhruba 180 000 případů NMIBC. Počet provedených TURBT ale v Evropě dosahuje 300 000 za rok. Znamená to, že u každého pacienta s NMIBC je tento zákrok proveden vícekrát. Statistické údaje ukazují, že pouze 1/3 TURBT je provedena u primárního tumoru. Ve zbývajících případech se jedná o recidivu. To naznačuje potřebu zlepšit kvalitu prováděné TURBT.

Nedávno provedená studie zjistila výskyt reziduálního tumoru při opakované TURBT ve 33 %.³ Jak prokázal tým prof. Stenzla, snížení výskytu recidiv po TURBT lze dosáhnout pomocí fluorescenční cystoskopie s intravezikální instilací kyseliny 5-aminolevulové (PDD). Při porovnání této metody s TURBT s bílým světlem bylo zjištěno 16% snížení výskytu recidiv během 9 měsíců. Nejméně 1 další ložisko karcinomu in situ (CIS) bylo nalezeno u 46 % pacientů po TURBT s bílým světlem, ale jen u 32 % pacientů s PDD.⁴

V prospektivním americkém registru zahrnujícím 641 pacientů s cystoskopií s modrým světlem byla prokázána vysoká senzitivita této metody při diagnostice karcinomu močového měchýře (91 %) v porovnání se 76 % při použití bílého světla.⁵ Nejvyšší senzitivita byla zjištěna u kombinace bílého a modrého světla (98,5 %).⁵ Přepnutí z bílého světla na modré umožňuje identifikovat celý karcinom in situ a provést úplnou resekci, což snižuje

riziko recidiv při následné cystoskopii. Velmi recentní randomizovaná studie HYBRIDBLUE, na které prof. Stenzl spolupracoval, porovnávala transuretrální en bloc submukózní hydrodisekci NMIBC s konvenční resekci. Pro kompletní odstranění tumoru je kromě šířky resekce důležitá také její hloubka. Zákrok se provádí tak, že operátor nejprve označí hranice resekce na ploše stěny močového měchýře, následně injekčně vpraví na spodinu tumoru vodu, čímž dojde k vyvýšení tkáně postižené nádorem. Poté je provedena cirkulární incize a disekce tkáně en bloc (obr. 1). Výsledky histologického vyšetření disekované tkáně ukázaly, že při použití PDD a en bloc disekce je patolog schopný v 75 % případů přesně určit pozitivitu/negativitu chirurgických okrajů v porovnání s 18,7 % případů při použití PDD a konvenční TURBT.⁶

V současné době jsou ve vývoji další nástroje pro parciální endoluminální cystektomii, které vycházejí z nástrojů používaných v dermatologii nebo gastroenterologii.



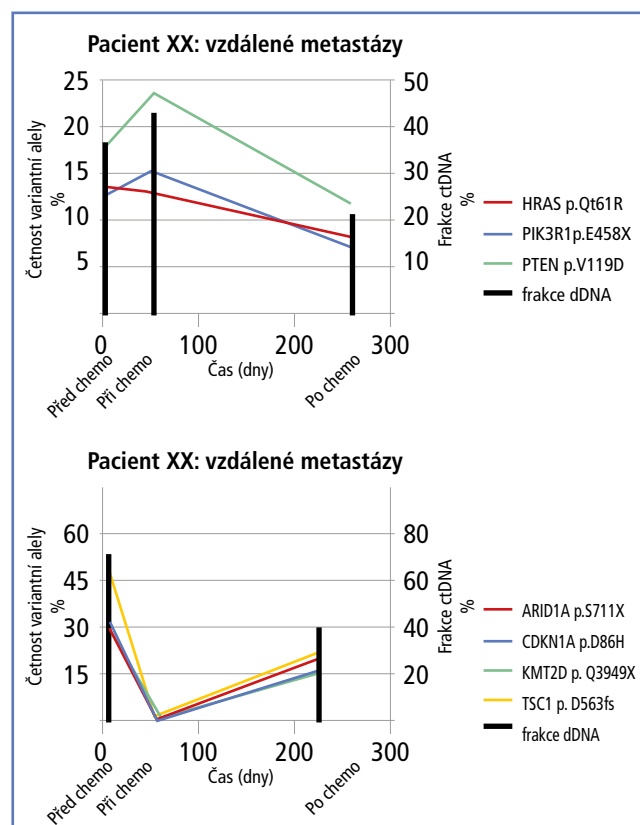
Obr. 1. Transuretrální en bloc submukózní hydrodisekce NMIBC.

Pokročilý karcinom močového měchýře

U pokročilých nádorů je v současné době největším problémem posoudit jejich agresivitu a rozhodnout o potřebě systémové terapie a o jejím výběru. Kromě chemoterapie je v této indikaci v posledních letech k dispozici i imunoterapie. Podle výsledků prezentovaných na kongresu EAU 2020 v Amsterdamu se zdá, že pomocí imunoprofilování a stanovení molekuly

lárního subtypu nádoru bude možné určit, pro které pacienty bude imunoterapie přínosem. Profilování transkriptomu ukázalo, že nádory s větší infiltrací imunitními buňkami vykazují příznivou klinickou odpověď na neoadjuvantní léčbu pembrolizumabem, a nikoliv na chemoterapii na bázi platiny. Nutné jsou samozřejmě další studie, které by pomohly vybrat pacienty, u nichž bude přínosem terapie check point inhibitory. Jde ale o první krok směrem k využití molekulárních subtypů a imunitních signatur pro volbu terapie pokročilého karcinomu močového měchýře.

Nedávná práce věnovaná využití tekuté biopsie u karcinomu močového měchýře ukázala, že detekce cirkulující nádorové DNA a její porovnání před léčbou a během léčby pomůže zjistit, jak pacient odpovídá na podávanou terapii (obr. 2).⁷



Obr. 2. Příklady pacientů s metastazujícím karcinomem močového měchýře s vyšetřením cirkulující DNA tumoru (ctDNA) před chemoterapií, při chemoterapii a po chemoterapii.⁷

Systémová terapie

Vedle mnoho desetiletí používané chemoterapie na bázi platiny máme několik posledních let v léčbě metastatického/lokálně pokročilého karcinomu prostaty k dispozici také check point inhibitory. Tyto přípravky jsou dnes používány ve všech stupních protinádorové léčby počínaje NMIBC přes neoadjuvantní léčbu, adjuvantní léčbu, terapii 1. linie, udržovací léčbu po terapii 2. linie. K řadě dosavadních studií s imunoterapií v léčbě karcinomu močového měchýře stále přibývají další.

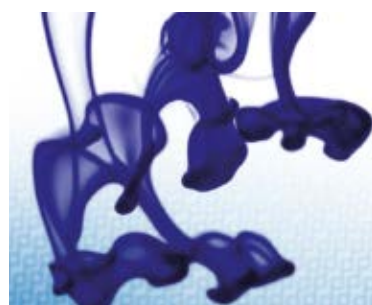
V loňském roce byla na kongresu ESMO prezentována studie IMvigor130,⁸ podle níž by mohla mít imunoterapie atezolizumabem u pacientů s expresí PD-L1 na tumor infiltrujících nádorových buňkách (D-L1 IC 2/3) větší přínos než chemoterapie z hlediska OS. To poukazuje na potřebu poskytnout patologovi kvalitní vzorek tkáně pro stanovení exprese PD-L1.

Studie Keynote045 ukázala přínos pembrolizumabu v porovnání s chemoterapií ve 2. linii léčby karcinomu močového měchýře u celkové populace nezávisle na expresi PD-L1. Přínos imunoterapie byl pozorován i u populace s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10 .⁹

Výsledky studie JAVELIN¹⁰ prezentované na kongresu ASCO 2020 ukázaly významný přínos udržovací léčby avelumabem + BSC (nejlepší podpůrná péče) v porovnání se samotnou BSC u pacientů s pokročilým karcinomem močového měchýře s expresí PD-L1 po předchozí dobré odpovědi na chemoterapii na bázi platiny. Po 18 měsících léčby bylo naživu 70 % pacientů s imunoterapií v porovnání se 48 % pacientů se samotnou BSC.

Prof. Stenzl ve své přednášce upozornil také na slibný koncept **konjugátu protilátky s cytotoxickou látkou**. Protilátka je navázána na malou molekulu protinádorového léku, který navozuje zastavení buněčného cyklu nádorových buněk a jejich apoptózu. Studie EV-103¹¹ přinesla údaje o dlouhodobém PFS a OS pacientů s metastatickým nebo lokálně pokročilým karcinomem močového měchýře při podávání enfortumab vedotinu s pembrolizumabem. Dalším zkoušeným konjugátem je sacituzumab go-vitecan.

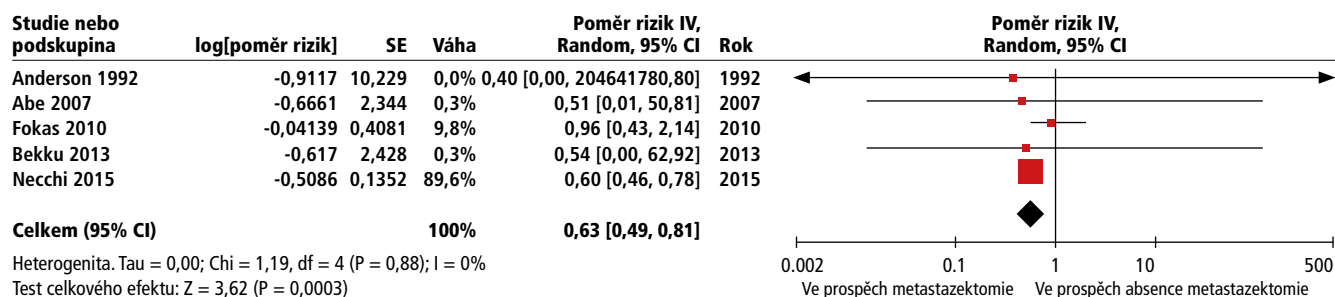
Závěry systematického přehledu a metaanalýzy studií, které hodnotily přínos metastazektomie u pacientů s karcinomem močového měchýře, dokládají celkový přínos tohoto postupu (obr. 3).¹² I když nebyl přínos zjištěn u každé lokalizace metastáz a u každého pacienta, měly by tyto důkazy vést urology k diskusi s onkology, zde u vybraných jedinců metastazektomii nezkombinovat se systémovou léčbou.



BC CARE
by medac



www.bc-care.com



Obr. 3. Výsledky metanalýzy 5 studií přínosu metastazektomie u pacientů s karcinomem močového měchýře.¹²

Souhrn

Podle posledních poznatků může kvalitu primární diagnostiky karcinomu močového měchýře zvýšit interdisciplinární přístup s využitím zobrazovacích metod, jako je MR pro výpočet skóre VI-RADS nebo FDG PET CT pro detekci vzdálených metastáz nádoru. Snížení recidiv NMIBC po TURBT lze dosáhnout při použití cystoskopie s modrým světlem, fotodynamické diagnostiky anebo *en bloc* resekce. Nový vývoj v léčbě metastatického/lokálně pokročilého karcinomu močového měchýře slibuje využití imunoprofilování pro identifikaci pacientů, u nichž bude přínosem imunoterapie, dále nové přípravky vycházející z konceptu konjugátu protilátek s cytotoxickou látkou a také metastazektomie jako možný doplněk systémové léčby u pacientů s oligometastatickým postižením.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Panebianco, V., Narumi, Y., Altun, E., Bochner, B. H., Efsthathiou, J. A., Hafeez, S., Huddart, R., Kennish, S., Lerner, S., Montironi, R., Muglia, V. F., Salomon, G., Thomas, S., Vargas, H. A., Witjes, J. A., Takeuchi, M., Barentsz, J., Catto, J. W. F. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol.* 2018 Sep; 74(3): 294–306.
2. Zattoni, F., Incerti, E., Dal Moro, F., Moschini, M., Castellucci, P., Panareo, S., Picchio, M., Fallanca, F., Briganti, A., Gallina, A., Fanti, S., Schiavina, R., Brunocilla, E., Rambaldi, I., Lowe, V., Karnes, J. R., Evangelista, L. 18F-FDG PET/CT and Urothelial Carcinoma: Impact on Management and Prognosis-A Multicenter Retrospective Study. *Cancers (Basel).* 2019 May 20; 11(5): 700.
3. Mariappan, P., Johnston, A., Padovani, L., Clark, E., Trail, M., Hamid, S., Hollins, G., Simpson, H., Thomas, B. G., Hasan, R., Bhatt, J., Ahmad, I., Nandwani, G. M., Mitchell, I. D. C., Hendry, D.; for members of the Scottish Bladder Cancer QPI Research Collaborative. Enhanced Quality and Effectiveness of Transurethral Resection of Bladder Tumour in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicentre Real-world Experience from Scotland's Quality Performance Indicators Programme. *Eur Urol.* 2020 Oct; 78(4): 520–530.
4. Stenzl, A., Burger, M., Fradet, Y., Mynderse, L. A., Soloway, M. S., Witjes, J. A., Kriegmair, M., Karl, A., Shen, Y., Grossman, H. B. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2010 Nov; 184(5): 1907–1913.
5. Daneshmand, S., Bazargani, S. T., Bivalacqua, T. J., Holzbeierlein, J. M., Willard, B., Taylor, J. M., Liao, J. C., Pohar, K., Tierney, J., Konety, B.; Blue Light Cystoscopy with Cysview Registry Group. Blue light cystoscopy for the diagnosis of bladder cancer: Results from the US prospective multicenter registry. *Urol Oncol.* 2018 Aug; 36(8): 361.e1–361.e6.
6. Gakis, G., Karl, A., Bertz, S., Burger, M., Fritsche, H. M., Hartmann, A., Jokisch, F., Kempkensteffen, C., Miller, K., Mundhenk, J., Schneevoigt, B. S., Schubert, T., Schwentner, C., Wullich, B., Stenzl, A. Transurethral en bloc submucosal hydrodissection vs conventional resection for resection of non-muscle-invasive bladder cancer (HYBRIDBLUE): a randomised, multicentre trial. *BJU Int.* 2020 Oct; 126(4): 509–519.
7. Vandekerkhove, G., Todenhöfer, T., Annala, M., Struss, W. J., Wong, A., Beja, K., Ritch, E., Brahmabhatt, S., Volik, S. V., Hennenlotter, J., Nykter, M., Chi, K. N., North, S., Stenzl, A., Collins, C. C., Eigl, B. J., Black, P. C., Wyatt, A. W. Circulating Tumor DNA Reveals Clinically Actionable Somatic Genome of Metastatic Bladder Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017 Nov 1; 23(21): 6487–6497.
8. Grande, E., Galsky, M., Arranz-Ariza, J. A., et al. IMvigor130: efficacy and safety from a Phase 3 study of atezolizumab (atezo) as monotherapy or combined with platinum-based chemotherapy (PBC) vs placebo + PBC in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v851–v934.
9. Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D. J., Fradet, Y., Lee, J. L., Fong, L., Vogelzang, N. J., Climent, M. A., Petrylak, D. P., Choueiri, T. K., Necchi, A., Gerritsen, W., Gurney, H., Quinn, D. I., Culine, S., Sternberg, C. N., Mai, Y., Poehlein, C. H., Perini, R. F., Bajorin, D. F.; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017 Mar 16; 376(11): 1015–1026.
10. Powles, T., Park, S. H., Eric Voog, E., et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2020; 38, 18_suppl. Abstrakt LBA1.
11. Rosenberg, J., Sridhar, S. S., Zhang, J., Smith, D., Ruether, D., Flaig, T. W., Baranda, J., Lang, J., Plimack, E. R., Sangha, R., Heath, E. I., Merchan, J., Quinn, D. I., Srinivas, S., Milowsky, M., Wu, C., Gartner, E. M., Zuo, P., Melhem-Bertrandt, A., Petrylak, D. P. EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020 Apr 1; 38(10): 1041–1049.
12. Patel, V., Collazo Lorduy, A., Stern, A., Fahmy, O., Pinotti, R., Galsky, M. D., Gakis, G. Survival after Metastasectomy for Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Bladder Cancer.* 2017 Apr 27; 3(2): 121–132.

PROGRESIVNÍ VYŠETŘOVACÍ METODY U KARCINOMU PROSTATY

V odborné sekci věnované diagnostice karcinomu prostaty provedl doc. MUDr. Štěpán Veselý, Ph.D., (Urologická klinika FN Motol) účastníky online konference České urologické společnosti 2020 prezentacemi výsledků, kterých dosáhli čeští lékaři v oblasti inovativních vyšetřovacích metod.

Transperineální biopsie prostaty

Transrektální biopsie prostaty je vyšetřovací metoda, která může být provázena infekčními komplikacemi. Využívá se proto při ní antibiotická profylaxe. Lékaři z VFN v Praze ve své studii zjistili u 10 % kmenů *E. coli* ze stěru z rektu provedeném před biopsií prostaty rezistenci na běžně podávaná antibiotika – ciprofloxacin a kotrimoxazol. Přesto byla transrektální biopsie provázena závažnými infekčními komplikacemi jen u 1,6 % pacientů. V pilotní studii ovšem ukázali, že při použití stále častěji využívané transperineální biopsie prostaty je riziko infekčních komplikací ještě nižší. Tato biotická metoda navíc zlepšuje dostupnost ventrální části prostaty.

Metodu transperineální biopsie popsal MUDr. Jiří Stejskal (Urologická klinika 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice v Praze). Jak uvedl, jedná se o free-hand metodu, při které se využívá standardní transrektální ultrasonografická sonda. Sonda je biplanární a zobrazuje prostatu v koronární a sagitální rovině. K zavedení jehly se používá nástavec nasazený na tuto sondu (obr. 1). Po zavedení sondy do rektu se nástavec dostává k perineu. V nástavci jsou kalibrované otvory, které podle čísel odpovídají vodicím tečkám viditelným na obrazovce ultrasonografu. Přes otvory se zavádí jehla a pod USG kontrolou proběhne odběr vzorku. Sondou, a tedy i nástavcem, lze otáčet a zobrazit tak prostatu v sagitální rovině. Metoda funguje i s klasickou fužní technikou.

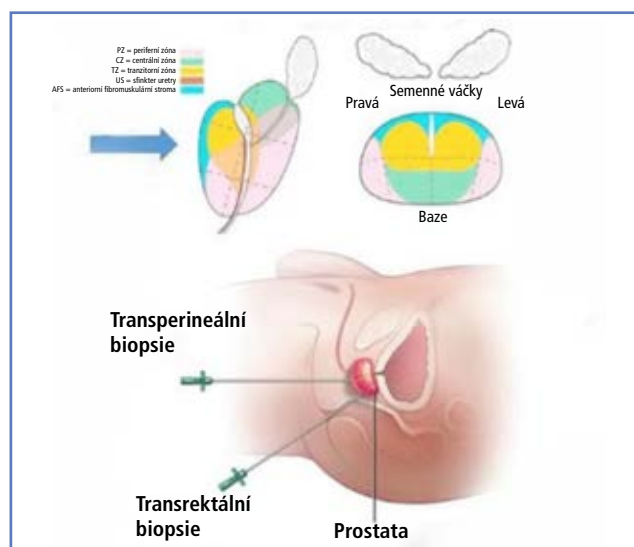


Obr. 1. Nástavec na USG sondu pro transperineální biopsii (MUDr. Jiří Stejskal, Urologická klinika 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice v Praze.)

MUDr. Filip Šubin, který nyní pracuje na Urologickém oddělení Altnagelvinské nemocnice v Londonderry ve Spojeném království, popsal zkušenosti s transperineální biopsií prostaty v jeho nynějším působišti u více než 1000 pacientů. Na tomto pracovišti již provádějí biopsii prostaty výhradně transperineální cestou. Tým MUDr. Šubina publikoval roční výsledky získané od června 2019. Za rok provedli 393 transperineálních biopsií bez antibiotické profylaxe, a to

včetně 17,4 % pacientů po předchozí transrektální biopsii prostaty anebo s infekcí močových cest v anamnéze. Zaznamenali pouze jediný případ postbiopstické infekce (0,25 %), který byl současně jediným případem následné hospitalizace. Jednalo se o bakteriémii se sepsi se zjištěným patogenem *E. coli*, která vyžadovala 3denní hospitalizaci. Jak vysvětlil MUDr. Šubin, stejně jako proběhl vývoj používané techniky biopsie, vyvíjelo se i používání antibiotické profylaxe. Nejprve byla před transperineální biopsií prostaty podávána profylaktická dávka ciprofloxacinu p.o. každému pacientovi. Později byla antibiotická profylaxe využívána pouze u pacientů po předchozí transrektální biopsii, s anamnézou infekce močových cest nebo s imunodeficiencí. V současné době se antibiotikum nepodává žádnému pacientovi bez ohledu na anamnézu.

Absenci infekčních komplikací popsal u svých 208 pacientů s transperineální biopsií prostaty (obr. 2) také tým z Urologické kliniky FN Ostrava. Jak sdělila MUDr. Kateřina Ryšánková, zajímavým zjištěním jejich studie byla určitá anatomická limitace této metody. U 10 pacientů došlo při transperineální biopsii prostaty k problému s odběrem z anteriorní části žlázy. Především u větších prostat se ložisko v této oblasti proklíná při transperineálním přístupu za sponu stydkou, a nelze proto provést odběr. U 9 pacientů situaci vyřešil náklon sondy o 45°, u 1 byla nutná ve 2. době transrektální biopsie. Zde ale vyžaduje odběr punkci přes celý objem prostaty. MUDr. Stejskal ani MUDr. Šubin se ve své praxi s takovýmto problémem nesetkali. MUDr. Šubin uvádí záchyt lézí v anteriorní oblasti prostaty 85–87 %, který se neliší od záchytu v posteriorní oblasti.



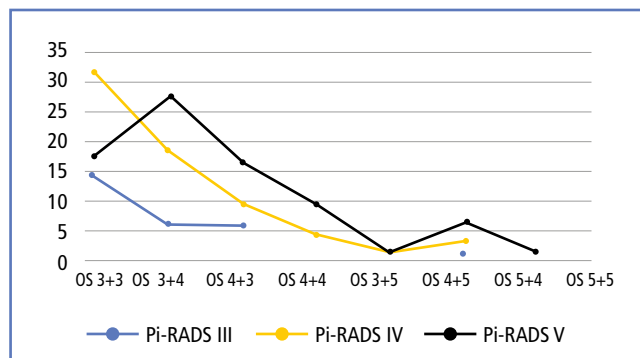
Obr. 2. Přístup při transperineální a transrektální biopsii.

Jak uzavřel doc. Veselý, i přes lepší přístup k přední části prostaty, který transperineální biopsie nabízí, se může u některých anatomicky závažných případech objevit problém s její dostupností biotickou jehlou. Nicméně nízké riziko infekč-

ních komplikací činí z této metody atraktivní alternativu klasické transrektální biopsie.

Multiparametrická magnetická rezonance

MUDr. Tomáš Pavlosek z Urologického oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku s kolegy z různých pracovišť porovnávali kategorii PI-RADS (Prostatemaging–Reporting and Data Systém – 5bodová škála rizika karcinomu prostaty dle multiparametrického vyšetření MR) stanovenou dle zobrazení magnetickou rezonancí (MR) s výsledným Gleasonovým skóre (GS) určeným z biopsie prostaty navigované MR/TRUS (fúzní magnetickou rezonancí a transrektální ultrasonografií). Došli k závěru, že mezi těmito nálezy existuje korelace (obr. 3).



Obr. 3. Závislost iPI-RADS kategorie a Gleasonova skóre u pacientů s biopsií prostaty (Pavlosek, T., Ryznarová, Z., Hivešová, K., et al. Porovnání PI-RADS kategorií biopsovaných ložisek prostaty s výsledným Gleason skóre u cílených MRI/TRUS navigovaných biopsií prostaty. Prezentováno na kongresu ČUS 2020, abstrakt 27.)

MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU, s kolegy z Urologické kliniky VFN Praha věnovali svoji práci charakteristice nádorů lokalizovaných mimo periferní zónu prostaty zjištěných při fúzní biopsii. Popsali určité rozdíly v PI-RADS skóre mezi nádory v periferní zóně prostaty (typické lokalizaci karcinomu) a mimo ni. Dokonce ukázali, že léze mimo periferní zónu byly větší (obr. 4). Rozdíly ale nebyly prokázány v histologickém nálezu tumorů z periferní zóny z jiných částí prostaty. Ve svém vstupu na online konferenci MUDr. Čapoun vysvětlil, že multiparametrická magnetická rezonance (mpMR) zcela změnila pohled na opakovanou biopsii prostaty. Ještě doporučení Evropské urologické asociace z roku 2020 uvádějí, že biopsie v tranzitorní zóně má být vyhrazena pouze pro opakovanou biopsii, protože záchyt karcinomu v této oblasti je velmi nízký. To se ovšem zcela změnilo s příchodem mpMR, která začala odhalovat i léze mimo periferní zónu, ať už v tranzitorní zóně, předním fibromuskulárním stromatu nebo i v periuretrální oblasti. Biopsie z těchto ložisek dokáže odhalit karcinomy, které bychom jinak nezjistili, protože bychom do těchto míst biopsii necílili. Ve výše uvedené práci bylo ze 140 identifikovaných karcinomů prostaty 53 mimo periferní zónu. Navíc u 27 z nich se jednalo o klinicky významný nádor s GS ≥ 7 , což je nález, který může výrazně ovlivnit vývoj onemocnění a prognózu pacienta. Bez mpMR by tyto tumory nebyly zachyceny. Zásadním zjištěním této studie ale bylo, že mezi karcinomy v periferní zóně prostaty a mimo ni nejsou významné rozdíly. Nádory v obou lokalizacích bývají stejně agresivní, pacienti mají podobné hodnoty PSA a podobnou prognózu. Použijeme-li tedy mpMR, můžeme diagnostikovat navíc až 1/3 pacientů s karcinomem mimo periferní zónu prostaty, z nichž zhruba polovina má klinicky významný nádor.

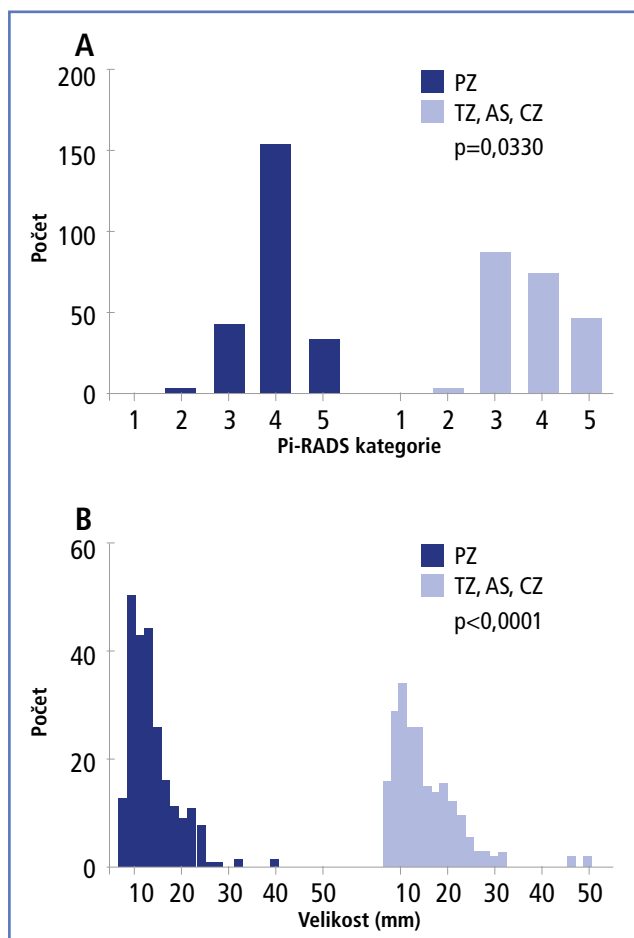
Praktickou poznámkou k provádění fúzní biopsie je potřeba upozornit pacienty na to, že se sice jedná o speciální moderní biopsii, její provedení ovšem trvá déle než u klasické biopsie a bývá také bolestivější. Důvodem je odběr většího počtu biopsických vzorků a také bolestivější odběr z tranzitorní zóny a předního fibromuskulárního stromatu, které leží hlouběji pod povrchem prostaty, a jehlu je nutné zavést hlouběji. Pro pacienta je tedy fúzní biopsie více zatěžující než biopsie standardní.

MUDr. Vanda Adamcová (Urologická klinika Thomayerovy nemocnice v Praze) testovala se svým týmem speciální software pro překryv obrazů T2 projekcí na MR. Cílem tohoto pilotního hodnocení bylo posoudit korelaci mezi ložisky

zachycenými v prostatě pomocí mpMR a pomocí whole mount histogramu vytvořeného pomocí zmíněného speciálního softwaru. Autoři našli překryv dominantních lézí. Další analýza, kterou vedla MUDr. Adamcová, ukázala, že záchyt karcinomu prostaty z fúzní biopsie prostaty (MRI/TRUS) je významně ovlivněn zkušenostmi radiologa. Nejzkušenější radiolog dosáhl nejvyššího záchytu. MUDr. Zuzana Ryznarová (Radiodiagnostické oddělení Nemocnice na Homolce, Praha), která je spoluautorkou této práce, potvrdila, že podle jejich výsledků hraje zkušenost radiologa důležitou roli v přesnosti detekce karcinomu prostaty. S počtem provedených odečtů stoupá přesnost záchytu. V tomto ohledu je pro radiologa důležitá zpětná vazba, která ukáže korelaci mezi MR obrazem a histopatologickým nálezem. Na výsledku MR vyšetření má podíl i zkušenost radiologického asistenta, kvalita MR scannerů (cívkové vybavení) a příprava pacienta. Vyprázdnění rekta před vyšetřením významně omezuje pohybové artefakty, a ovlivní tak výsledek vyšetření. Dle literatury potřebuje začínající radiolog odečíst zhruba 400 MR vyšetření MR, zkušený radiolog asi 1000 vyšetření MR. Pro zajištění erudice má lékař provádět 150 odečtů těchto vyšetření za rok. Přesnost detekce karcinomu prostaty lze zvýšit druhým čtením, které ovšem není na českých pracovištích standardně prováděno z personálních důvodů.

Zobrazení prostaty pomocí 68Ga-PSMA-11 PET/MR

Progresivní zobrazovací metodou v diagnostice karcinomu prostaty je zobrazení pomocí PET/MR s využitím PSMA (prostatický specifický membránový antigen) značeného 68-galiem. Tuto metodu využívají lékaři ve Fakultní nemocnici Plzeň a na základě vlastních výsledků vytvořili diagnostický algoritmus pro primární staging pacientů se středně a vysoce rizikovým karcinomem prostaty. Algoritmus popsala MUDr. Hana Sedláčková (Urologická klinika FN Plzeň). V prvním kroku se pacienti rozdělí podle hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) a indexu zdraví prostaty (PHI). U mužů s PSA < 4 a PHI < 40 je nález po-



Obr. 4. Četnost PI-RADS skóre (A) a velikost (B) MRI suspektních lézí podle zóny lokalizace v prostatě. (Čapoun, O., Lambert, L., Řezáč, J. et al. Charakteristika nádorů lokalizovaných mimo periferní zónu prostaty při fúzní biopsii prostaty. Prezentováno na kongresu ČUS 2020, abstrakt 22.) PS = periferní zóna AS = anteriorní zóna fibromuskulárního stroma, CZ = centrální zóna

važován za benigní a jsou dále sledováni. Pokud je PSA >4, nebo je v rozmezí 2,5–4 a PHI je >40, je provedena 3 Tesla mpMR a biopsie prostaty systematická včetně cílené pomocí softwarové fúze MR/TRUS. Muži s negativním nálezem jsou dále jen sledováni. V případě zjištění karcinomu s nízkým rizikem (GS ≤7) jsou s pacientem probírány možnosti terapie a její zahájení. Pacienti s vysoce rizikovým karcinomem nebo lokálně pokročilým středně rizikovým karcinomem podstoupí celotělové dovýšetření 68Ga-PSMA-11 PET/MR a podle výsledků je rozhodnuto o léčbě. Třetí skupinu tvoří pacienti s PSA ≥20 a PHI ≥100 s potenciálně operabilním nádorem. U těchto mužů je provedeno vyšetření 68Ga-PSMA-11 PET/MR a biopsie prostaty systematická včetně cílené pomocí softwarové fúze MR/TRUS. Dle výsledku zobrazovacího a histologického vyšetření je rozhodnuto o léčbě (obr. 5).

MUDr. Čapouna zajímalo, zda při podezření na vysoce rizikový karcinom prostaty musí být při použití tohoto algoritmu splněna všechna 4 kritéria klasifikace (klinická klasifikace, GS, PSA, PHI) a také jak autoři algoritmu stanovili hraniční hodnoty PHI 100 pro vysoce rizikový karcinom a PHI 40 pro ostatní nádory. MUDr. Sedláčková vysvětlila, že kritérium pro vysoce rizikový karcinom musí být splněno nejméně 1, v případě GS = 7 alespoň 2. Hodnota PHI >40 vychází z práce jejích kolegů z Laboratoře imunochemické diagnostiky, která byla publikovaná v roce 2014 v časopise Česká urologie. Tato práce ukázala, že PHI >40 má senzitivitu 96 %. Hodnota PHI >100 pro vysoce rizikový karcinom je výsledkem analýzy 787 pacientů po radikálním prostatektomii léčených ve FN Plzeň, kdy byly k definitivnímu gradingu a stagingu vypočteny hodnoty PHI. Hodnota PHI >100 se ukázala jako nejpřesnější pro pacienty s lokálně pokročilým nebo vysoce rizikovým karcinomem prostaty anebo s infiltrací do mízních uzlin. Hodnota PSA >4 byla stanovena pracovní. Algoritmus je ale dynamicky upravován. Jeho autoři pracují i s myšlenkou pohyblivé hodnoty PSA dle věku, kdy by pro každou věkovou skupinu byla stanovena jiná prahová hladina PSA. Znamená to krok blíže k personalizované medicíně.

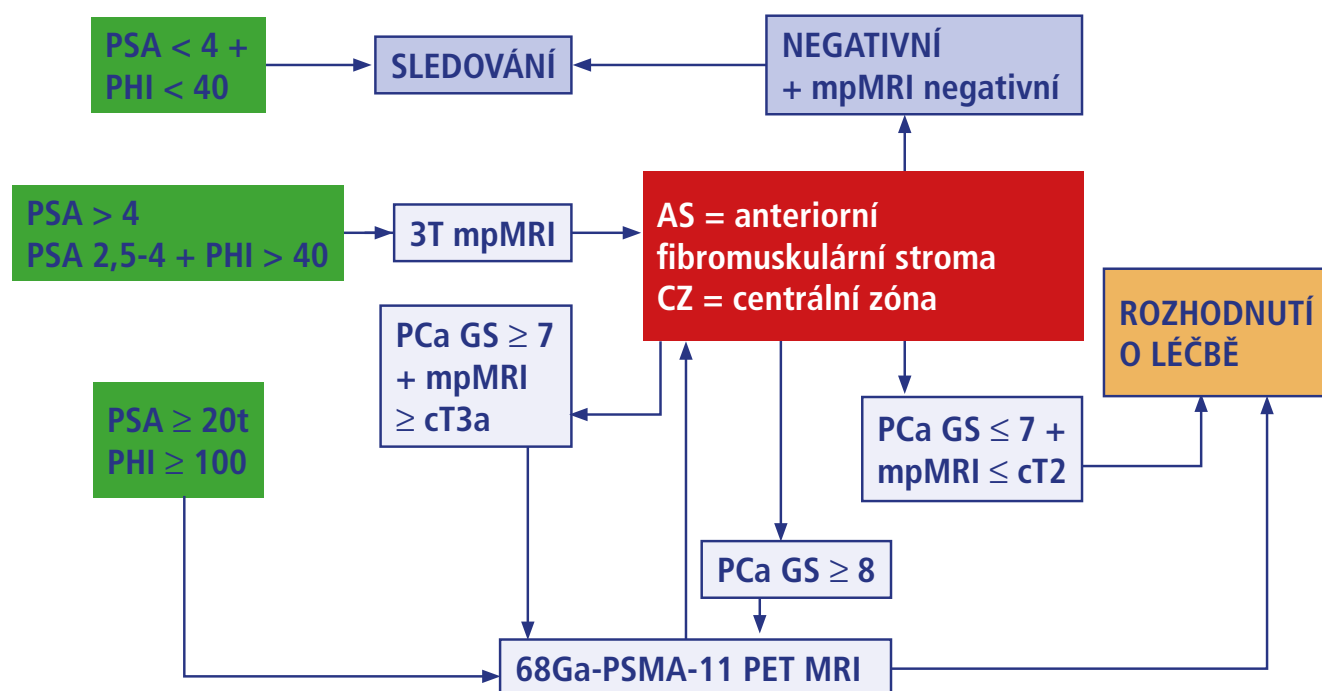
Jak shrnul doc. Veselý, současná doporučení nepřinášejí přesný návod, jak při diagnostice karcinomu prostaty postupovat. Proto je přínosem, když si pracoviště na základě vlastních zkušeností a výsledků vytvoří vlastní doporučený postup, do kterého může zařadit nejmodernější vyšetřovací metody. Do popsané diagnostické rozvahy byl začleněn i stále častěji používaný PHI. Takovýchto pomocných markerů je v diagnostice karcinomu prostaty potřeba více. Sám se s kolegy z Urologické kliniky FN Motol touto problematikou zabývá a společně

v této souvislosti testovali 12 pečlivě vybraných genů v moči. U 8 z nich potvrdili silnou korelaci s karcinomem prostaty (Aktin, KRT-18, KLK3, PCA3, OR21E2, AMACR, PTEN a KRT19). Jde o velmi slibný výsledek a impuls k dalšímu výzkumu.

Mikrosonografie

Další progresivní zobrazovací metodu u karcinomu prostaty testovali odborníci na Urologické klinice FN v Olomouci. Jedná se o mikrosonografii na bázi vysokofrekvenční ultrasonografie. U souboru 61 pacientů s provedenou biopsií prokázali ve svém pilotním projektu vyšší záchyt karcinomů, než je uváděn u klasicky prováděných biopsií. Při mikrosonografii není třeba používat softwarového vybavení pro fúzi a rovněž není nutná MR. Ačkoliv v případě, že pacient MR vyšetření má, je možné fúzi provést. Autoři ovšem uvádějí, že jde o real-time vyšetření, které vyžaduje zkušenost vyšetřujícího.

Spoluautorem multicentrické studie věnované mikrosonografii publikované v roce 2020 v Journal of Urology je MUDr. Petr Macek, Ph.D., FEBU, který v současné době působí ve Francii v Institutu Mutualiste Montsouris. S účastníky konference ČUS se podělil o své zkušenosti s touto zobrazovací metodou. Jak uvedl, na jeho pracovišti byla tato metoda zavedena v roce 2018, v plném provozu je od roku 2019. Dosud bylo vyšetřeno přes 1200 pacientů a zkušenosti jsou příznivé. Výhodami mikrosonografie jsou výborné rozlišení, možnost provedení biopsie transuretrálně či transperineálně a možnost softwarové fúze s MR obrazem. S kolegy publikovali své iniciální zkušenosti z roku 2018. Mikrosonograficky naváděná transrektální biopsie byla prováděna vždy s použitím kognitivní fúze (všichni pacienti měli předem provedené vyšetření MR) a byla porovnána s výsledky robotické transperineální fúzní biopsie pomocí systému Artemis. Využívána byla PRIMUS škála, která se ukázala přínosná při stupních 4 a 5. U 47 pacientů s mikrosonografií byl záchyt karcinomu prostaty 64 %, přičemž 2/3 z nich měli klinicky významný karcinom GS ≥7. Nové výsledky z roku 2019 ukázaly zvýšení záchytnosti na 72 % při zachování podílu zhruba 2/3 pacientů s klinicky významným nádorem. Tyto výsledky dokládají význam mikrosonografie při cílených biopsiích v diagnostice karcinomu prostaty. ■



Obr. 5. Diagnostický algoritmus u suspektního karcinomu prostaty. (Sedláčková, H., Dolejšová, O., Ferda, J. et al. Primární staging u pacientů s intermediate a high-risk karcinomem prostaty pomocí 68Ga-PSMA-11 PET/MRI. Prezentováno na kongresu ČUS 2020. Abstrakt 20.)

NOVÉ OPERAČNÍ POSTUPY V ONKOUROLOGII

Nové operační metody využitelné u karcinomu ledviny, karcinomu močového měchýře a karcinomu penisu prošli prostřednictvím online prezentací a panelové diskuse na kongresu ČUS 2020 prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MBA, (Urologická klinika LF UK a FN Plzeň), MUDr. Miroslav Štursa (Nemocnice AGEL Nový Jičín), MUDr. Vladimír Študent, Ph.D., FEBU, (Urologická klinika FN a LF UP Olomouc), MUDr. Michal Balík (Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové) a MUDr. David Míka (Urologická klinika LF OU a FN Ostrava).

Roboticky asistovaná resekce ledvin pro tumor

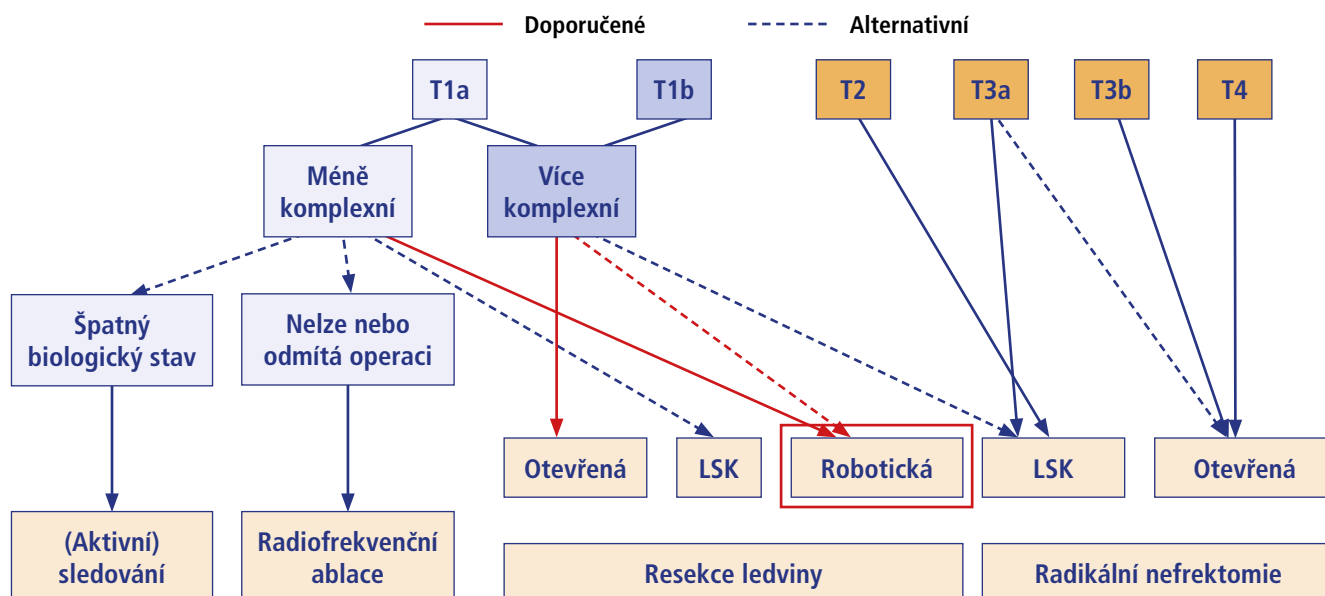
MUDr. Študent představil své zkušenosti s 220 výkony robotické resekce ledviny pro cT1 tumory. Jak uvedl, důležité je správně indikovat pacienty k tomuto výkonu s cílem minimálně invazivního postupu, tj. s preferencí resekce před nefrektomií. Indikace vychází z velikosti a lokalizace nádoru, věku a komorbidit pacienta a také ze zkušeností chirurga. Podle aktuálního konsenzuálního postupu (obr. 1) je u pacientů s nádory T1N0M0 s normálními renálními funkcemi a normální druhou ledvinou v případě malého tumoru do 4 cm (T1) vhodná robotická resekce. U komplexních nádorů a nádorů T1b může být vhodnější otevřená operace. U nádorů stadia T2–4 je na místě totální nefrektomie.

Při konkrétním provedení robotické operace se poloha pacienta řídí typem přístroje. Nejmodernější robotický systém nabízí využití 4 ramen a 2 přístupy pro asistenta, zatímco u starších přístrojů jsou k dispozici jen 3 ramena a 1 pracovní port pro asistenta. Na olomouckém pracovišti využívají transperitoneální přístup, který je rozšířenější a jednodušší než retroperitoneoskopický přístup. Z nástrojů využívají bipolární forceps, 1 jehleec na šití a v předoperačním vy-

šetření kontrastní CT angiografii ledviny. Během operace se jim osvědčila laparoskopická ultrasonografie k ozřejmění tumoru a ověření dosažené ischemie. V 58 % případů využili teplou ischemii s clampem a. renalis, možný je také tzv. přístup off-clamp, tj. bez ischemie, který je schůdný podle zkušeností operátora u malých povrchově uložených tumorů. V případě, že chirurg předem zná průběh cév, lze využít selektivní ischemii. K vyjmutí nádoru je možné použít metodu resekce nebo enukleace. Jako princip provedení renografie využívají v Olomouci šití ve 2 vrstvách, kdy spodní vrstvu představují kalichy a velké cévy a následně se šije druhá vrstva. Jako šicí materiál používají vstřebatelné monofilamentní vlákno 3.0.

V popisované prospektivní databázi 220 zákroků provedených na olomoucké klinice v letech 2009–2019 byla průměrná délka operace 97 minut. Průměrný věk pacientů činil 62,5 roku, (rozmezí 30–80 let). V 18 % byl zjištěn benigní nádor. Nejčastějším zachyceným maligním nádorem byl světlobuněčný renální karcinom. Pozitivní chirurgické okraje byly zachyceny u 2,3 % pacientů, pooperační komplikace se vyskytly ve 12,7 %. Průměrná délka hospitalizace činila

U pacientů s normálními renálními funkcemi a normální druhou ledvinou



Obr. 1. Konsenzuální postupy u lokalizovaného karcinomu ledviny (C64) TxN0M0. (Študent, V., Purová, D., Lounová, V., Študent, V. ml. Roboticky asistovaná resekce ledvin pro cT1 tumory: zkušenosti s 220 výkony. Prezentováno na kongresu ČUS 2020. Abstrakt 66).

5 dní a u 79 % pacientů nedošlo v době dimise ke zhoršení renálních funkcí. Prof. Hora otevřel diskusi k této problematice otázkou, zda je při využívání robotické resekce ledviny ještě vůbec prostor pro otevřenou operaci a pro laparoskopickou resekci. Primář Štursa připustil, že tento prostor je velmi malý. MUDr. Študent uvedl, že z operací nádorů ledvin tvoří resekce zhruba 60 % a z nich je asi polovina na jeho pracovišti prováděna roboticky a polovina otevřeně, a to zejména u komplexních tumorů. Další otázkou do diskuse byla přítomnost tvrdého perirenálního tuku, který by mohl být kontraindikací robotické resekce. Jak odpověděl MUDr. Študent, jedná se skutečně o relativní kontraindikaci, její přítomnost je ale velmi obtížné dopředu odhadnout. Prof. Hora uzavřel toto téma s tím, že roboticky asistovaná resekce znamená velký posun vpřed v léčbě karcinomu ledviny T1a. Ukazuje se, že laparoskopické zákroky již nemají v této indikaci své místo, a přibývající zkušenosti s robotickými zákroky naznačují, že bude pomalu mizet i otevřená operativa.

Srovnání laparoskopické a roboticky asistované radikální cystektomie

Robotická radikální cystektomie je metoda, jejíž účinnost a onkologická bezpečnost již byla doložena v prospektivních randomizovaných studiích. První české zkušenosti s tímto postupem na Urologické klinice v Hradci Králové prezentoval MUDr. Balík. Především, že využití robotické operativy u této indikace zpočátku ztěžovaly finanční potíže, později na robotickou cystektomii získala klinika grant. Výsledky z 21 laparoskopických operací provedených v letech 2014–2017 a 14 roboticky asistovaných operací provedených od roku 2017 ukázaly, že robotická varianta operace přináší menší krevní ztráty, zkrácení pobytu na JIP a zkrácení hospitalizace. Je třeba počítat s tím, že se při obou metodách jedná o velmi komplikovaný výkon s rizikem závažných komplikací. Jejich výskyt byl u obou metod operace srovnatelný. I když se jedná o retrospektivně získaná data, naznačují, že robotický přístup je vhodnější variantou. Robotická operativa na hradecké urologii postupně přebírá pacienty indikované k minimálně invazivním výkonům. Tím pádem klesají zkušenosti s laparoskopií, což brání úspěšnému zvládnutí takto komplikovaného výkonu. Robotická operace navíc umožňuje tvorbu intrakorporální derivace. U žen je možné provést výkon bez laparotomie díky extrakci preparátu poševní cestou. Širší rozměry pánve u žen navíc nabízejí operátorovi více prostoru při tomto zákroku v porovnání s mužskými pacienty. V terapii karcinomu močového měchýře je ale v obecné rovině ještě značný potenciál ke zlepšení. Jedním z cílů je zkrácení doby od potvrzení diagnózy invazivního tumoru do cystektomie. Další možností zlepšení je důsledné využívání ERAS protokolu. Vzhledem ke složitosti zákroku a péče o operované pacienty je vhodná centralizace výkonů. Rezervy máme i v uplatňování neoadjuvantní terapie a situaci by jistě zlepšila i úhrada robotických výkonů zdravotní pojišťovnou.

V diskusi prof. Hora potvrdil, že se ČUS snaží dosáhnout úhrady robotické cystektomie a jednání se zdravotní pojišťovnou již probíhají. Potvrdil z vlastních zkušeností s laparoskopickou cystektomií u 60 pacientů, že ablační fáze není obtížná, problémem je intrakorporální derivace. Vyjádřil také názor, že s narůstajícím využíváním robotických operací bude ubývat těch laparoskopických, a tím budou klesat zkušenosti chirurgů. Vzhledem ke složitosti zákroku nelze udržet provádění obou modalit a nová generace operátorů by se měla převést zcela na robotické výkony. Prim. Štursa zdůraznil, že pacienti s radikální cystektomií tvoří nehomogenní skupinu z hlediska stagingu, kondice a výskytu komorbidit. Výkon je časově velmi náročný a zatěžuje pacienta nejen zákrokem samotným, ale i polohou a dobou operace. Důležité je proto vždy volit zákrok prospěšný pro pacienta a postupovat individuálně. Posoudit, kolik času daný tým na provedení výkonu potřebuje a v jaké kondici je pacient.

Rekonstrukční techniky v léčbě karcinomu penisu

MUDr. Míka se věnoval penis šetřícím výkonům u pacientů s karcinomem penisu, u nichž se někdy zbytečně provádí parciální amputace. Karcinom penisu je v porovnání s ostatními urologickými malignitami málo časté onemocnění. Cílem léčby primárního tumoru je kompletní chirurgické odstranění s maximálním možným šetřením orgánu a bez kompromitace onkologické léčby. U lokalizovaných tumorů je třeba upřednostňovat penis šetřící výkony, které dosahují

vynikajících kosmetických a funkčních výsledků. Optimální jsou u premaligních lézí, kterou je penilní intraepiteliální neoplazie, carcinoma in situ či u nádorů stadia Ta–T1. Lokální recidiva karcinomu penisu má na dlouhodobé přežití pacientů jen malý vliv.

V roce 2019 bylo na ostravské urologické klinice provedeno 6 penis šetřících operací pro tumor. Ve 3 případech se jednalo o glans resurfacing a ve 3 o glansektomii. Při glansektomii se provádí standardní odstranění spongiózního tělesa glandu a obnažení kavernózních těles. Glans resurfacing spočívá v resekci povrchového epitelu glandu až na spongiózní tělesa. Provádí se v bezkrevném terénu. Po naložení turniketů si operátor rozdělí gland do 4 kvadrantů. U resurfacingu z onkologické indikace je velmi důležité provést preparační hlubokou biopsii spongiózního tělesa k vyloučení jeho nádorové infiltrace. U obou postupů se připravené lůžko kryje kožním štěpem. Ten se odebírá z ventrální strany femorální krajiny. Kůži je nutno vypnout v obou směrech v prevenci příliš hlubokého zářezu (obr. 2). Získaný štěp se může a nemusí fenestrovat. Přiloží se na kavernózní tělesa v případě glansektomie nebo na spongiózní těleso při glans resurfacingu. Nutná je fixace štěpu ke spodině, v Olomouci využívají stehu z materiálu Vicryl®. Odběrovou krajinu stehna kryjí mastným tylem, využívají primární krytí s Betadinem® (mast nebo roztok) a na něj nakládají silnou vrstvu sekundárního krytí. Penis kryjí elastickým samofixačním obinadlem Coban® nebo elastickým obinadlem. První převaz na odběrové ploše provádějí 3. pooperační den, vyměňují jen sekundární krytí a aplikují Betadin®. Po 7–10 dnech, kdy je rána reepitelizována, ji definitivně odkryjí. Za stejnou dobu dojde i k přiložení štěpu na penisu a ránu je možné dokrýt.

Na základě definitivního histologického vyšetření byla u 3 ze 6 operovaných pacientů nutná invazivní diagnostika lymfatických uzlin. Kosmetické výsledky všech operací jsou vynikající. Jedná se o minimálně mutilující výkon. Při glans resurfacingu je navíc zachována citlivost glandu. U popsané skupiny pacientů se nevyskytla žádná de novo erektilní dysfunkce a pacienti byli s výsledkem spokojeni bez psychické alterace.



Obr. 2. Odběr kožního štěpu při resurfacingu glandu nebo glansektomii pro karcinom penisu. (Míka, D., Krhut, J. Rekonstrukční techniky v léčbě karcinomu penisu. Prezentováno na kongresu ČUS 2020. Abstrakt 78.)

VEILND (video endoscopic inguinal lymph node dissection) s fluorescenčním značením sentinelových uzlin indocyaninovou zelení (ICG) u karcinomu penisu $\geq$ pT1G2 a cN0

Prof. Hora představil metodu invazivní diagnostiky spádových lymfatických uzlin u karcinomu penisu $\geq$ pT1G2 a cN0. Možností je v této indikaci biopsie dynamicky značené sentinelové uzliny nebo otevřená modifikovaná inguinální lymfadenektomie. Otevřená operace je senzitivnější, ale je provázena vyšší morbiditou. Miniinvazivní biopsie sentinelové uzliny je zatížena $>10\%$ falešnou negativitou. Kompromisem se zdá být miniinvazivní laparoskopická lymfadenektomie (VEILND), která se kombinuje s ICG fluorescenčním značením sentinelových uzlin. Výsledky pilotní studie s 10 pacienty provedené ve FN Plzeň ukázaly, že zobrazení pomocí indocyaninové zelení (ICG) pomáhá během VEILND detekovat sentinelovou uzlinu a neminout ji (obr. 3). Dávka ICG by

měla být minimálně 2,5 mg ředěných v 1 ml a může být aplikována i těsně předoperačně a dokonce i do suprapubické oblasti u mužů po totální amputaci. Nevysvětlitelné selhání bylo zaznamenáno ve 12,5 % případů. Jak podotkl prof. Hora, tato známá metoda používaná u karcinomu ledvin (selektivní klampování cév) lze využít i při lymfadenektomii u karcinomu penisu. Uvedený miniinvazivní přístup lze podle literatury provést i roboticky.

Závěrečnou část této sekce uzavřel prof. Hora konstatováním, že mužům s karcinomem penisu můžeme dnes nabídnout i méně mutilující výkony. Vzhledem k jejich nízké incidenci (v ČR asi 100 případů za rok) je vhodné provádět tyto výkony centralizovaně. Navíc se u této diagnózy objevují i nové techniky lymfadenektomie. ■

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová



Obr. 3. Zobrazení pomocí indocyaninové zelení (ICG) pomáhá během laparoskopické inguinální lymfadenektomie (VEILND) detekovat sentinelovou uzlinu. (Hora, M., Trávníček, I., Nykodýmová, Š. et al. VEILND (video endoscopic inguinal lymph node dissection) s fluorescenčním značením sentinelových uzlin indocyaninovou zelení (ICG) u karcinomu penisu $\geq$ pT1G2 a cN0. Prezentováno na kongresu ČUS 2020. Abstrakt 76.)



O nových operačních postupech v onkourologii diskutovali (zleva): prim. M. Štursa, MUDr. V. Študent, MUDr. M. Balík a prof. M. Hora

DĚTSKÁ UROLOGIE

V sekci věnované dětské urologii byly prezentovány všechny přijaté práce. Shrnujeme design a výsledky prezentovaných studií z různých českých urologických pracovišť i krátkou diskusi ke každé z nich. Práce se týkaly typů urogenitálních traumat u dětí a nutnosti jejich operačního řešení, postupů u poranění ledvin u dětí v české praxi v porovnání s doporučením ESPU a AAST, významu ultrasonografického vyšetření u pacientů s obstrukcí pelviureterální junkce, laparoskopické transpozice aberantních cév u hydronefrózy, úspěšnosti a komplikací laparoskopické lymfektomie i arterie šetřící varikokektomie, doporučeného postupu u chlapců s mikrokalcifikací varlete, vlivu neoadjuvantního podávání gonadorelinu v kojeneckém věku na funkci varlat a anatomii genitálu chlapců s kryptorchizmem, kazuistiky vzácné abdominoskrotální hydrokély u dítěte a situací, kdy na tento stav pomýšlet, a konečně příznivých výsledků hodnocení dysfunkcí dolních močových cest a sexuálních dysfunkcí u dospělých žen, které v dětství prodělaly feminizující genitoplastiku pro kongenitální adrenální hyperplazii.

Urogenitální traumata dětského věku

MUDr. Olga Dolejšová, Urologická klinika LF UK a FN Plzeň

Autoři z plzeňské fakultní nemocnice retrospektivně hodnotili soubor 56 případů urogenitálních traumat u dětí a dospívajících v letech 2012–2019. Soubor zahrnoval 8 dívek a 48 chlapců průměrného věku 12,5 roku. Ve 35 případech se jednalo o poranění zevního genitálu, v 18 případech ledvin, ve 2 případech močového měchýře a v 1 případě uretry. Operační řešení bylo zvoleno u 14 poranění zahrnujících 5 případů poranění ledviny, které u 3 dětí skončilo nefrektomií. Autoři uzavřeli svoji práci s tím, že nejčastějším urogenitálním poraněním bylo poranění zevního genitálu u chlapců a nejvyšší výskyt byl ve věkové skupině nad 10 let (73,2 %). Většinu poranění bylo možné řešit konzervativním způsobem.

Diskutující zajímaly nejčastější důvody operačního řešení traumatu ledviny v popsaném souboru. Jak uvedla MUDr. Dolejšová, z 5 případů šlo o 1 chlapce s iniciálním pokusem o konzervativní řešení, u kterého musela být 4. den pro progredující hematoma a zhoršující se anémii provedena otevřená revize se suturou parenchymu dolního pólu pravé ledviny. Operační řešení si vyžádaly 2 případy polytraumatu s hemoperitoneem, dále 1 případ poranění ledviny po pádu z kola, kdy po neúspěšném pokusu o heminefektomii v první době bylo nutné provést nefrektomii. U pátého pacienta s nutným operačním řešením se jednalo o inzerci vnitřního stentu při poranění dutého systému.

Poranění ledvin u dětských pacientů, doporučení ESPU a AAST verus klinická praxe

MUDr. Eva Faltusová, 1. klinika dětské chirurgie a traumatologie 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

V Thomayerově nemocnici v Praze porovnávali u 11 dětských pacientů léčebných pro poranění ledvin v období let 2017–2019 použitý terapeutický postup a doporučení ESPU (Evropská společnost pediatrie urologie) a AAST (Americká společnost pro operace u traumat). Výsledky ukázaly, že v souladu s doporučením je většina pacientů léčena konzervativně. Rozdílem oproti doporučením bylo ale častější využívání ultrasonografie (USG, průměrně 4,6 vyšetření na pacienta) namísto doporučeného zobrazení pomocí CT (CT vyšetření mělo vstupně 9 pacientů a opakovaně jen 2 pacienty) a časté a dlouhé

profylaktické podávání antibiotik. Autoři uvádějí, že doporučení ESPU a AAST k léčbě poranění ledviny nejsou mezi dětskými chirurgy stále příliš známé a zažité.

Na dotaz, u kterých pacientů podávají profylakticky antibiotika při úrazech urogenitálního traktu, MUDr. Faltusová odpověděla, že v hodnoceném souboru dostávalo antibiotika profylakticky 8 z 11 dětí, a to ≥ 10 dní. Nyní razí pracoviště trend podávat profylakticky antibiotika pouze u dětí zajištěných stentem a u dětí symptomatických.

Etiologie a symptomatologie obstrukce pelviureterální junkce u dětí

MUDr. Marika Nesvadbová, Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Cílem práce olomouckých autorů bylo zjistit příčiny obstrukce pelviureterální junkce (PUJ) u dětí podle věku a význam USG screeningu při zachytu obstrukcí PUJ, u nichž bylo nutné operační řešení. Retrospektivně byly vyhodnoceny nálezy u 392 pacientů, kteří v letech 2004–2019 podstoupili pyeloplastiku. Autoři došli k závěru odpovídajícímu výsledkům publikovaným ve světové literatuře – podíl cévní etiologie se zvyšuje s věkem, u dětí starších 5 let byl zjištěn v 55 % případů. Tato práce jednoznačně obhájila roli USG screeningu při zá-

chytu obstrukcí PUJ. Bylo tak zachyceno 77 % operovaných dětí. Další výsledky ukázaly, že ve skupině nad 5 let dospěla 1/3 dětí během sledování k operaci. Je tedy nutné individuálně zvážit intervaly jejich kontrol. V této věkové skupině při izolované hydronefróze s infekcí močových cest nebyl předoperačně ani jednou prokázán veziko-ureterální reflux. Autoři tedy došli k závěru, že provedení mikční cystoureografie je u izolované hydronefrózy možno zvážit až po pyeloplastice dle peroperačního nálezu.

Laparoskopická transpozice aberantních cév („vascular hitch“) u obstrukce pyeloureterální junkce (PUJ)

Doc. MUDr. Radim Kočvara, FEAPU, Oddělení dětské urologie, Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

U pacientů, u nichž je obstrukce PUJ způsobena tlakem aberantních cév, byla již v roce 1949 navržena metoda odtažení cév jako řešení obstrukce (tzv. vascular hitch, obr. 1). Operace má 3 základní fáze:

1. deliberaci a odtažení aberantních cév,
2. ověření pasáže PUJ po zavodnění a podání furosemidu (diuretický test),
3. zanoření cév do stěny pánvičky kraniálně od PUJ dle Chapmanna.

V diskusi zazněla otázka, jaký pacient s hydronefrózou je ideální pro použití této metody. Podle doc. Kočvary jde o pacienta s intermitentní hydronefrózou, který může a nemusí mít bolesti, a u kterého je při zavodnění a uvolnění cévy prokázána normální pasáž z pánvičky do močovéhoodu. Další otázka se týkala výhod této metody. Jak uvedl doc. Kočvara, u tohoto postupu není nutná resekční pyeloplastika, neotevřít se dutý systém močových cest, nemusí se zavádět



Obr. 1. Laparoskopická transpozice aberantních cév („vascular hitch“) u obstrukce pyeloureterální junkce.

stent, který se u dětí extrahuje v další celkové anestezii, zkrátí se délka operace i pooperační hospitalizace. ■

Dlouhodobé zkušenosti s laparoskopickou lymfatika a arterie šetřící mikročirurgickou varikokelektomií u adolescentů

MUDr. Marcel Drlík, FEAPU, Urologická klinik a 1. LF UK a VFN Praha

U velkého souboru 197 adolescentních pacientů hodnotili autoři z Urologické kliniky VFN v Praze dlouhodobé výsledky laparoskopické mikročirurgické varikokelektomie šetřící lymfatické cévy a tepny. Průměrný věk pacientů byl 15,7 roku. Sledován byl výskyt perzistující varikokély, hydrokély a atrofie varlete průměrně po dobu 12,7 měsíce. Soubor tvořili pacienti operovaní v průběhu 10 let. Kromě 4 případů se vždy jednalo o levostrannou varikokélu. Indikace operace se v >90 % shodovaly s doporučením EAU/ESPU (Evropská urologická asociace/Evropská společnost pediatrické urologie). Perzistence varikokély byla zjištěna ve 3 % případů, sekundární hydrokéla ani atrofie varlete nebyla zachycena u žádného pacienta. Výsledky dokládají, že laparoskopická lymfa-

tika a arterie šetřící mikročirurgická varikokelektomie je bezpečná metoda s nízkým rizikem komplikací.

Diskutující zajímal hlavní přínos a výhody této metody. MUDr. Drlík připomněl, že v současné době jsou za metody s nejnižším výskytem perzistence varikokély považovány operace dle Paloma a Bernardiho, tj. lymfatika nešetřící metody. České výsledky u popsání souboru ukazují, že při dobře provedené lymfatika šetřící operaci lze dosáhnout srovnatelně nízkého rizika perzistence varikokély. Na otázku, u kterých pacientů se tato metoda využívá, odpověděl, že výkon rezervují pro adolescenty, pro pacienty s varikokélou na solitárním varleti nebo pro pacienty po operaci v tříselném kanále. ■

Mikrokalcifikace varlete: neobvyklé onemocnění v dětském věku

MUDr. Ivo Novák, Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Autoři z Hradce Králové prezentovali soubor dětských pacientů s mikrokalcifikací ve varleti. V dětském věku se jedná o vzácné onemocnění (prevalence ve věku 0–19 let je 2,4 % a zvyšuje se s věkem), u kterého není vyloučena spojitost s nádory varlat. Diagnostika je založena na USG vyšetření, kdy pozitivní nález odpovídá obrazu „hvězdného nebe“ (obráz. 1). Pacienty je proto třeba rozdělit na rizikové a nerizikové. Za rizikové jsou považováni pacienti s atrofií varlete, s kryptorchismem, po orchidopexii či s mužským hermafroditismem. U nerizikových pacientů navrhuje autoři práce pouze poučení o pravidelném samovyšetření pohmatem (u malých dětí palpaci provádějí rodiče), u rizikových je na místě navíc 1x ročně USG vyšetření s trvalou dispenzarizací i v dospělosti a při změně nálezu je vhodné uvažovat o biopsii nebo orchiektomii. ■



Obr. 1. USG obraz mikrokalcifikace varlete.

Vliv neoadjuvantní hormonální léčby u chlapců s kryptorchismem

MUDr. Vojtěch Fiala, Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

MUDr. Fiala představil výsledky statistické analýzy průběžných dat dlouhodobého projektu, který probíhá na jeho pracovišti. Cílem je zhodnotit hormonální a anatomický vliv neoadjuvantní léčby gonadorelinem u chlapců s nesestoupným varletem. Gonadorelin je lék podávaný pro zajištění vyzrávání spermatogonií při nedostatečně proběhlé pubertě. V této studii je podáván jednorázově ve věku 6 měsíců. Zařazeno do ní bylo 36 donošených hochů s nesyndromickým unilaterálním kryptorchismem, kteří byli randomizováni k hormonální léčbě nebo její absenci. Všichni chlapci podstoupí do 12 měsíců věku orchidopexii. Ve věku 3 měsíců a také v době operace je měřena hladina LH, FSH, testosteronu a provedeno fyzikální a USG vyšetření penisu a varlat.

Předběžné výsledky ukazují, že hormonální léčba před operací je bezpečná, neovlivňuje klidové hladiny hormonů ani anatomické parametry. Ve věku 12 měsíců se mezi chlapci a s neoadjuvantní léčbou gonadorelinem a bez této léčby nelišily hladiny hormonů, velikost varlete ani penisu.

Spoluautor práce, doc. Kočvara, odpovídal v diskuzi na otázku, zda má neoadjuvantní léčba gonadorelinem u těchto hochů nějaký přínos. Jak uvedl, takové posouzení je zatím předčasné. Primárně se zjišťuje, zda je studie proveditelná (vzhledem k monitorování nejmenších dětí od 3 měsíců věku) a zda je léčba bezpečná. Funkční dlouhodobé výsledky budou cílem další fáze hodnocení. Studie není dosud uzavřena. ■

Abdominoskrotální hydrokéle u dítěte

MUDr. Petr Kuliaček, FEBPS, Oddělení dětské urologie, Urologická klinika FN Hradec Králové

Neobvyklou kazuistiku prezentoval jeden ze spoluautorů, MUDr. Ivo Novák, Ph.D. Popsal případ 21měsíčního chlapce s abdominoskrotální hydrokélou, což je vzácný nález hydrokély zahrnující skrotální i abdominální složku. Může se vyskytovat u dětí i dospělých. Diagnóza byla stanovena vizuálním a palpačním vyšetřením a USG zobrazením. Rozměry extraabdominální části činily 70x35x36 mm a intraabdominální části 36x22x25 mm. Chlapec byl indikován k operační revizi. Při operaci s přístupem z levého třísla byl vak hydrokély vypreparován, rozdělen nejprve na abdominální a skrotální část, vyprázdněn a jeho stěna postupně zcela odstraněna. Histologicky nebyla zjištěna patologická tkáň. Hojení operační rány proběhlo per primam, chlapec byl při kontrole bez obtíží, varlata byla v šourku přiměřené velikosti.

V diskuzi zazněla otázka operačního přístupu. U tohoto chlapce proběhla operace z přístupu z třísla. Možný je i přístup skrotální (operace podle Lorda), pomocí něhož lze předejít možným komplikacím spojeným s operačním přístupem přes třísla. MUDr. Novák byl také dotázán, kdy má lékař na tento typ hydrokély myslet. Jak poznamenal, jde o vzácné onemocnění, na které se obvykle nepomýšlí. Klinik by měl vždy pojmut podezření u objemné hydrokély šířící se do tříselného kanálu a v případech, kde tlak na hydrokélu vyvolá nárůst objemu hmatné resistance v ipsilaterálním podbřišku. Doporučeno je USG vyšetření k potvrzení abdominální porce. Dle doporučení Evropské urologické společnosti je vždy, když není varle hmatné v hydrokéle, třeba provést USG třísla a dolního kvadrantu břicha. ■

Dysfunkce dolních močových cest a sexuální funkce u dospělých pacientek po feminizující genitoplastice v dětství pro kongenitální adrenální hyperplazii

MUDr. Jan Trachta, Klinika dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Kolektiv autorů z pražského Motola prezentoval na konferenci ČUS 2020 dva postery k dvouleté studii, jejímž cílem bylo vyhodnotit kvalitu života, dlouhodobé příznaky dysfunkce dolních močových cest (LUTS), sexuální funkce a subjektivní posouzení feminizující genitoplastiky u dospělých žen s kongenitální adrenální hyperplazií, které byly operovány v dětství. Jednalo se o retrospektivní analýzu zdravotní dokumentace všech žen starších 16 let, které podstoupily feminizující genitoplastiku v letech 1996–2018. Pacientky byly navíc kontaktovány a požádány o vyplnění 3 standardizovaných validovaných dotazníků k posouzení jejich současné emoční pohody (WHO-5 Wellbeing Index), LUTS (ICIQ-LUTS) a sexuální spokojenosti (GRISS).

Ze 106 operovaných pacientek bylo do studie zařazeno 64 a z nich 32 (ve věku 17–40 let) poskytlo odpovědi. Ty byly srovnány s odpověďmi 50 zdravých žen odpovídajícího věku a vzdělání oslovených v gynekologických ambulancích. Porovnání neukázalo žádné statisticky významné rozdíly mezi operovanou a kontrolní skupinou z hlediska současné emoční pohody ani LUTS.

Sexuální dysfunkce byly hodnoceny z důvodu, že redukce hypertrofického clitoris, labioplastika a plastika poševního vchodu může vést k problémům v budoucím sexuálním životě. Z hodnoceného souboru pacientek podstoupilo 11 v 80. letech clitoridektomii a 21 moderní feminizující genitoplastiku s redukcí velikosti clitoris a zachováním jeho senzitivity. Výsledky ukázaly statisticky významně horší sexuální funkce u operovaných žen, ale dle do-

tazníku GRISS nedosahovala průměrná míra zhoršení patologických hodnot, tj. sexuální dysfunkce (skóre 4 vs. 1 u kontrolní skupiny na 9bodové stupnici, kde 1 = nejvyšší spokojenost). Bylo zjištěno, že méně žen po feminizující genitoplastice žije ve stálém partnerském vztahu, méně jich má pravidelný pohlavní styk a méně porodí vlastní děti. Přesto by 81 % operovaných žen doporučilo tuto plastiku jakékoliv jiné dívce s kongenitální adrenální hyperplazií a 2/3 operovaných považují za ideální věk pro operaci rané dětství.

Diskutující zajímalo, jaký typ dysfunkce dolních močových cest byl nejčastější. Podle MUDr. Trachty se jednalo o urgence a polakisurie, nebyl ale zjištěn statisticky významný rozdíl oproti kontrolní skupině. Celkem 18 ze 32 pacientek odpovědělo, že mají urgence, ale většina chodí močit 8–9x denně, což není závažná polakisurie. Další diskutující se ptal, zda se lišily výsledky u pacientek po clitoridektomii. K překvapení autorů se výsledky u těchto žen statisticky významně nelišily. To neodpovídá současnému vnímání clitoridektomie jako mutilujícího výkonu, od něhož se ustoupilo. Studie dokládá, že spokojený pohlavní akt není determinován pouze anatomií, ale jde o komplexní lidský fenomén. Poslední dotaz se týkal dosahování orgasmu. Jak řekl MUDr. Trachta, orgasmu se týká 1 z 9 podškál dotazníku GRISS. V hodnoceném souboru byl zjištěn statisticky významně nižší počet orgasmů u operovaných žen v porovnání s kontrolní skupinou. Je ale možné, že tento nižší počet byl dán nižší frekvencí pohlavního styku u těchto žen. ■

31. výroční setkání dětských urologů a nefrologů

21. – 22. 5. 2021

Hotel Studánka, Rychnov nad Kněžnou



pořádá

Česká urologická společnost ČLS JEP — Sekce dětské urologie
ve spolupráci s Urologickou klinikou — dětským oddělením FN a LF UK Hradec Králové



*Jménem organizačního výboru 31. setkání srdečně zveme kolegy na odborný program věnovaný
dětské urologické a nefrologické problematice v krásém prostředí Královéhradeckého kraje.*

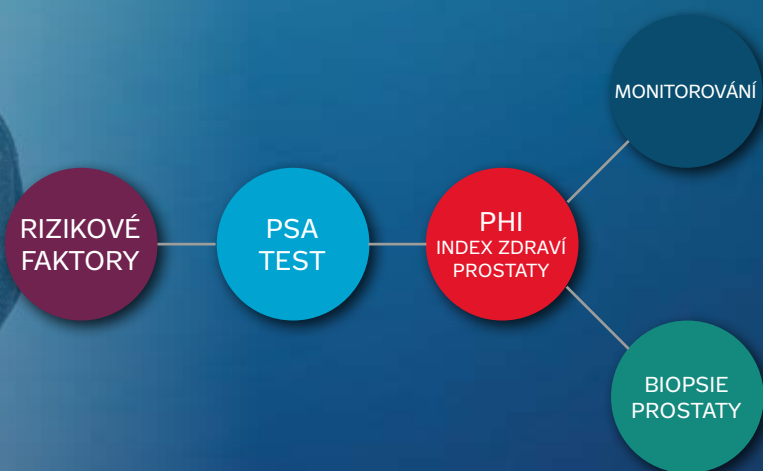
Přijďte, nebudete zklamáni.



Index zdraví prostaty

VÁM POMŮŽE ROZHODNOUT

- výrazně zpřesňuje diagnostiku KP, zejména v tzv. šedé zóně hodnot PSA
- velmi dobře koreluje s Gleason skóre a zvyšuje klinickou specifitu detekce KP
- má široké využití v režimu aktivní surveillance
- přináší další rozhodovací kritérium pro lékaře
- snižuje počet zbytečných biopsií



I ve složitých časech ...
MYSLEME NA PREVENCI

Test **phi** může pomoci rozhodnout, jestli zvýšené hodnoty PSA znamenají riziko rakoviny prostaty a jestli je nutné podstoupit biopsii.



ZASTAVTE PROGRESI¹

 **Erleada[®]**
apalutamid

**PŘEDSTAVUJEME PŘÍPRAVEK
ERLEADA[®] PRO VYSOCE RIZIKOVÉ
PACIENTY S nmCRPC***

**ERLEADA[®]
HRAZENÁ TERAPIE
PRO PACIENTY
S NEMETASTATICKÝM
CRPC¹**

- ✓ léčené ADT
- ✓ s rychle stoupajícím PSA**
- ✓ bez radiograficky detekovatelných metastáz

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ERLEADA

▽ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

NÁZEV: ERLEADA[®] 60 mg potahované tablety. **ÚČINNÁ LÁTKA:** apalutamid. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** K léčbě dospělých mužů s nemetastazujícím, kastrátně rezistentním karcinomem prostaty, u kterých je vysoké riziko rozvoje metastazujícího onemocnění k léčbě dospělých mužů s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty v kombinaci s androgen deprivační terapií. **DAVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Léčba má být zahájena a kontrolována odbornými lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou karcinomu prostaty. Doporučená dávka je 240 mg jako perorální denní dávka. Tablety je nutno polykat celé a lze je užívat bez ohledu na jídlo. Farmakologická kastrace pomocí analoga gonadotropin uvolňujícího hormonu musí během léčby pacientů, kteří nebyli kastrováni chirurgicky, pokračovat. Pokud je dávka vynechána, je nutno ji užít, jakmile to bude možné ve stejný den a následující den se vrátit k obvyklému schématu. Další tablety nemají být užity pro nahrazení vynechaných tablet. Pokud se u pacienta vyskytne toxicita ≥ stupně 3 nebo netolerovatelné nežádoucí účinky, má být podávání přípravku spíše pozastaveno, než trvale vysazeno, do té doby než se příznaky nezlepší na s stupně 1 nebo na stupně původní. Potom má být léčba obnovena ve stejné nebo snížené dávce (180 nebo 120 mg), pokud to bude potřeba. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Epileptické záchvaty: Přípravek Erleada se nedoporučuje u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů nebo jiných predisponujících faktorů. Pokud se objeví během léčby přípravkem Erleada záchvaty, je nutno ji trvale ukončit. Riziko vzniku záchvatů může být zvýšeno u pacientů současně léčených přípravky, které snižují křečový práh. **Pády a fraktury:** U pacientů léčených apalutamidem se vyskytl pády a fraktury. U pacientů má být před zahájením léčby přípravkem Erleada vyhodnocena možnost fraktur a rizika pádu a mají být dále sledováni a léčeni. **Ischemická choroba srdce:** U některých pacientů léčených apalutamidem se vyskytla ischemická choroba srdce, včetně příhod vedoucích k úmrtí. Většina těchto pacientů měla srdce nízkého rizika. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky ischemické choroby srdce a standardní péči má být optimalizována léčba kardiovaskulárních rizikových faktorů, jako je hypertenze, diabetes nebo dyslipidemie. **Současné podávání s jinými léčivými přípravky:** Apalutamid je silným induktorem enzymů a jeho podávání může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně používaných léčivých přípravků. Je nutno se vyhnout současnému podávání apalutamidu s warfarinem a kumarinovými antikoagulanty. Pokud se přípravek Erleada podává současně s antikoagulantem metabolizovaným prostřednictvím CYP2C9 (jako je warfarin nebo acenokumarol), je nutno provádět dodatečné sledování mezinárodního normalizačního poměru. **Nedávne kardiovaskulární onemocnění:** Pacienti s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním v průběhu posledních 6 měsíců byli z klinických studií vyloučeni. Jistiště je přípravek Erleada předepsán, je nutné u pacientů s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním sledovat rizikové faktory, jako jsou hypercholesterolemie, hypertriglyceridémie nebo jiné kardiometabolické poruchy. Je-li to vhodné, mají být pacienti s uvedenými stavy po zahájení léčby přípravkem Erleada léčeni dle doporučených postupů. **Androgenní deprivační léčba může prodloužit QT interval:** U pacientů, kteří mají v anamnézě rizikové faktory pro prodloužení QT intervalu a u pacientů současně léčených přípravky, které mohou interval QT prodloužit, musí lékaři před zahájením léčby přípravkem Erleada vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně potenciálu k torsade de pointes. **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** **Starší pacienti:** U starších pacientů není nutná úprava dávky. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutná opatrnost, protože apalutamid nebyl u této populace pacientů studován. Jistiště byla léčba započata, je nutné pacienty sledovat s ohledem na nežádoucí účinky a dávku snížit dle pokynů. **Porucha funkce jater:** U pacientů s výchozí lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávky potřebná. Přípravek Erleada se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Pediatrická populace:** U pediatrické populace nemá apalutamid k léčbě nemetastazujícího, kastrátně rezistentního karcinomu prostaty žádné významné použití. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otehotnět. **INTERAKCE:** V důsledku léčebných interakcí s inhibitory nebo induktory CYP2C8 nebo CYP3A4 se nepředpokládají žádné klinicky významné změny. **Potenciál apalutamidu ovlivnit expozici jiných léčivých přípravků:** Apalutamid je silným induktorem enzymů a zvyšuje syntézu mnoha enzymů a transportérů; proto se předpokládá interakce s mnoha běžnými léčivými přípravky, které jsou substráty enzymů nebo transportérů. Snížení plasmatických koncentrací může být podstatné a může vést ke ztrátě nebo snížení klinického účinku. Je zde rovněž riziko zvýšené toxicity aktivních metabolitů. **Enzymy metabolizující léčivé přípravky:** Jistiště jsou substráty CYP2B6 (např. efavirenz) podávány současně s přípravkem Erleada, je nutné sledovat nežádoucí účinky a vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být

potřeba upravit dávku k udržení optimálních plasmatických koncentrací. U člověka je apalutamid silným induktorem CYP3A4 a CYP2C19 a slabým induktorem CYP2C9. Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které se primárně metabolizují prostřednictvím CYP3A4 (např. darunavir, felodipin, midazolam, simvastatin), CYP2C19 (např. diazepam, omeprazol) nebo CYP2C9 (např. warfarin, fenytoin) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Tam, kde je to možné, se doporučuje náhrada těchto léčivých přípravků nebo je nutno vyhodnocovat ztrátu účinnosti, pokud se léčivý přípravek podává dál. Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které jsou substráty UGT (např. levotyroxin, kyselina valproová) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Pokud s přípravkem Erleada musí být substráty UGT podávány, je nutné vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plasmatických koncentrací. **Lékové transportéry:** Současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp (např. kolchicin, dabigatran-etexilát, digoxin), BCRP nebo OATP1B1 (např. lapatinib, methotrexát, rosuvastatin, repaglinid) může vést k nižší expozici těmto léčivým přípravkům. Pokud jsou substráty P-gp, BCRP nebo OATP1B1 podávány současně s přípravkem Erleada, je nutné vyhodnocovat ztrátu účinnosti substrátu a může být potřeba upravit dávku k udržení optimálních plasmatických koncentrací. Na základě údajů in vitro nelze vyloučit inhibici transportérů organického kationtu 2 (OCT2), transportérů organického aniontu 3 (OAT3) a extruzních transportérů léčiv a toxinů (multidrug and toxin extrusion - MATE) apalutamidem a jeho N-desmethyl metabolitem. **Léčivé přípravky, které prodlouží interval QT:** Jelikož ADT může prodloužovat QT interval, je nutno současně podávat přípravku Erleada s léčivými přípravky, o nichž je známo, že interval QT prodloužují, nebo s léčivými přípravky schopnými navodit torsade de pointes, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika (např. haloperidol) atd., pečlivě vyhodnotit. **Pediatrická populace:** Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** **Není známo, zda jsou apalutamid nebo jeho metabolity přítomny ve spermatu.** Přípravek Erleada může být pro vyvíjející se plod škodlivý. Pacienti žijící pohlavním životem s ženami ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Erleada a 3 měsíce po poslední dávce používat kondom spolu s další vysoce účinnou antikoncepční metodou. **Těhotenství:** Přípravek Erleada je kontraindikován u žen, které jsou těhotné nebo mohou otehotnět. Na základě mechanismu účinku může přípravek Erleada vyvolat poškození plodu, pokud se podává v těhotenství. **Kojení:** Není známo, zda se apalutamid/metabolity vylučují do lidského mléka. Riziko pro kojení nelze vyloučit. Přípravek Erleada se nesmí užívat během kojení. **Fertilita:** Na základě studií na zvířatech může přípravek Erleada u samců v plodném věku snížit fertilitu. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou únava (26 %), kožní vyrážka (26 % jakéhokoli stupně a 6 % stupně 3 nebo 4), hypertenze (22 %), návaly horka (18 %), artralgie (17 %), průjem (16 %), pád (13 %) a snížení tělesné hmotnosti (13 %). Další významné nežádoucí účinky zahrnují fraktury (11 %) a hypotenzii (8 %). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Na předávkování apalutamidem neexistuje žádné specifické antidotum. Při předávkování ukončete podávání přípravku Erleada, přijměte obecná podporná opatření do doby, než se klinická toxicita zmírní nebo vymizí. Nežádoucí účinky nebyly při předávkování dosud pozorovány, předpokládá se, že by takové účinky připomínaly nežádoucí účinky. **SKLADOVÁNÍ:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALení:** Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Lahvička se 120 potahovaných tabletek. Krabička na 28 dní se 112 potahovaných tabletek a 4 kartonových pouzderch po 28 potahovaných tabletek. Krabička na 30 dní se 120 potahovaných tabletkami v 5 kartonových pouzderch po 24 potahovaných tabletkách. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/18/1342/001, EU/1/18/1342/002, EU/1/18/1342/003. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 01/10/2020 **VÝDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika. *Prosím, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

* Statisticky významné snížení rizika vzniku vzdálených metastáz nebo smrti (MFS) s přípravkem ERLEADA[®] + ADT vs. ADT samotná u pacientů s vysoce rizikovým nemetastatickým CRPC¹.

** Doba zdvojnásobení PSA (PSA – DT) ≤ 10 měsíců

Reference: 1. ERLEADA[®] Souhrn údajů o přípravku 1/2020.

Janssen-Cilag s.r.o.
Walterovo náměstí 329/1
158 00 Praha 5 – Jinonice
www.janssen.com

 **Janssen Oncology**
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson