67

Co zaznělo na 67. výroční konferenci ČUS

20.–21. října 2021

ČUS

Zkrácené informace o léčivém přípravku

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC.**

Název přípravku: NUBEQA 300 mg potahované tablety. **Dostupné lékové formy:** potahované tablety **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje darolutamidum 300 mg. **Indikace:** Přípravek NUBEQA je indikován k léčbě dospělých mužů s nemetastazujícím kastračně rezistentním karcinomem prostaty (non metastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC), u kterých je vysoké riziko rozvoje metastatického onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 600 mg darolutamidu (dvě 300mg tablety) užívaných dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 1 200 mg. U pacientů, kteří nebyli chirurgicky kastrováni, je třeba během léčby pokračovat ve farmakologické kastraci pomocí analoga hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH). Pokud pacient vynechá dávku, má ji užít co nejdříve před následující plánovanou dávkou, jakmile si vzpomene. Pacient nemá užít dvě dávky současně, aby nahradil vynechanou dávku. Pokud se u pacienta vyvine toxicita ≥ 3. stupně nebo netolerovatelná nežádoucí reakce, je třeba přípravek vysadit nebo snížit dávkování na 300 mg dvakrát denně, dokud se příznaky nezmírní. V léčbě je pak možné pokračovat v dávce 600 mg dvakrát denně. Snížení dávky na méně než 300 mg dvakrát denně se nedoporučuje. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m^2), kteří nepodstupují dialýzu, je doporučená zahajovací dávka 300 mg dvakrát denně. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh B a C) je doporučená zahajovací dávka 300 mg dvakrát denně. Přípravek NUBEQA je určen k perorálnímu podání. Tablety se mají užívat vcelku s jídlem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. **Zvláštní upozornění a opatření:** Pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a pacienty se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater je třeba pečlivě sledovat z hlediska nežádoucích účinků. U pacientů s klinicky významným kardiovaskulárním (KVS) onemocněním v průběhu posledních 6 měsíců, nebyla bezpečnost darolutamidu stanovena. Jestliže lékař předepíše přípravek NUBEQA, je třeba pacienty s klinicky významným KVS onemocněním léčit podle stanovených postupů. Použití silných induktorů CYP3A4 a P-gp během léčby darolutamidem může snížit plazmatickou koncentraci darolutamidu, proto se jejich podání nedoporučuje, pokud existuje jiná alternativa. Pacienty je třeba sledovat z hlediska nežádoucích účinků substrátů BCRP, OATP1B1 a OATP1B3, protože souběžné podávání s darolutamidem může zvýšit plazmatickou koncentraci těchto substrátů. Souběžnému podávání rosuvastatinu je třeba se vyhnout, pokud je k dispozici léčebná alternativa. Androgenní deprivační léčba může prodloužit QT interval a proto lékaři mají před zahájením léčby přípravkem NUBEQA vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně možnosti vzniku torsade de pointes. Přípravek NUBEQA obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Tento léčivý přípravek není indikován u žen ve fertilním věku. Nesmí se používat u žen, které jsou těhotné, které mohou otěhotnět nebo které kojí. Pokud je pacient sexuálně aktivní s ženou ve fertilním věku musí během léčby přípravkem NUBEQA a po dobu 1 týdne po jejím skončení používat vysoce účinnou antikoncepční metodu (míra selhání < 1 % za rok) a u těhotných žen kondom. NUBEQA může u mužů s reprodukčním potenciálem narušit plodnost. **Interakce:** Použití silných induktorů CYP3A4 a P-gp během léčby darolutamidem může snížit plazmatickou koncentraci darolutamidu. Jeho souběžné podávání s kombinovanými P-gp a silnými CYP3A4 zvyšuje expozici darolutamidu. Pacienty je třeba sledovat z hlediska nežádoucích účinků substrátů BCRP, OATP1B1 a OATP1B3, protože souběžné podávání s darolutamidem může zvýšit plazmatickou koncentraci těchto substrátů. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: únava/astenické stavy, snížený počet neutrofilů, zvýšený bilirubin, zvýšená AST. Časté: Ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, vyrážka, bolest v končetině, muskuloskeletální bolest, zlomeniny. Ostatní klinicky významné nežádoucí účinky byly hlášeny s nižší četností. **Podmínky uchovávání:** nevyžadují se žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/20/1432/001-002. **Datum revize textu:** 08. 10. 2020.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.
CF kód: MA-M_DAR-CZ-0002-1 04/2021

NÚ = nežádoucí účinky; ADT = androgen-deprivační terapie; AR = androgenní receptor; MFS = přežití bez metastáz; nmCRPC = nemetastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty; OS = celkové přežití.

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku Nubeqa (darolutamid) – poslední revize textu 8. 10. 2020. **2.** Fizazi K, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1040-1049. **3.** Ito Y, Sadar MD. Enzalutamide and blocking androgen receptor in advanced prostate cancer: lessons learnt from the history of drug development of antiandrogens. *Res Rep Urol.* 2018;10:23-32.

PP-NUB-CZ-0027-1 07/2021

OBSAH

SOUČASNÉ MOŽNOSTI TERAPIE CYSTOLITIÁZY 9

ANDROLOGIE 13
- Řešení plastické indurace penisu v době bez kolagenázy
- Důsledky onemocnění COVID-19 z pohledu androloga

POSTAVENÍ ANDROGEN DEPRIVAČNÍ TERAPIE V SOUČASNÉ LÉČBĚ 17
- ADT jako součást moderní léčby vysoce rizikového hormonálně senzitivního metastatického karcinomu prostaty (mHSCP)
- ADT jako součást moderní léčby nemetastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty (M0CRPC)

ONKOUROLOGIE I 23
- Riziko biochemické recidivy u pacientů s pozitivním chirurgickým okrajem po radikální prostatektomii
- Anatomická studie hodnotící ohraničení předního fibromuskulárního stromatu s cílem dosáhnout maximálního šetření uretry u radikální prostatektomie – pilotní studie
- Tuková tkáň odstraněná z oblasti před prostatou a hrdlem močového měchýře během robotické radikální prostatektomie obsahuje lymfatické uzliny
- Systematická peroperační histologie během roboticky asistované radikální prostatektomie s lymfadenektomií: první zkušenosti
- Naše zkušenosti s aplikací SpaceOAR hydrogelu® před radikální radioterapií karcinomu prostaty
- Mikrosonografie vs. MRI v primodiagnostice karcinomu prostaty

MÉNĚ OBVYKLÉ VÝKONY V ROBOTICKÉ CHIRURGII 27

POKROČILÝ KARCINOM PROSTATY – JEDNEJTE VČAS..... 29
LITIÁZA: PYEOLITIÁZA 20 mm – JAKÝ POSTUP LÉČBY ZVOLIT ? 35

VYZVANÉ PŘEDNÁŠKY ZAHRANIČNÍCH ODBORNÍKŮ 39

- Paradigmata současných názorů na léčbu lokalizovaného vysoce rizikového karcinomu prostaty
- Radikální cystektomie pro karcinom močového měchýře – porovnání otevřené, laparoskopické a robotické operace

BAVENCIO – ZÁSADNÍ MILNÍK V LÉČBĚ UROTELIÁLNÍHO KARCINOMU.....43

HORMONY V UROLOGII.....47

- Hormony v diagnostice a léčbě v andrologii
- Co by měl urolog vědět o endokrinologii nadledvin
- Hormony v diagnostice a léčbě v ženské urologii

MEZIOBOROVÁ SPOLUPRÁCE V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ PACIENTŮ S NEMETASTATICKÝM CRPC 53

ONKOUROLOGIE II 59

FUNKČNÍ UROLOGIE A INFEKCE 67

- Močový mikrobiom
- Technologie metody Rezúm a výsledky mezinárodních studií
- Technologie Rezúm – od myšlenky přes experimentální a klinické studie po každodenní klinickou praxi

SpeediCath® Navi
katetr s flexibilní špičkou pro muže

Coloplast

SpeediCath® Navi

SpeediCath® Navi
Nový katetr s flexibilní špičkou připravený k okamžitému použití

Flexibilní špička a měkčí katetr přispívají k šetrnému zavedení katetru a hladkému průchodu mužskou močovou trubicí, která je přirozeně zakřivená. Hydrofilní potažení katetru a oček katetru podporuje šetrnou katetrizaci[1,2].

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

Pro vzorky zdarma volejte bezplatnou linku 800 100 416.

SpeediCath Navi je potažený sterilní katetr pro muže určený pro intermitentní katetrizaci. Uživatel může provádět samokatetrizaci pouze po proškolení lékařem. Katetrizaci může provádět i pečující osoba, která byla proškolena o správné technice provedení zdravotnickým odborníkem. Úplný návod k použití najdete na **www.coloplast.cz**.

1. De Ridder DJ, Everaert K, Fernández LG, Valero JV, Durán AB, Abrisqueta ML,Ventura MG, Sotillo AR. Intermittent catheterisation with hydrophilic coated catheters (SpeediCath) reduces the risk of clinical urinary tract infection in spinal cord injured patients: a prospective randomised parallel comparative trial. Eur Urol 2005; 48:991-995.
2. Stensballe J. et al. Hydrophilic coated catheters for intermittent catheterisation reduce urethral micro trauma: a prospective, randomised, participant blinded, crossover study of three different types of catheters. European Urology 2005, Vol. 48 (6) p. 978-983.

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. © 2021-11
Všechna práva vyhrazena pro Coloplast A/S, 3050 Humlebaek, Dánsko.

Coloplast

Coloplast Czech s.r.o.
Radlická 740/113d
158 00 Praha 5
tel. 244 470 212
info@coloplast.cz
www.coloplast.cz

Péče o klienty:
bezplatná informační linka 800 100 416

- Vyšetření cirkulujících nádorových buněk u pacientů podstupujících operační výkon v důsledku urologických malignit
- Peroperační sonografie v diagnostice cystického tumoru ledviny – kazuistika
- Bamlanivimab v prevenci symptomatického průběhu SARS-CoV-2 u pacientů s imunochemoterapií uroonkologických malignit
- Dynamická biopsie sentinelové uzliny a její role v invazivním stagingu u cN0 karcinomu penisu. Zkušenosti jednoho pracoviště za 10 let.
- Četnost benigních tumorů po resekcích ledvin a spojitost mezi nálezem maligního tumoru a předoperačními klinickými parametry
- Má remanentní tumor v časné re-resekci vysoce rizikového uroteliálního karcinomu močového měchýře vliv na prognózu pacienta?
- Přesnost operatérova odhadu finální histologie při transuretrální resekci tumoru močového měchýře (TURBT)
- Imunitně navozená kolitida u pacienta s metastatickým renálním karcinomem (mRCC)
- Anatomická komplexita renálních tumorů dle RENAL a jejich vztah k peroperačním výsledkům u roboticky asistované resekce ledvin
- Vliv jodové kontrastní látky na výsledek cytologie moči a dopad pro klinickou praxi
- Synchronní oboustranný tumor varlete u kojence
- Spektrum operačních výkonů pro nádory ledvin
- Depistáž Lynchova syndromu u pacientů s uroteliálním karcinomem horních cest močových
- Benigní retroperitoneální zralý cystický teratom – vzácný nález u 67letého muže
- Derivace moče při roboticky asistované radikální cystektomii

TIRÁŽ

Co zaznělo na 67. výroční konferenci České urologické společnosti ČLS JEP, 20.–21. 10. 2021

Na základě sdělení 67. 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., 2022

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

DUTROZEN
dutasterid / tamsulosin

CÍLENÁ LÉČBA

- Léčba středně těžkých až těžkých příznaků BHP[1]
- Snížení rizika ARM a chirurgického výkonu u pacientů se středně těžkými až těžkými příznaky BHP[1]

Zkrácená informace o přípravku: Dutrozen 0,5 mg/0,4 mg tvrdé tobolky. Léčivá látka: Jedna tvrdá tobolka obsahuje dutasteridum 0,5 mg a tamsulosini hydrochloridum 0,4 mg. **Indikace:** Léčba středně těžkých až těžkých příznaků benigní hyperplazie prostaty (BHP). Snížení rizika akutní retence moči (ARM) a chirurgického výkonu u pacientů se středně těžkými až těžkými příznaky BHP. **Dávkování:** Doporučená dávka je 1 tobolka (0,5 mg/0,4 mg) jednou denně. Perorální podání. Pacienti mají být poučeni, aby polykali tobolky celé, přibližně 30 minut po stejném jídle daného dne. Tobolky se nesmí žvýkat ani otevírat. Kontakt s obsahem tobolky s dutasteridem obsažené uvnitř tvrdé tobolky, může způsobit podráždění orofaryngeální sliznice. **Kontraindikace:** Ženy, děti a dospívající mladší 18 let; pacienti s hypersenzitivitou na dutasterid, další inhibitory 5-alfa-reduktázy, tamsulosin (včetně angiodému indukovaného tamsulosinem), sóju, arašídy (sójový lecithin) nebo na kteroukoli pomocnou látku; pacienti s anamnézou ortostatické hypotenze; pacienti s těžkou poruchou funkce jater. **Zvláštní upozornění:** Muži užívající dutasterid/tamsulosin proto mají být pravidelně vyšetřováni s ohledem na karcinom prostaty. Dutasterid/tamsulosin způsobuje pokles střední koncentrace PSA v séru po šesti měsících léčby přibližně o 50 %. Opatrnost u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. V průběhu léčby tamsulosinem se může objevit snížení krevního tlaku a ortostatická hypotenze. Zahájení léčby u pacientů plánovaných k operaci katarakty se nedoporučuje, protože byl u některých pacientů současně nebo v minulosti léčených tamsulosinem pozorován syndrom intraoperační plovoucí duhovky (IFIS, varianta syndromu malé zornice). Tamsulosin se nedoporučuje u pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A4 a má být užíván s opatrností u pacientů, kteří užívají středně silné inhibitory CYP3A4, silné nebo středně silné inhibitory CYP2D6, kombinaci inhibitorů CYP3A4 a CYP2D6, nebo u pacientů známých jako pomalí metabolizátoři CYP2D6. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná opatrnost. Dutasterid se vstřebává kůží, proto se ženy, děti a dospívající musí vyhnout kontaktu s prosakujícími tobolkami. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce; propylenglykol; může obsahovat sójový lecithin. Jestliže je pacient alergický na arašídy nebo sóju, nemá tento léčivý přípravek užívat. **Interakce:** Souběžné podání s verapamilem nebo diltiazemem může zvýšit koncentrace dutasteridu v séru. Dlouhodobé souběžné podávání dutasteridu s léčivy, která jsou silnými inhibitory izoenzymu CYP3A4 (např. ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, perorálně podávaný ketokonazol), může zvýšit sérové koncentrace dutasteridu. Společné podávání tamsulosinu s léky, které mohou snižovat krevní tlak, včetně anestetik, inhibitorů PDE5 a dalších antagonistů alfa1-adrenoceptoru, může vést ke znásobení hypotenzních účinků. Dutasterid-tamsulosin nemá být užíván v kombinaci s dalšími antagonisty alfa1-adrenoceptoru. Při podávání dutasteridu-tamsulosinu v kombinaci s cimetidinem a warfarinem je nutná opatrnost. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Doporučuje se, je-li nebo může-li být pacientova partnerka těhotná, aby pacient zabránil kontaktu své partnerky se svým spermatem tím, že bude používat kondom. Není známo, zda se dutasterid nebo tamsulosin vylučují do lidského mateřského mléka. Dutasterid ovlivňuje vlastnosti spermatu u zdravých mužů (snížení počtu spermií, objemu spermatu a pohyblivosti spermií). Možnost snížení mužské fertility nelze vyloučit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti mají být informováni o možnosti výskytu příznaků souvisejících s ortostatickou hypotenzí, jako je závrať. **Nežádoucí účinky:** Časté: Závrať, Impotence, Ovlivnění (snížení) libida, Poruchy ejakulace, Poruchy prsu (včetně citlivosti a jejich zvětšení). Uchovávání: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Velikost balení:** 90 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Registrační číslo:** 87/145/18-C. **Datum revize textu:** 31.3.2020. Výdej je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku, které obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Reference: 1. SPC přípravku Dutrozen, datum revize textu 31.3.2020.

Určeno pro odbornou veřejnost.

Zentiva, k.s., marketingové oddělení, U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111, www.zentiva.cz

ZENTIVA

ID 6079/2020/02

EDUKAČNÍ KURZ ENDOUROLOGIE

Současné možnosti terapie cystolitiázy

MUDr. Aleš Petřík, Ph.D. (Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha, urologické oddělení nemocnice České Budějovice)

V sekci věnované léčbě cystolitiázy prezentoval MUDr. Petřík metody spojené s největší účinností, bezpečností a komfortem pro pacienty. Jak vysvětlil, tyto požadavky splňuje v současné době endoskopický zákrok s využitím laserové dezintegrace konkrementu a odsátím drti nebo kombinace balistické metody s ultrazvukem. Perkutánní zákrok je dnes vyhrazen pro muže s poškozením uretry a některé dětské pacienty. Svoji prezentaci doplnil 2 videozáznamy dezintegrace močových konkrementů pomocí obou uvedených endoskopických metod. V závěru také zmínil, že u pacientů s cystolitiázou bez benigní obstrukce prostatou (BPO) není nutný dezobstrukční zákrok, a naopak u pacientů s BPO lze provést dezintegraci konkrementu i dezobstrukci bezpečně v 1 době.

Etiologie cystolitiázy

Cystolitiáza představuje asi 5 % všech případů urolitiázy. Etiologicky rozdělujeme toto onemocnění do 3 skupin: 1) Primární cystolitiáza postihuje dětské pacienty převážně v rozvojových zemích a její příčinou je dehydratace a malnutrice. 2) U nás jsou mnohem častější sekundární cystolitiázy, které vznikají v důsledku obstrukce vývodních cest z močového měchýře (BOO, bladder outlet obstruction), a to zvětšenou prostatou nebo strikturou uretry. 3) Třetí skupinu tvoří sekundární konkrementy, které vznikly v horních cestách močových a do močového měchýře doputovaly ureterem.

Historie léčby cystolitiázy

Cystolitiáza provází lidstvo od nepaměti. Odstraňování konkrementů bylo ve starověku a středověku provázeno významnými komplikacemi a vysokou mortalitou. Zásadní změnu přineslo zavedení mechanické litotrypse. Jako první provedl tento výkon v roce 1832 Jean Civiale. Mortalita pacientů dosahovala 2,2 % v porovnání s 18,8 % u klasických litotomií. Velkým problémem byly zejména zpočátku septické komplikace.

Možnosti terapie cystolitiázy

V současné době jsou možnosti terapie cystolitiázy široké. Zahrnují již méně používané metody, jako je suprapubická cystolitotomie, rozpuštění konkrementu, extrakorporální litotrypse (SWL) a mechanická litotrypse, a dnes nejpoužívanější metodu endoskopické cystolititrypse prováděnou transuretrálním nebo perkutánním přístupem. Suprapubická cystolitotomie je spojena s delší hospitalizací a delší dobou katetrizace než současné endoskopické výkony.[1] Pro disoluční metody v léčbě cystolitiázy nemáme k dispozici důkazy z kvalitních klinických studií. K rozpuštění konkrementů z kyseliny močové se používají alkalické roztoky, u infekčních struvitových konkrementů Subyho G roztok. SWL je dnes méně užívaná metoda. Nedávná práce zahrnující 100 pacientů s konkrementy o velikosti ≤2 cm prokázala po III. době srovnatelné výsledky s transuretrální cystolitotrypsí (94 vs. 98 %, p = 0,3).[2] Nástroje používané k mechanické litotrypsi jsou ale často příčinou komplikací v podobě krvácení a poškození sliznice močového měchýře.

Endoskopická litotrypse

Dnes nejvíce používanou metodou je endoskopická cystolitotrypse. Z možných přístupů se častěji volí transuretrální. Perkutánní suprapubický přístup (s vytvořením traktu odpovídajícímu perkutánním výkonům na ledvině) je vyhrazen pro pacienty s poškozením uretry a pro dětské pacienty.

Litotrypsi je možné provádět metodou elektrohydraulickou, balistickou, ultrazvukovou, kombinací balistické a ultrazvukové metody nebo dnes nejčastěji pomocí laseru. První metoda URAT-1 využívající sondu s rázovou vlnou vyvinutá Ing. Jutkinem v Sovětském svazu se používala v 70. letech. Tato razantnější metoda byla spojena se značným rizikem poškození sliznice močového měchýře.[3] Balistickou litotrypsi dělíme na pneumatickou a elektromagnetickou. Jde o rozbíjení konkrementu mechanickým rázem sondy. Ultrazvuková dezintegrace spočívá v rozbití konkrementu pomocí podélných a příčných vibrací a současném odsávání drti. Lepší dezintegrace konkrementu je dosaženo při kombinaci balistiky a ultrazvuku. U laserové metody se využívají HoYAG lasery. Liší se v nastavení na 30 W (2,5 J x 5 Hz) nebo 100 W (3,5 J x 5 Hz).[4] V současné době jsou k dispozici Moses technologie umožňující otevření kanálu pro průchod drtícího pulzu. Používají se 2 následné pulzy. Výhodou je lepší dezintegrace konkrementu a jeho menší migrace v průběhu terapie. Důkazů z klinických studií o přínosu této metody je málo. V roce 2020 byla publikována práce zahrnující 20 pacientů, která uvádí dobré výsledky při provedení HOLEP cystolitotrypse.[5]

Kvalitní studie, které by porovnávaly jednotlivé metody, nejsou k dispozici. Doporučení Evropské urologické společnosti (EAU) pro léčbu cystolitiázy uvádí výsledky systematického průzkumu literatury a analýzy vyhledaných prací. Zahrnují pouze 5 nerandomizovaných studií s 385 pacienty, které přinesly nejednotné výsledky a důkazy úrovně 4.[6]

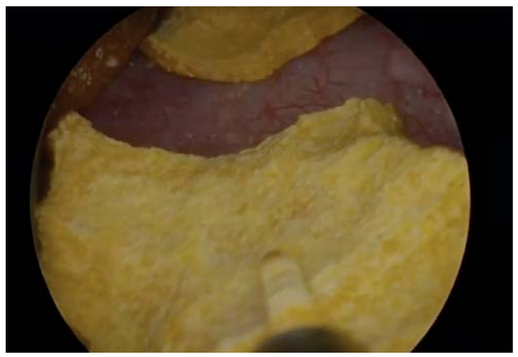
Z instrumentaria lze použít cystoskop, nefroskop nebo resek-

toskop. Cystoskop dává možnost snadného zavedení, ale pouze u flexibilních nástrojů, a pokud není k dispozici speciální laserový cystoskop s možností irigace, je zákrok problematický. Další možností je nefroskop s kontinuální irigací umožňující zavedení 4mm rovného nástroje. Pomocí resektoskopu je možné zavést laserové zavaděče nebo 4–5mm nástroj s možností irigace. O volbě nástroje rozhoduje jednak možnost kontinuální irigace, dále možnost přímého kanálu pro zavádění rigidních nástrojů a možnost výplachu (odsátí drti).
Transuretrální a perkutánní přístup porovnávala metaanalýza studií zahrnujících celkem 409 pacientů.[1] Z hlediska eliminace konkrementů prokázaly oba přístupy srovnatelnou účinnost. Použití transuretrální cesty bylo spojeno s kratším pobytem v nemocnici a menší bolestivostí.

Videozáznamy endoskopické transuretrální cystolitotrypse

Na videozáznamu ukázal MUDr. Petřík laserovou cystolitotrypsi s využitím kontinuálně průtokového resektoskopu a Holmium laseru. Jak popsal, dezintegrace konkrementu začíná po povrchu (aby nedošlo k rozlomení kamene) a pomocí bezkontaktní odpařovací techniky je odstraňováno co nejvíce materiálu. Konkrement se tímto postupem rozpadá pouze na prach. Použito bylo nastavení 2,5 J a frekvence 12/15 Hz, což odpovídá celkové energii 25–30 W na pulz. Ve chvíli, kdy se začne konkrement pohybovat, je vhodné snížit frekvenci nebo energii. Poškození urotelu lze předcházet bezkontaktním postupem. Když se konkrement rozpadne, používá se jiné nastavení: 0,2 J x 50 Hz, tj. 10 W. Při tomto nastavení cílí vlákno laseru na střed konkrementu a rozlamuje jej na menší části. Tento postup s sebou již nese možnost poškození sliznice močového měchýře. Zde je ale energie nízká a poškození sliznice není tak velké a zasahuje jen do malé hloubky (0,4 mm). Po odpaření povrchových částí konkrementu a dezintegraci zbývající části na menší úlomky lze vytvořenou drť vypláchnout. Po výkonu se na 12–24 hodin pacientovi ponechává permanentní katétr. U laserovém výkonu je hematurie pozorována méně často než při použití starších metod.
U menších konkrementů dochází při dezintegraci k jejich pohybu, a proto je třeba použít jinou metodu. Spočívá ve vytvoření otvoru do středu konkrementu a odpařování materiálu a odlamování malých kousků od jeho středu.

Obr. 1. Snímek z videozáznamu dezintegrace močového konkrementu v močovém měchýři laserem při endoskopické transuretrální cystolitotrypsi.



Postup vyžaduje zkušenost. Nejdůležitější je dodržet vzdálenost mezi koncem vlákna a konkrementem, kontinuální irigace a odsávání.
Na dalším videu ukázal MUDr. Petřík metodu využívající kombinaci balistiky a ultrazvuku. Byl použit resektoskop s morcelační optikou a odsávání kombinovaným přístrojem. Přisátí konkrementu k sondě bez tlaku na stěnu močového měchýře vede k dezintegraci konkrementu a odsávání drti. Nastavit je možné 2 úrovně energie. Důležitá je trpělivost, pečlivost a náplň močového měchýře.
U dětských pacientů je limitem transuretrálního přístupu průměr uretry. Lze použít dětské nefroskopy a endoskopy i retroskopy.

Současná cystolitotrypse a dezobstrukce

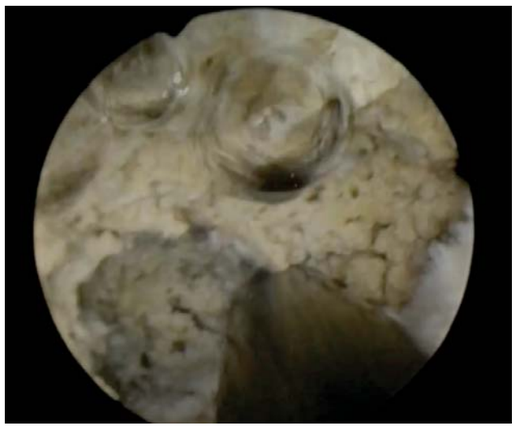
Dříve platilo, že přítomnost cystolitiázy je indikací k provedení dezobstrukčního výkonu. Ve studii z roku 2004 zahrnující 50 pacientů s cystolitiázou ukázalo urodynamické vyšetření přítomnost BPO (benigní obstrukce prostaty) pouze v 51 % případů, u 68 % pacientů byla zjištěna hyperaktivita detruzoru a u 10 % jeho hypoaktivita. Dnes je u pacientů s cystolitiázou a zvětšením prostaty, u nichž není přítomna BPO, možné po důkladném posouzení stavu a diskusi s pacientem pouze odstranit konkrement a neprovádět dezobstrukci. Ta je ovšem indikovaná v případě recidivy cystolitiázy. Pokud je kromě cystolitiázy přítomna i BPO, můžeme volit transuretrální resekci prostaty nebo enukleaci prostaty Holmium laserem, kde je výhodou použití stejného nástroje pro dezintegraci i pro odstranění. Bylo doloženo, že kombinace cystolitotrypse a dezobstrukce v 1 době je možná a nezvyšuje výskyt komplikací.[7]

Závěr

V terapii cystolitiázy jsou dnes upřednostňovány endoskopické metody. Pokud je to možné, je preferován transuretrální přístup před perkutánním, protože je pro pacienta příjemnější a méně invazivní. Pro dezintegraci konkrementu je možné použít Holmium YAG laser, výhodou jsou přístroje s Moses efektem nebo se stabilizací a možná je také kombinace balistiky a ultrazvuku, která dává velmi dobré výsledky. Perkutánní přístup je vyhrazen pro pacienty s poškozením uretry a je ke zvážení u dětských pacientů.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Obr. 2. Snímek z videozáznamu dezintegrace močového konkrementu v močovém měchýři kombinací balistické metody s ultrazvukem při endoskopické transuretrální cystolitotrypsi



OLYMPUS

OLYMPUS EMPOWER H Laser Portfolio

More Versatility and Increased Frequency for Laser Therapy

One Interface throughout the Entire OLYMPUS EMPOWER Portfolio
The simple selection of settings allows for convenient treatment of procedures with clinically relevant parameters. An intuitive interface facilitates an easy transition between emission modes in a wide range of settings.

Various Emission Modes
The OLYMPUS EMPOWER lasers offer specific emission modes for your individual surgical needs.

OLYMPUS EMPOWER Lasers Fibers
A full range of laser fibers is available for the OLYMPUS EMPOWER series. The ball-tip fiber allows you to maintain visualization of a stone as the fiber is inserted into a deflected scope.

Stabilization Mode on OLYMPUS EMPOWER H65 and H100
The stabilization mode creates a path of vapor between the fiber tip and the stone to stabilize the stone during dusting, resulting in a reduced retropulsion effect. The long pulse modulation allows a more efficient and precise treatment of stones due to reduced movement.

OLYMPUS CZECH GROUP, S.R.O., ČLEN KONCERNU
Evropská 176/16, 160 41 Praha 6, Czech Republic | tel.: +420 221 985 111
E-mail: objednavky-MSD@olympus.cz, servis-MSD@olympus.cz, info-MSD@olympus.cz | www.olympus.cz

Literatura

1. Donaldson, J. F., Ruhayel, Y., Skolarikos, A. et al. Treatment of Bladder Stones in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-analysis on Behalf of the European Association of Urology Urolithiasis Guideline Panel. Eur Urol. 2019 Sep; 76(3): 352-367.
2. Ali, M., Hashem, A., Helmy. T. E. et al. Shock wave lithotripsy versus endoscopic cystolitholapaxy in the management of patients presenting with calcular acute urinary retention: a randomised controlled trial. World J Urol. 2019 May; 37(5): 879-884.
3. Reuter, H. J. Electronic lithotripsy: transurethral treatment of bladder stones in 50 cases. J Urol. 1970 Dec; 104(6): 834-838.
4. Kawahara, T., Ito, H., Terao, H. et al. Correlation between the operation time using two different power settings of a Ho: YAG laser: laser power doesn't influence lithotripsy time. BMC Res Notes. 2013 Mar 5; 6: 80.
5. Agarwal, D. K., Krambeck, A. E., Nottingham, C. U. et al. Moses Augmented Holmium Laser Cystolitholapaxy Is an Effective Safe Method for Treatment of Intravesical Calculi. Videourology. Jun 2020.
6. Tirk, C., Donaldson, J. F., Neisius, A. et al. EAU Gudelines on Bladder Stones 2021. Dostupné na: https://uroweb.org/guideline/bladder-stones/.
7. Millán-Rodríguez, F., Errando-Smet, C., Rousaud-Barón, F. et al. Urodynamic findings before and after noninvasive management of bladder calculi. BJU Int. 2004 Jun; 93(9): 1267-1270.

V bloku věnovaném andrologii přednášeli MUDr. J. Novák a prim. L. Zámečník.

Andrologie

V sekci věnované andrologii zazněly pod předsednictvím MUDr. Libora Zámečníka, Ph.D., FEBU, FECSM, (Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha) 2 přednášky. O možnostech léčby plastické indurace penisu hovořil MUDr. Bittner, který ukázal, že v současné době, kdy již není v ČR dostupná klostridiová kolagenáza, lze v léčbě tohoto postižení využít pouze injekční intralesionální aplikaci kyseliny hyaluronové, která ovšem není podložena daty z kontrolovaných studií, pro zmírnění bolesti rázovou vlnu a dále chirurgické postupy. Ty zahrnují zkracovací operace indikované u mužů s malým ohnutím penisu, prodlužovací operace se záplatou u mužů s velkým ohnutím a dobrou erekcí a penilní implantáty u mužů s velkým ohnutím a poruchami erekce. MUDr. Novák se zaměřil na dopad pandemie COVID-19 na erektilní dysfunkci, sexualitu a fertilitu mužů. Vysvětlil multifaktoriální příčiny vzniku erektilní dysfunkce po této infekci a mechanismus poruchy fertility, který je dán spíše zánětlivou imunitní reakcí při COVID-19 než působením samotného viru. Také ukázal, že dosud neexistují důkazy, že by mRNA vakcíny proti SARS-CoV-2 způsobovaly neplodnost.

Řešení plastické indurace penisu v době bez kolagenázy

MUDr. Lukáš Bittner (Andrologická klinika, Praha, Urologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha)

Farmakologická léčba

Klostridiová kolagenáza používaná dříve v léčbě plastické indurace penisu není v současné době v EU dostupná. Společnost Sobi nemá informace o tom, že by měly být dodávky obnoveny. Možný je dovoz z USA (přípravek Xiaflex od firmy Tanner Pharma Group), cena je ale enormně vysoká. Případné alternativní perorální přípravky, jako je vitamin E, karnitin, potasium para-aminobenzát nebo pentoxyfilin, nemají podle aktuálních doporučení Evropské urologické společnosti (EAU) žádné důkazy o účinnosti v dané indikaci.[1] Z důvodu malé účinnosti a vedlejších účinků není doporučen ani tamoxifen. Dříve bylo standardem použití blokátorů Ca kanálů, nejčastěji i.v. aplikace verapamilu. Z důvodu protichůdných výsledků dokončených studií nedoporučuje EAU ani tuto léčebnou možnost. Injekční verapamil navíc není v ČR dostupný. Intralesionální aplikace kortikosteroidů vykazuje jen malou účinnost a je spojena s nežádoucími účinky v podobě atrofie tkáně, ztenčení kůže či imunosuprese. Ani tuto možnost tedy EAU nedoporučuje. Dobrou účinnost na zastavení progrese plaku a zmírnění bolesti vykazoval injekční interferon α-2b, i když efekt na redukci plaku a zahnutí penisu byl jen částečný. Od září 2021 je však dovoz tohoto přípravku do ČR z marketingových důvodů zastaven. Zkoumány jsou možnosti individuálního dovozu z jiných zemí. Další možností je aplikace rázové vlny. Má dobrý účinek na zmírnění bolesti, ale minimální vliv na zmenšení plaku a zahnutí penisu.

Francouzští autoři v roce 2021 publikovali článek, ve kterém potvrzují, že v současné době není v EU dostupný žádný přípravek pro injekční léčbu Peyroniho choroby, jehož účinnost a bezpečnost by byla v této indikaci doložena v klinických studiích.[2] Podobně je tomu s topickou léčbou. Podle doporučení EAU prokázala částečný efekt na deviaci penisu **intralesionální aplikace kyseliny hyaluronové nebo botulotoxinu**.[1] Zkušeností je ovšem nedostatek a zcela chybějí randomizované, placebem kontrolované studie. Po aplikaci by měla následovat modelace penisu lékařem a rehabilitace prováděná pacientem za použití vakuové pumpy. Tyto postupy zvyšují efekt léčby.

Chirurgická léčba

Jednou z možností chirurgické léčby indurace penisu je **zkracovací operace**. Její výhodou je minimální vliv na erekci. Zkrácení penisu je malé, asi o 0,5–1,5 cm. Tento zákrok je vhodný pro menší deviace s úhlem 30–60 stupňů a pro vyzrálé plaky (tj. nebolestivé, neprogredující). Možné jsou 2 techniky – plikace (nařasení tunica albuginea), nebo provedení drobných incizí s následným sešitím vstřebatelným materiálem. Inciz operace mají lepší kosmetický efekt a výsledkem je téměř nehmatný nález na penisu. Pokud deformita pacienta neobtěžuje, není chirurgické řešení doporučeno, protože přínos zákroku obvykle nepřevýší spojené nepříjemnosti. Zkracovací operace je vhodným postupem také u vrozených deformit penisu.

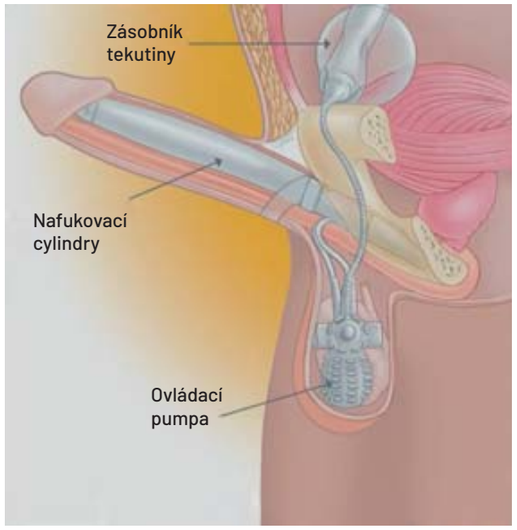
Druhou možností je **prodlužovací operace**. Spočívá v incizi zkrácené strany penisu a vložení záplaty. Jako záplata se používá bukální sliznice, žilní stěna nebo výrobek Tachosil, se kterým jsou velmi dobré zkušenosti. Jedná se o fibrinovou

matrici s fibrinovým lepidlem přišívanou pouze v rozích. U této techniky platí, že čím větší je defekt v tunica albuginea, tím větší je následná porucha erekce. Prodlužovací operace je vhodná u pacientů s větším zahnutím a dobrou erekcí. Po zákroku je třeba alespoň 6 týdnů dodržovat sexuální abstinenci a následně rehabilitovat penis podtlakovým erektorem. Pro pacienty s výrazným zahnutím penisu a současnou poruchou erekce je optimálním řešením **penilní implantát** (obr. 1). Lze použít implantát polotuhý, nebo nafukovací. K dispozici je řada cylindrů, a to klasické šířky, s rozšířením během prvních 6 měsíců používání, nebo úzkých, které se používají např. u pacientů s rozsáhlou fibrózou v kavernózních tělesech. Možná je kombinace se zkracovací nebo prodlužovací operací.

Závěr

U pacientů s plastickou indurací penisu je u časných bolestivých nálezů doporučeno podávání nesteroidních antiflogistik, inhibitorů fosfodiesterázy-5, případně interferonu α-2b, pokud bude možný jeho dovoz, a ke zmírnění bolesti použití rázové vlny. U pacientů se stabilními obtěžujícími nálezy je možné využít injekci kyseliny hyaluronové s následnou modelací penisu, i když přínos tohoto postupu není doložen kontrolovanými klinickými studiemi. Dobrý efekt mají chirurgické postupy, konkrétně zkracovací plastika u pacientů s menší angulací, prodlužovací operace se záplatou u pacientů s větším zahnutím penisu a dobrou erekcí a zavedení penilního implantátu u pacientů s velkým zahnutím a poruchou erekce.

Obr. 1. Schéma nafukovacího penilního implantátu



Důsledky onemocnění COVID-19 z pohledu androloga

MUDr. Jan Novák, FEBU, FECSM (Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Gennet, s.r.o., TH klinika s.r.o., Praha)

Přibývá pacientů, kteří mají po prodělání onemocnění COVID-19 různé dlouhodobé komplikace včetně andrologických.

Erektilní dysfunkce

Erektilní dysfunkce (ED) je nejčastější primomanifestací dysfunkce endotelu, potažmo ateroskleróz. Asi u 30 % mužů s ED dojde do 10 let k infarktu myokardu. Někdy je proto ED považována za „barometr mužského zdraví". Endotel není jen výstelka cév, ale také největší endokrinní orgán, jehož hmotnost u dospělého člověka dosahuje 1,5–3 kg. Kromě zajištění netrombogenního povrchu řídí cévní napětí a produkuje lokální působky, především NO. Potenciální příčinou ED u mužů po prodělání COVID-19 je zřejmě kombinace endoteliální dysfunkce, subklinického hypogonadismu, psychického stresu a zhoršená pulmonální hemodynamika. COVID-19 může navíc zhoršit některá kardiovaskulární onemocnění. Jde o hyperinflamatorní stav, u něhož se někdy rozvíjí cytokinová bouře s následnou mikrotrombózou a poškozením funkce některých orgánů.[3]

Mechanismus rozvoje erektilní dysfunkce u onemocnění COVID-19

Virus SARS-CoV-2 vstupuje do buněk přes receptor ACE-2. Tím navozuje downregulaci tohoto receptoru. ACE-2 (angiotenzin konvertující enzym 2) přeměňuje angiotenzin II na angiotenzin 1-7. Angiotenzin 1-7 navozuje prostřednictvím bílkoviny mas vazodilataci a vazoprotekci, tj. tlumí účinek systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Naopak vazba angiotenzinu II na angiotenzinové receptory (AT1 a AT2) navozuje vazokonstrikci, zánět, fibrózu, poškození a otok plic. Při downregulaci ACE2 proto převládá působení angiotenzinu II (RAAS) a vazokonstrikce (obr. 2).[4]

Nedávná práce, jejíž autoři porovnávali 25 pacientů s COVID-19 a 75 odpovídajících jedinců bez této infekce, ukázala výskyt ED u 28 % nemocných v porovnání s 9,3 % kontrolních jedinců.[5] Autoři došli na základě těchto předběžných výsledků k závěru, že COVID-19 významně zvyšuje riziko ED, ale také že ED může být markerem zvýšené náchylnosti k této infekci. To odpovídá konceptu ED jako barometru mužského zdraví.

COVID-19 a sexualita

Během pandemie COVID-19 bylo pozorováno významné snížení sexuality populace. Důvodem mohou být protiepidemické restrikce, které brání navazování nových kontaktů, strach z nákazy od potenciálního nového partnera, u stálých partnerů frustrace z izolace, existenciální nejistota nebo absence školní docházky omezující příležitosti rodičů k sexuální aktivitě.[6] Současně ale v USA výrazně vzrostly preskripce iPDE5, především Tadalafilu 5 mg, který se užívá každodenně, tj. především u starší populace.[7]

COVID-19 a mužská fertilita

Onemocnění COVID-19 může mít nepříznivý dopad i na mužskou fertilitu. Receptor ACE-2 společně se serinovou proteázou TMPRSS2 vykazují nejvyšší expresi ve varlatech. K poškození testikulární tkáně nedochází ale přímým cytopatickým působením viru, ale vlivem zánětlivé lymfocytární infiltrace, která může vést až ke klinické virové orchitidě. ACE-2 a TMPRSS2 jsou koexprimovány také v prostatě. Objevují se data o výskytu viru SARS-CoV-2 v ejakulátu, což naznačuje možnost pohlavního přenosu či problémy při asistované reprodukci. Poslední výsledky ale ukazují, že se virus objevuje v ejakulátu pouze během akutní fáze infekce.[8,9] Na zhoršení mužské fertility po COVID-19 se jistě podílí i vliv systémového zánětu a febrilií jako u jiných horečnatých onemocnění. Byla

Ve vlastním tempu a s lehkostí

Zabcare 5mg 10mg
potahované tablety
Solifenacini succinas

Atucare
0.5 mg / 0.4 mg tvrdé tobolky

Solifenacini succinas

SYMPTOMATICKÁ LÉČBA URGENTNÍ INKONTINENCE A/NEBO ZVÝŠENÉ FREKVENCE MOČENÍ[1]

Dutasteridum / Tamsulosini hydrochloridum

K TERAPII PŘI PŘÍZNACÍCH STŘEDNĚ ZÁVAŽNÝCH AŽ ZÁVAŽNÝCH PROJEVŮ BENIGNÍ HYPERPLAZIE PROSTATY[2]

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Zabcare 5 mg potahované tablety, Zabcare 10 mg potahované tablety
Složení: Zabcare 5 mg nebo 10 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg solifenacini succinas, což odpovídá 3,8 mg solifenacinum nebo 1 potahovaná tableta obsahuje 10 mg solifenacini succinas, což odpovídá 7,5 mg solifenacinum. **Indikace:** symptomatická léčba urgentní inkontinence a/nebo zvýšené frekvence močení a naléhavosti močení u dospělých pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem. **ATC kód:** G04B D08. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 5 mg solifenacin sukcinátu 1x denně. Dávku lze zvýšit na 10 mg solifenacin sukcinátu 1x denně. Přípravek lze užívat spolu s jídlem nebo bez něj. **Kontraindikace:** močová retence, závažné gastrointestinální poruchy (včetně toxického megakolonu), myasthenia gravis, glaukom s úzkým úhlem, přecitlivělost na léčivou látku, hemodialýza. **Zvláštní upozornění:** před léčbou přípravkem Zabcare je třeba zvážit jiné možné příčiny častého močení. Zabcare je třeba podávat opatrně pacientům s: klinicky významnou obstrukcí močových cest s rizikem vzniku retence moči; poruchami gastrointestinálního traktu obstrukčního typu; rizikem snížené motility gastrointestinálního traktu; závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min. Pacienti s dědičnou intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy/galaktózy by tento přípravek neměli užívat. Maximální účinek přípravku Zabcare lze stanovit nejdříve po 4 týdnech léčby. **Interakce:** současné podávání Zabcare s jinými léčivými přípravky s anticholinergními vlastnostmi, současné podávání Zabcare a agonistů cholinergních receptorů. Solifenacin může snižovat účinek léčivých přípravků, které stimulují motilitu gastrointestinálního traktu, jako jsou metoklopramid a cisaprid. Další možné interakce: s léčivými přípravky ketokonazol, jinými potentními inhibitory CYP3A4 (např. ritonavir, nelfinavir, itrakonazol), jinými substráty s vyšší afinitou k CYP3A4 (např. verapamil, diltiazem) a s induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin). Zabcare nevykazuje interakce s orálními kontraceptivy, ethinylestradiol/levonorgestrel), warfarinem, digoxinem. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Zabcare v těhotenství a během kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** solifenacin může způsobit rozmazané vidění a méně často i ospalost a únavu, schopnost řídit a obsluhovat stroje může být negativně ovlivněna. **Nežádoucí účinky:** sucho v ústech, v krku, rozmazané vidění, zácpa, nevolnost, dyspepsie, suchá kůže, obtížné močení. **Předávkování:** V případě předávkování solifenacin sukcinátem by měl být pacient léčen aktivním uhlím. Výplach žaludku je užitečný, pokud se provede do jedné hodiny, ale nemělo by se vyvolávat zvracení. Příznaky mohou být léčeny: těžké centrální anticholinergní účinky jako halucinace nebo výrazná excitace: léčit fysostigminem nebo karbacholem. Křeče nebo výrazná excitace: léčit benzodiazepiny. Respirační insuficience: léčit umělou ventilací. Tachykardie: léčit betablokátory. Retence moči: léčit katetrizací. Mydriáza: léčit pilokarpinem v očních kapkách a/nebo umístit pacienta do temné místnosti. Je potřeba věnovat zvláštní pozornost pacientům se známým rizikem prodloužení QT intervalu a relevantních již existujících srdečních chorob. **Doba použitelnosti:** 2 roky **Opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Dostupné velikosti balení:** 30 a 100 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** HEATON k.s., Na Pankráci 14, 140 00 Praha 4, Česká republika **Registrační čísla:** Zabcare 5 mg potahované tablety: 73/173/12-C, Zabcare 10 mg potahované tablety: 73/174/12-C. **Datum revize textu:** 23. 8. 2017. **Citace** 1. SPC Zabcare
Před předepsáním se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazený z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Atucare 0,5 mg / 0,4 mg tvrdé tobolky
SLOŽENÍ: Jedna tvrdá tobolka obsahuje dutasteridum 0,5 mg a tamsulosini hydrochloridum 0,4 mg (což odpovídá tamsulosinum 0,367 mg) **ATC skupina:** G04CA52. Farmakoterapeutická skupina: urologika, léčiva k terapii benigní hyperplazie prostaty, tamsulosin a dutasterid. **Terapeutické indikace:** Léčba je indikována u pacientů již léčených tamsulosinem a dutasteridem podávaných souběžně ve stejném režimu, aby bylo možné náležitě kontrolovat příznaky středně závažných až závažných projevů benigní hyperplazie prostaty (BHP). Snížení rizika akutní retence moči (ARM) a chirurgického výkonu u pacientů se středně těžkými až těžkými příznaky BHP. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí (včetně starších pacientů), doporučená dávka přípravku Atucare je jedna tobolka (0,5 mg/0,4 mg) jednou denně. Je-li to vhodné, může se přípravek Atucare použít ke zjednodušení léčby jako náhrada současné duální léčby dutasteridem a tamsulosin-hydrochloridem. Je-li to klinicky vhodné, je možné zvážit přímou změnu z monoterapie dutasteridem nebo tamsulosin-hydrochloridem na přípravek Atucare. Perorální podání 30 minut po stejném jídle daného dne polykat tobolky celé, nesmí se žvýkat ani otevírat. **Kontraindikace:** Přípravek Atucare je kontraindikován: u žen, dětí a dospívajících, dále u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, s anamnézou ortostatické hypotenze s hypersenzitivitou na dutasterid, další inhibitory 5-alfa-reduktázy, tamsulosin (včetně angioedému indukovaného tamsulosinem), sóju, arašídy nebo na kteroukoli pomocnou látku viz úplné znění SPC. **Zvláštní upozornění:** Kombinovaná léčba má být předepsána pouze po pečlivém zvážení možnosti alternativní léčby, včetně monoterapie a zvážení přínosu a rizika z důvodu potenciálního zvýšení rizika nežádoucích účinků zejména srdečního selhání a kongestivního srdečního selhání, hypotenze a u pacientů, kteří jsou léčeni selektivními antagonisty α adrenoceptorů jako je tamsulosin současně s inhibitorem fosfodiesterázy 5 (inhibitory PDE5, jako je sildenafil), protože účinky těchto dvou lékových skupin mohou potenciálně způsobit hypotenzi. Před zahájením léčby přípravkem Atucare by měla být provedena detekce prostatického specifického antigenu (PSA) a detekce rakoviny prostaty. Muži se zvýšeným rizikem karcinomu prostaty užívající přípravek Atucare mají být pravidelně vyšetřováni s ohledem na karcinom prostaty, včetně testování na PSA. Zvážit zahájení léčby přípravkem Atucare u pacientů plánovaných k operaci katarakty - Syndrom intraoperativní plovoucí duhovky (IFIS) viz úplné znění SPC. **Interakce:** Vlivy jiných léčiv na farmakokinetiku dutasteridu: Souběžné užívání s inhibitory CYP3A4 a/nebo inhibitory P-glykoproteinu: (verapamilem nebo diltiazemem), ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, perorálně podávaný ketokonazol se mohou objevit vyšší koncentrace dutasteridu v séru než u ostatních pacientů. Dutasterid nemá vliv na farmakokinetiku warfarinu ani digoxinu a neinhibuje enzymy CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP3A4. Vlivy jiných léčiv na farmakokinetiku tamsulosinu: Opatrnost je nutná při společném podávání tamsulosinu s léky, které mohou snižovat krevní tlak (včetně anestetik, inhibitorů PDE5 a další antagonistů alfa1-adrenoceptoru). Dutasterid/tamsulosin nemá být užíván v kombinaci s dalšími antagonisty alfa1-adrenoceptoru. Současné užívání Tamsulosin-hydrochloridu v kombinaci s ketokonazolem může vést ke zvýšené expozici tamsulosin-hydrochloridu a dále se silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem pomalých metabolizátorů CYP2D6. Ethanol může zvýšit množství tamsulosinu dostupného v těle a možnost nežádoucích účinků. Proto se doporučuje tento přípravek neužívat s alkoholem viz úplné znění SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Atucare ženám je kontraindikováno. Není známo, zda se dutasterid nebo tamsulosin vylučují do lidského mateřského mléka. Možnost snížení mužské fertility nelze vyloučit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Dutasterid: Neočekává se, že by léčba dutasteridem narušovala schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Tamsulosin: Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti si však mají být vědomi skutečnosti, že se mohou objevit závratě. **Nežádoucí účinky:** Poruchy nervového systému - závratě, poruchy reprodukčního systému, méně časté gastrointestinální poruchy – zácpa, průjem, poruchy kůže a podkožní tkáně, srdeční a cévní poruchy viz úplné znění SPC. **Předávkování:** Dutasterid nemá specifické antidotum, a proto se při suspektním předávkování má poskytovat náležitá symptomatická a podpůrná léčba. Předávkování tamsulosin-hydrochloridem může vést k závažným hypotenzním účinkům. **Léčba:** V případě, kdy se po předávkování objeví akutní hypotenze, je potřeba poskytnout podpůrnou léčbu kardiovaskulárního systému. Mohou být přijata opatření, jako je vyvolání zvracení, aby se zabránilo absorpci. Pokud došlo k požití velkého množství přípravku, je možné provést gastrickou laváž a podat aktivní uhlí a osmotická projímadla, např. síran sodný. **Absorpce:** *Dutasterid* po perorálním podání jednorázové dávky 0,5 mg dutasteridu činí čas dosažení maximálních sérových koncentrací 1 až 3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 60 %. Biologická dostupnost dutasteridu není ovlivňována potravou. *Tamsulosin* se vstřebává ze střeva, nízký first-pass efekt a jeho biologická dostupnost je téměř úplná. Rychlost i rozsah absorpce tamsulosinu jsou sníženy, pokud je tamsulosin podán v průběhu 30 minut po jídle. Stejnoměrné absorpce lze dosáhnout tím, že pacient bude užívat přípravek Atucare stále po stejném jídle. **Doba použitelnosti:** 2 roky **Po prvním otevření lahvičky:** má být spotřebována do 90 dnů od otevření. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Druh obalu a obsah balení:** Bílé HDPE lahvičky uzavřené bílým polypropylenovým uzávěrem obsahujícím silikagel. 7 tvrdých tobolek ve 35ml lahvičce; 30 tvrdých tobolek ve 100ml lahvičce; 90 tvrdých tobolek ve 250ml lahvičce. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.
Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním: Dutasterid se vstřebává kůží, a proto je nutno zabránit kontaktu s prosakujícími tobolkami. Dojde-li ke kontaktu s prosakujícími tobolkami, zasaženou oblast je nutno ihned umýt vodou a mýdlem viz úplné znění SPC. **Držitel rozhodnutí o registraci:** HEATON k.s., Na Pankráci 14, 140 00 Praha 4, Česká republika. **Registrační číslo:** 87/154/18-C. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 09.01.2020. **Datum revize textu:** 9.1.2020

CITACE 2. SPC Atucare

Před předepsáním se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazený z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Tento materiál je určený pouze pro odborníky, nesmí být umístěn v čekárně nebo jiném veřejně přístupném místě.
Držitel rozhodnutí o registraci: HEATON k.s., Na Pankráci 14, 140 00 Praha 4, Česká republika. www.heaton.cz
Zadavatel a šiřitel informačního materiálu: NAT Pharma s.r.o., Na Pankráci 14, 140 00 Praha 4, Česká republika

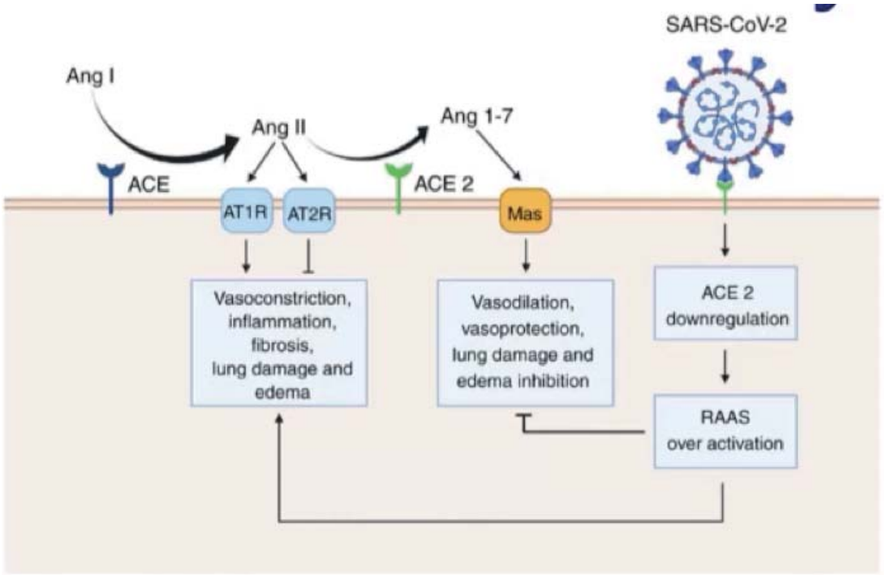
Heaton
www.heaton.cz

zjištěna alterace parametrů spermiogramu včetně fragmentace spermatické DNA.[10]
Dat o vlivu vakcinace proti COVID-19 na mužskou fertilitu není mnoho. U mnohých mužů je tato možnost důvodem, proč odmítají očkování. Americká studie se 45 muži ukázala ovšem významné zlepšení všech parametrů spermiogramu po 2. dávce očkování mRNA vakcínou oproti stavu před očkováním.[11] Izraelská studie zahrnující 36 párů zařazených do programu pro neplodnost neprokázala žádné změny v ovariální stimulaci a embryologických proměnných po očkování proti COVID-19 mRNA vakcínou.[12] V současné době tedy neexistují důkazy, že by mRNA vakcíny zhoršovaly mužskou plodnost.

Závěr
Erektilní dysfunkce po onemocnění COVID-19 má multifaktoriální etiopatogenezi, která zahrnuje endoteliální dysfunkci, subklinický hypogonadismus, psychický stres a zhoršenou pulmonální hemodynamiku. Po prodělání COVID-19 mají muži 4–6násobně zvýšené riziko rozvoje ED. ED je naopak markerem zvýšené náchylnosti k onemocnění COVID-19. Nepříznivý vliv infekce COVID-19 na plodnost je dán nejspíše nikoliv cytopatickým působením viru, ale zánětlivou imunitní reakcí. Dosud nebylo prokázáno, že by mRNA vakcíny proti SARS-CoV-2 způsobovaly neplodnost.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Obr. 2. Mechanismus ED (vazokonstrikce) při onemocnění COVID-19.[4]



Literatura

1. Salonia, A., Bettocchi, C., Boeri, L. et al.; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. Eur Urol. 2021 Sep; 80(3): 333-357.
2. Rod, X., Akakpo, W., Roupret, M. Efficacité et tolérance des traitements locaux en injections pour le traitement de la maladie de La Peyronie: revue de la littérature [Efficacy and safety of local injections treatments for Peyronie's disease: Review of the literature]. Prog Urol. 2021 Jun 17: S1166-7087(21)00117-2. French.
3. Sansone, A., Mollaioli, D., Ciocca, G. et al. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. J Endocrinol Invest. 2021 Feb; 44(2): 223-231.
4. Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 23; 382(17): 1653-1659.
5. Sansone, A., Mollaioli, D., Ciocca, G. et al. „Mask up to keep it up": Preliminary evidence of the association between erectile dysfunction and COVID-19. Andrology. 2021 Jul; 9(4): 1053-1059.
6. Li, W., Li, G., Xin, C. et al. Challenges in the Practice of Sexual Medicine in the Time of COVID-19 in China. J Sex Med. 2020 Jul; 17(7): 1225-1228.
7. Hernandez, I., Gul, Z., Gellad, W. F., Davies, B. J. Marked Increase in Sales of Erectile Dysfunction Medication During COVID-19. J Gen Intern Med. 2021 Sep; 36(9): 2912–2914.
8. Seymen, C. M. The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. J Med Virol. 2021 Mar; 93(3): 1396-1402.
9. Batiha, O., Al-Deeb, T., Al-Zoubi, E., Alsharu, E. Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health. Andrologia. 2020 Oct; 52(9): e13791.
10. Omolaoye, T. S., Adeniji, A. A., Cardona Maya, W. D., du Plessis, S. S. SARS-COV-2 (COVID-19) and male fertility: Where are we? Reprod Toxicol. 2021 Jan; 99: 65-70.
11. Gonzalez, D. C., Nassau, D. E., Khodamoradi, K. et al. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. JAMA. 2021 Jul 20; 326(3): 273-274.
12. Orvieto, R., Noach-Hirsh, M., Segev-Zahav, A. et al. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? Reprod Biol Endocrinol. 2021 May 13; 19(1): 69.

Postavení androgen deprivační terapie v současné léčbě karcinomu prostaty – kazuistická sdělení

Sympoziem společnosti Ipsen, které bylo věnováno léčbě nejpokročilejších stadií karcinomu prostaty, provedl účastníky konference ČUS 2021 doc. MUDr. Štěpán Veselý, Ph.D., (2. LF UK a FN Motol, Praha). Jak předeslal, přístupy k léčbě pacientů s tímto onemocněním se neustále mění v návaznosti na výsledky klinických studií. V rámci sympozia proto s vybranými odborníky z oblasti urologie a onkologie rozebrali vhodné postupy u 2 kazuistik pacientů, které prezentovali MUDr. Jana Katolická, Ph.D., a MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU. Ukázali, že kombinace androgen deprivační terapie s inhibitorem androgenních receptorů je standardem léčby u vysoce rizikových pacientů s primárně metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC) a s nemetastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty (MOCRPC).

Na otázky v rámci diskuse odpovídali:
prim. MUDr. Petr Stránský, Ph.D., MUDr. Vladimír Študent ml., Ph.D., FEBU a MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.

ADT jako součást moderní léčby vysoce rizikového hormonálně senzitivního metastatického karcinomu prostaty (mHSCP)

Prim. MUDr. Jana Katolická, Ph.D. (Onkologická klinika FN u sv. Anny, Brno)

Kazuistika 1

V květnu 2019 se na doporučení přátel na preventivní vyšetření k urologovi dostavil 65letý muž, který byl zcela bez klinických obtíží svědčících pro karcinom prostaty. Překvapením byla hladina prostatického specifického antigenu (PSA) 12,4 µg/l. Následná biopsie a histologické vyšetření ukázaly nádorovou infiltraci prostaty acinárním adenokarcinomem s Gleason skóre (GS) 4+5 s četnými ložisky a perineurální extenzí infiltrátu. CT vyšetření břicha, malé pánve, mediastina a plic neprokázalo viscerální ani uzlinové postižení, ovšem scintigrafie skeletu odhalila mnohočetné metastatické postižení v oblasti kalvy, levé lopatky, sterna, 5. a 7. žebra vlevo, několika hrudních a bederních obratlů, kosti stydké a SI skloubení. Pacient byl ve velmi dobrém výkonnostním stavu, s ničím se neléčil, rodinná anamnéza byla bez výskytu nádorového onemocnění. Standardem léčby mHSPC je androgen deprivační léčba (ADT).[1,2] Volba kastrační léčby agonisty/antagonisty LHRH před podáváním antiadrogenů vychází ze systematického přehledu a analýzy 11 randomizovaných studií zahrnujících 3060 pacientů, který ukázal, že použití nesteroidních antiandrogenů v porovnání s chemickou nebo chirurgickou kastrací u metastatického nebo lokálně pokročilého karcinomu prostaty snižuje celkové přežití, zvyšuje riziko klinické progrese onemocnění a riziko selhání léčby.[3] Proto byla u tohoto pacienta zahájena v prosinci 2019 ADT – injekční 3měsíční triptorelin, zpočátku v kombinaci s bicalutamidem 50 mg/den v prevenci flare-up fenoménu.
U pacienta je třeba také stanovit výši rizika a objem postižení. Jak ukázala studie LATITUDE,[4] vysoké riziko lze definovat jako přítomnost ≥2 ze 3 kritérií zahrnujících GS ≥8, přítomnost ≥3 kostních metastáz a přítomnost viscerálních metastáz. Studie CHARTED definovala onemocnění s velkým objemem jako ≥4 kostní metastázy, z nichž je alespoň 1 mimo páteř a pánev, nebo viscerální metastázy zasahující plíce či játra.[5]

1. otázka: Je u metastatického karcinomu prostaty důležité rozdělení na oligometastatické a vysoce rizikové onemocnění?
- Rozdělení je vhodné z hlediska prognózy pacienta.
- Rozdělení je důležité, protože u oligometastatického onemocnění prokázaly klinické studie přínos přidání lokální léčby k ADT, u vysoce rizikového onemocnění přidání systémové léčby k ADT. Tyto poznatky již jsou také součástí aktuálních doporučení Evropské urologické společnosti (EAU).
- Toto rozdělení je extrémně důležité, protože k oligometastatickému onemocnění lze přistupovat s kurativním záměrem.

U retrospektivní kohorty 502 pacientů bylo doloženo, že čas do vzniku kastrační rezistence a celkové přežití pacientů závisí na objemu onemocnění.[6]
Podle současných doporučení EAU je u pacientů s de novo mHSPC vhodné kombinovat ADT s chemoterapií nebo s inhibitory androgenních receptorů (ARTA preparáty), pokud jsou pacienti fit pro danou léčbu.
U popisovaného pacienta byla z důvodu vysoce rizikového

onemocnění v prosinci 2019 zahájena ADT v kombinaci s abirateron acetátem 1000 mg/den p.o. a prednisonem 5 mg/den p.o., jak to umožňuje úhradová vyhláška v ČR. Již po měsíci léčby došlo k >90% poklesu PSA a současně bylo dosaženo kastrační hladiny testosteronu. V srpnu 2021, po 592 dnech léčby, má pacient stále neměřitelnou hodnotu PSA a kastrační hladinu testosteronu. Scintigrafie skeletu ukázala regresi kostního postižení. Léčba byla provázena obvyklými nežádoucími účinky v podobě flushe, váhového přírůstku o 10 kg, rozvoje hypertenze a subklinické elevace jaterních enzymů, které nedosáhlo hodnot, kdy je třeba snižovat dávku abirateron acetátu. Díky časné a přetrvávající odpovědi na kombinovanou léčbu lze u tohoto pacienta očekávat příznivý vliv na celkové přežití (OS), který prokázala studie LATITUDE. V této studii byla po mediánu sledování 52 měsíců léčba abirateron acetátem + prednisonem přidanými k ADT spojena se statisticky významným prodloužením OS o 16,8 měsíce v porovnání s ADT + placebem.[7]

U tohoto nemocného s dobrou odpovědí na léčbu vyvstává otázka, zda je třeba pokračovat v podávání 3měsíčního triptorelinu. Pro větší pohodlí pacientů i lékařů a zvýšení snášenlivosti a compliance k léčbě byla vyvinuta 6měsíční forma triptorelinu s cílem dalšího snížení frekvence injekcí. Účinnost, farmakokinetiku a bezpečnost 6měsíčního triptorelinu hodnotila studie se 120 muži s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prostaty po dobu 1 roku. Primárním sledovaným parametrem bylo dosažení kastrace 29. den léčby a její udržení ve 2.–12. měsíci. Tento parametr byl splněn u 97 %, resp. 93 % pacientů. Jak uzavřeli autoři studie, 6měsíční triptorelin pacienti dobře snášeli a udržel u nich kastraci i při snížení frekvence injekcí. Sami pacienti považují 6měsíční podávání triptorelinu za pohodlnější léčebný režim.[8]

2. otázka: Indikovali byste 6měsíční formu LHRH analoga u pacienta léčeného pro vysoce rizikový mHSPC kombinací ADT + ARTA /docetaxel?

- S 6měsíční formou triptorelinu jsou velmi dobré zkušenosti. Znamená pro pacienty méně časté injekce a návštěvy u lékaře, lepší kvalitu života a méně časté připomínání onkologického onemocnění. Předpokladem je stabilní zdravotní stav pacienta, stabilní hodnota PSA a kastrační hladina testosteronu.
- 6měsíční léčba analogem LHRH je bezpečná a přináší pacientům výhodu méně časté aplikace injekcí.
- 6měsíční aplikace LHRH analoga přináší řadu výhod včetně menší zátěže zdravotnického personálu a menšího počtu návštěv pacienta ve zdravotnickém zařízení. To je možné díky přetrvávající účinnosti.

Podle evropského průzkumu zahrnujícího 200 mužů léčených pro karcinom prostaty preferuje 68 % mužů léčbu LHRH analogy v intervalu 6 měsíců před častějším podáváním. Jako přednosti 6měsíční terapie pacienti zdůrazňovali méně diskomfortu a bolesti, vyšší kvalitu života, méně připomínek onkologického onemocnění a větší šance podnikat různé aktivity bez restrikcí.[9]

Pacient z popisované kazuistiky byl převeden na 6měsíční triptorelin nadále v kombinaci s abirateron acetátem a prednisonem. Účinnost terapie přetrvávala, hladina PSA byla při posledním vyšetření v srpnu 2021 nadále neměřitelná, pacient byl ve výborném klinickém stavu, bez algického syndromu a neobjevily se u něj žádné nové nežádoucí účinky.

Závěr

Kombinace ADT s inhibitorem androgenních receptorů nebo s chemoterapií je u vysoce rizikového nebo vysoce objemového primárně mHSPC v současné chvíli standardní terapií.

ADT jako součást moderní léčby nemetastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty (M0CRPC)

MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU (Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha)

Kazuistika 2

Pacientem je 54letý muž dlouhodobě sledovaný v urologické ambulanci pro urolitiázu. Na jedné z kontrol u něj byla zjištěna zvýšená hladina PSA (87 µg/l). Po provedené biopsii prostaty ukázalo histologické vyšetření infiltraci obou laloků adenokarcinomem. GS činilo 5+3. PET CT vyšetření s cholinem neprokázalo žádnou vzdálenou diseminaci tumoru, aktivita byla patrná pouze v prostatě.

3. otázka: Použili byste u takového pacienta dnes jiné zobrazovací metody?

- U pacientů s vysokým GS rutinně využíváme PET MR s PSMA. Bylo prokázáno, že PSMA má větší senzitivitu pro záchyt uzlinového postižení než použití cholinu.
- Použití PET CT/PET MR je spojeno s pozdějším získáním výsledků než klasické zobrazovací metody, jako je scintigrafie skeletu a CT. Provedené klinické studie navíc vycházejí z výsledků klasických zobrazovacích metod.
- Standardem na našem pracovišti je PET MR s PSMA, protože má u karcinomu prostaty výrazně vyšší specificitu a senzitivitu, což omezuje získání falešně pozitivních nálezů.

Popisovaný pacient nemá v osobní anamnéze jiná onemocnění ani léčbu, pracuje jako správce informačního systému a žije v manželství. Jednou z doporučených možností léčby vysoce rizikového M0CRPC je ADT v kombinaci s radioterapií. Toto doporučení EAU se opírá o výsledky klinických studií, které prokázaly jednoznačný přínos neoadjuvantní ADT před radioterapií i jejího pokračování po radioterapii z hlediska celkového a nádorově specifického přežití.

V červnu 2015 byla u pacienta zahájena ADT (3měsíční injekční triptorelin + bicalutamid jako prevence flare-up fenoménu), která probíhala po dobu 6 měsíců. Od ledna do března 2016 pacient podstoupil radioterapii na oblast pánve, prostaty a semenných váčků s kurativním záměrem. Léčba proběhla s minimálními nežádoucími účinky a byla naplánována adjuvantní ADT 3měsíčním triptorelinem po dobu 3 let. Nejnižší hodnota PSA byla zjištěna v lednu 2018, kdy činila 1,3 µg/l. Krátce po ukončení ADT ale vzrostla na 2,4 µg/l v listopadu 2019 a na 4,8 µg/l v dubnu 2020. V té době byl proveden restaging. CT ani scintigrafie skeletu přítomnost metastáz neprokázaly. Vzhledem k rychlosti nárůstu PSA se ale jedná o vysoce rizikového pacienta z hlediska rozvoje metastatického nádorového onemocnění. Znovu byla zahájena ADT 3měsíčním triptorelinem + bicalutamidem.

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 analoga 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 hypofyzární 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 účinku 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.

Pro další informace se, prosím, obraťte na adresu:
Ipsen Pharma s.r.o., Olbrachtova 2006/9, 140 00 Praha 4, tel.: 242 481 821, fax: 242 481 828, e-mail: info@ipsen.cz, **www.ipsen.cz**

IPSEN Innovation for patient care

aifp Asociace inovativního farmaceutického průmyslu

TIR-CZ-000086

Hladina PSA klesla na 1,95 µg/l v srpnu 2020, záhy ale opět začala stoupat na 3,08 µg/l v říjnu 2020 a 6,87 µg/l v lednu 2021. Hladina testosteronu byla na kastrační úrovni a PET CT zobrazovací vyšetření s cholinem opět prokázalo nález pouze v prostatě bez jiné patologické kumulace.

4. otázka: Jak často při hormonální léčbě kontrolujete testosteron?

- EAU doporučuje při ADT u pacientů s karcinomem prostaty pravidelně kontrolovat hladinu testosteronu, která potvrdí, zda bylo dosaženo kastračních hodnot. Míra poklesu hladiny testosteronu a hladiny PSA koreluje s délkou léčebné odpovědi na ADT. Hladinu testosteronu vyšetřujeme při každém stanovení PSA u stabilních pacientů.
- Sledování je prováděno pravidelně každé 3 měsíce spolu s PSA. Slouží k potvrzení dosažení kastračního stavu.
- Sledování hladiny testosteronu je nedílnou součástí podávání LHRH analog a slouží jako kontrola účinnosti léčby.

5. otázka: Je vůbec možné provádět odběry PSA častěji?

- Stanovení PSA obvykle odpovídá termínům aplikace triptorelinu. Je jistě možné stanovit ho častěji, ale u pacienta v této kazuistice není progrese PSA tak prudká, a hladinu proto stačí kontrolovat 1x za 3 měsíce.
- Tříměsíční vyšetření PSA je standardní postup. Častější vyšetřování není přínosem.
- Častější stanovení PSA než 1x za 3 měsíce není indikované ani adekvátní. U pacientů s dlouhodobou odpovědí na ADT stačí stanovení po 3–6 měsících. Pouze v případě progrese hodnoty je potřeba vyšetřit PSA dříve.

Mezi situace, kdy je potřeba vyšetřovat PSA častěji, patří progrese hladiny PSA, kdy častější vyšetření pomůže dříve identifikovat kastračně rezistentní onemocnění a zpřesní výpočet času do zdvojnásobení jeho hodnoty (PSA DT). To je důležité, protože dnes již máme k dispozici účinnou léčbu pro pacienty s kastračně rezistentním karcinomem prostaty (CRPC).

6. otázka: Považujete tohoto pacienta za vysoce rizikového z hlediska růstu hladiny PSA?

- Pacient užívá ADT, má kastrační hladinu testosteronu, PSA DT je <10 měsíců a zobrazovací vyšetření neprokázalo přítomnost metastáz. Jedná se tedy o nemocného s M0CRPC s vysokým rizikem vzniku metastáz. Indikována by měla být léčba ARTA preparátem s cílem oddálit vznik metastáz a prodloužit OS.
- U tohoto pacienta svědčí rychlý nárůst hladiny PSA pro vysoké riziko a je potřeba změnit terapii.
- Uvedený pacient je vysoce rizikový nejen z důvodu vzestupu PSA, ale i z důvodu selhání radioterapie a ADT.

Autoři z Michiganské univerzity zpracovali data od >500 pacientů, kteří podstoupili záchrannou radioterapii po radikální prostatektomii, přičemž u více než poloviny z nich znali hodnoty PSA a mohli spočítat PSA DT. Ukázali, že pacienti s rychlým nárůstem PSA (PSA DT <6 měsíců) měli významně vyšší riziko selhání ADT, vzniku metastáz i úmrtí.[10]

K dispozici máme výsledky 3 studií, které hodnotily přidání ARTA preparátů k ADT u pacientů s M0CRPC: studie Aramis s darolutamidem, studie Prosper s enzalutamidem a studie Spartan s apalutamidem.[11–13] Studie měly podobný design. Zařadily vysoce rizikové pacienty z hlediska rychlosti vzestupu hladiny PSA, kteří užívali ADT, měli kastrační hladinu testosteronu a neměli metastázy na standardním zobrazovacím vyšetření. Primárním sledovaným parametrem byla ve všech studiích doba do radiografické progrese. Všechny studie přinesly příznivé výsledky, které prokázaly významné prodloužení doby do vzniku metastatického onemocnění v porovnání s placebem.[11–13]

Podle doporučení EAU i České onkologické společnosti z roku 2021 je u tohoto pacienta vhodné doplnit ADT podáváním některého z ARTA preparátů s cílem oddálení rozvoje metastatického onemocnění a prodloužení života. V ČR byla v této indikaci stanovena úhrada pro apalutamid a enzalutamid.

U popisovaného pacienta byla zvolena kombinovaná léčba 6měsíčním injekčním triptorelinem + apalutamidem 240 mg/den p.o. Již po 2 měsících v březnu 2021 klesla hladina PSA na 0,62 µg/l, v květnu 2021 činila 0,30 µg/l a na stejné hodnotě se udržela i v srpnu 2021.

Závěr

Kombinace ADT s ARTA preparáty je dnes standardem léčby i u pacientů s M0CRPC s vysokým rizikem.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Literatura

1. Alcaraz, A. Management of the hormone sensitivity of prostate cancer: where are we now? Eur Urol. 2008 Aug; 54(2): 247-250; discussion 250-1.
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.
3. Kunath, F., Grobe, H. R., Rücker, G. et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 30; (6): CD009266.
4. Hussain, M., Tangen, C. M., Higano, C. et al; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol. 2006 Aug 20; 24(24): 3984-3990.
5. Millikan, R. E., Wen, S., Pagliaro, L. C. et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. J Clin Oncol. 2008 Dec 20; 26(36): 5936-5942.
6. Francini, E., Gray, K. P., Xie, W. et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). Prostate. 2018 Sep; 78(12): 889-895.
7. Fizazi, K., Tran, N., Fein, L. et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 May; 20(5): 686-700.
8. Lundström, E. A., Rencken, R. K., van Wyk, J. H. et al. 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): 757-765.
9. Schulman, C., Alcaraz, A., Berges, R. et al. Expert opinion on 6-monthly luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment with the single-sphere depot system for prostate cancer. BJU Int. 2007 Jul; 100 Suppl 1: 1-5.
10. Jackson, W. C., Johnson, S. B., Li, D., Foster, C. et al. A prostate-specific antigen doubling time of <6 months is prognostic for metastasis and prostate cancer-specific death for patients receiving salvage radiation therapy post radical prostatectomy. Radiat Oncol. 2013 Jul 8; 8: 170.
11. Fizazi, K., Shore, N., Tammela, T. L. et al; ARAMIS Investigators. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Mar 28; 380(13): 1235-1246.
12. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F. et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Jun 28; 378(26): 2465-2474.
13. Smith, M. R., Saad, F., Chowdhury, S. et al; SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Apr 12; 378(15): 1408-1418.

22. – 23. 4. 2022
LH Hotel Dvořák, Tábor

JARNÍ EDUKAČNÍ UROLOGICKÉ SYMPÓZIUM 2022

Záštita:
České urologické společnosti ČLS JEP
České akademie urologie ČUS ČLS JEP

Pořadatel:
Česká urologická společnost ČLS JEP

Organizační zajištění:
4Education

ONKOUROLOGIE I

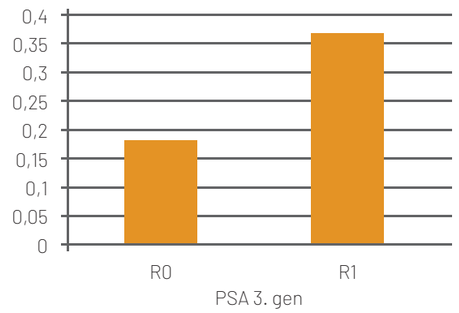
V odborné sekci Onkourologie I provedl účastníky on-line konference její moderátor doc. MUDr. Štěpán Veselý, Ph.D., (Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol) zajímavými sděleními z oblasti diagnostiky a léčby nádorových onemocnění prostaty. O závěrech jednotlivých sdělení referoval sám moderátor nebo jejich autoři.

Riziko biochemické recidivy u pacientů s pozitivním chirurgickým okrajem po radikální prostatektomii

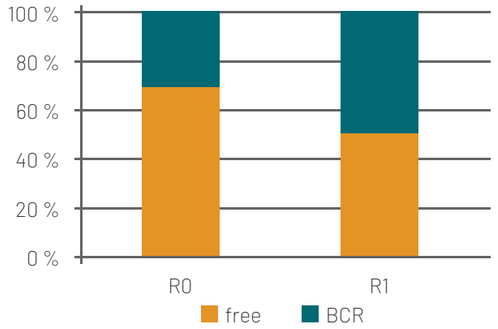
MUDr. Tereza Zdobinská, doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc., MUDr. Vojtěch Novák, Joana Do Carmo Silva, MUDr. Ondřej Přiman, doc. MUDr. Štěpán Veselý, Ph.D., prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc., Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Je známo, že biochemická recidiva onemocnění (BCR) stanovená na základě hodnoty prostatického sérového antigenu (PSA) předchází klinickou recidivu karcinomu prostaty (KP) o několik let. Zda existují další faktory poukazující na BCR časně po radikální prostatektomii, bylo cílem retrospektivní analýzy dat využívající databázi 1529 pacientů s KP po radikální prostatektomii provedené v letech 2001–2019 ve FN Motol. Kromě předoperační hodnoty PSA, dynamiky vývoje PSA 3. generace (detekční limit 0,003 ng/ml) autoři sledovali pozitivitu chirurgického okraje (R0 negativní, R1 pozitivní) a Gleason skóre z histologického preparátu.
Výsledky: při střední době sledování po dobu 48 měsíců se ukázalo, že předoperační hodnota PSA neprokázala přímou souvislost s rizikem R1, zatímco hodnota PSA 3. generace 1 měsíc po operaci byla u pacientů s R1 vyšší o téměř 51 % (p>0,001; obr. 1). Podíl pacientů s R1, resp. R0, kteří po dobu sledování nedosáhli BCR, činil 50 %, resp. 70 % (p>0,001; obr. 2). Riziko recidivy bylo přímo závislé na hodnotě závěrečného Gleason skóre.

Obr. 1 Vztah hodnoty PSA 3. generace 1. měsíc po operaci při prokázané pozitivitě resekčního okraje (p>0,001); R0 negativní resekční okraj; R1 pozitivní resekční okraj



Obr. 2 Procentuální zastoupení BCR dle pozitivity chirurgického okraje. (p>0,001); R0 negativní resekční okraj; R1 pozitivní resekční okraj



Závěr
Pacienti s pozitivním chirurgickým okrajem měli signifikantně vyšší riziko vzniku BCR v dlouhodobém horizontu, nicméně téměř polovina z těchto pacientů dlouhodobě přežívala bez recidivy, což potvrzuje současný trend, kdy histologický nález pozitivního chirurgického okraje není jasnou indikací k adjuvantní radioterapii.

Anatomická studie hodnotící ohraničení předního fibromuskulárního stromatu s cílem dosáhnout maximálního šetření uretry u radikální prostatektomie – pilotní studie

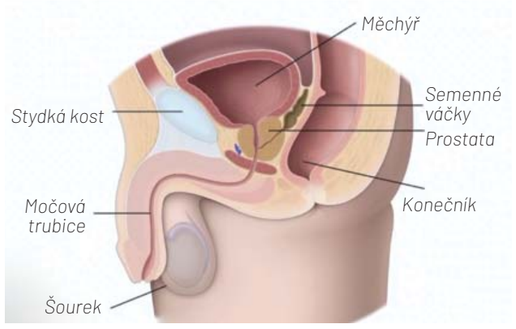
Prof. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.[1], MUDr. Michal Balík[1], MUDr. Lukáš Holub[1], MUDr. Olga Rejtarová, Ph.D.[2], MUDr. Petr Hájek, Ph.D. [2], [1]Urologická klinika FN a LF UK Hradec Králové, [2]Ústav anatomie LF UK Hradec Králové

Cílem pilotní studie bylo blíže definovat hranici mezi apexem prostaty a uretrou a vytvořit tak praktický návod pro operatéra, jak šetrně postupovat při preparaci uretry v oblasti apexu během radikální prostatektomie s cílem zachování dostatečně dlouhého uretrálního pahýlu, který je důležitý pro vytvoření budoucí anastomózy a rychlý návrat kontinence.
Anatomické studie ukazují, že prostata je kryta kapsulou, která ventrálně od apexu mezi čísly 11 a 1 mizí a plynule přechází do fibromuskulárního stromatu prostaty bez jasného ohraničení (obr. 3). Ve spolupráci s Ústavem anatomie LF UK v Hradci Králové autoři vytvořili trojrozměrný model pánve zaměřený na tuto oblast, který jim umožnil lépe popsat a pochopit rozsah a vágní ohraničení předního fibromuskulárního stromatu od jeho okolí. V rámci studie byla u 15 pacientů podstupujících radikální prostatektomii histologicky vyšetřena tkáň z konce fibromuskulárního stromatu k potvrzení přítomnosti tkáně prostaty, popř. nádorové tkáně prostaty. U 10 vzorků byl shledán negativní histologický nález, pro 3 vzorky byla charakteristická přítomnost fibrózní tkáně a prostatických žlázek, u 2 vzorků nález prostatických žlázek s minimem vazivové tkáně.

Závěr

Navržený postup pro operatéra spočívá v pečlivém oddělení ventrálního okraje apexu podle „virtuálního" pokračování laterálně jasně patrné kapsuly prostaty. Posledním krokem je odstřižení uretry, kdy se z bezpečnostního hlediska odděluje uretra 3–4 mm pod apexem prostaty z důvodu minimalizace rizika pozitivního okraje. Lepší pochopení anatomických poměrů při operaci prostaty umožní operatérovi nejen zachovat bezpečnou délku uretrálního pahýlu, což vede k rychlejšímu návratu kontinence, ale i vyšší onkologickou bezpečnost. Nález reziduí prostatických žlázek u 5 pacientů vede k zamyšlení, zda posunout místo incize ještě o 3 mm dále, což bude předmětem navazující studie.

Obr. 3 3D model kritického místa v oblasti fibromuskulárního stromatu a apexu prostaty (fialově). Zdroj: www.uroweb.com

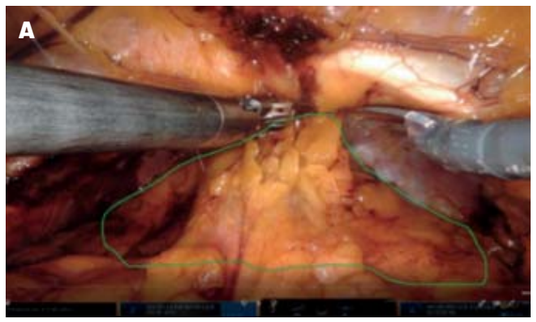


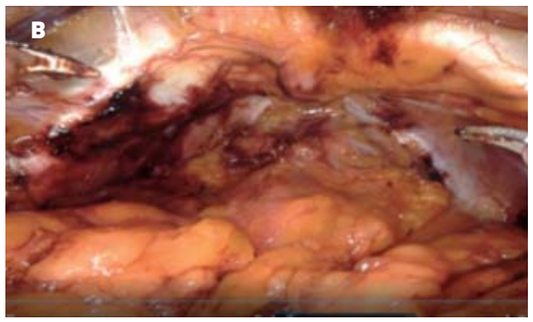
Tuková tkáň odstraněná z oblasti před prostatou a hrdlem močového měchýře během robotické radikální prostatektomie obsahuje lymfatické uzliny

Doc. MUDr. Štěpán Veselý, Ph.D., MUDr. Vojtěch Novák, MUDr. Ondřej Příman, prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc., Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Tuková tkáň ventrálně od prostaty a hrdla močového měchýře u pacientů s karcinomem prostaty (KP) nespadá do standardního templátu pánevní lymfadenektomie. Literární údaje naznačují, že z hlediska buněčné stavby a vaskulární struktury je tento tuk v porovnání s tukem abdominálním a pelvickým zásadně odlišný a jeho objem nekoreluje s obezitou a množstvím tuku v oblasti břicha a pánve. Pokročilé analýzy ukázaly, že preprostatický tuk obsahuje transkripční faktory, což podporuje hypotézu, že by tento tuk mohl hrát roli v progresi KP.
Předmětem studie byl histopatologický rozbor tukové a lymfatické tkáně z této oblasti u 52 pacientů podstupujících roboticky asistovanou radikální prostatektomii (RARP), z nichž u 16 byla provedena pánevní lymfadenektomie (riziko postižení uzlin dle MSCCN > 5%).

Obr. 4 Lipolymfatická tkáň před prostatou a hrdlem močového měchýře: A) stav před operací B) stav po odstranění tkáně





Výsledky

Lymfatické uzliny (LU) byly v tukové tkáni ventrálně od prostaty a hrdla močového měchýře identifikovány u 11 % pacientů. Histopatologická analýza LU nekorelovala s patologickým gradingem ani s T klasifikací nádoru či jeho rozsahem. Přítomnost nádorové tkáně nebyla prokázána.

Závěr

U pacientů podstupujících pánevní lymfadenektomii při RARP by tuková tkáň v oblasti prostaty a hrdla močového měchýře neměla být opomíjena, protože může obsahovat LU. Navazující výzkum bude zaměřen na zjištění role odebrané tukové tkáně a její možnou roli v progresi KP metodami pokročilých molekulárně-genetických analýz.

Systematická peroperační histologie během roboticky asistované radikální prostatektomie s lymfadenektomií: první zkušenosti

MUDr. Vladimír Študent ml.[1], MUDr. Daniela Kurfürstová[2], MUDr. Daniela Skanderová[2], MUDr. Zuzana Seifriedová[1], MUDr. Ondřej Česák[1], MUDr. Hana Študentová, Ph.D.[3], Mgr. Dana Purová[1]. [1]Urologická klinika LF UP a FN Olomouc, [2]Ústav klinické a molekulární patologie LF UP a FN Olomouc, [3]Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Provedení peroperační histologie (intraoperative frozen section, IFS) u roboticky asistované radikální prostatektomie (RARP) vede k minimalizaci počtu pozitivních okrajů (PMS). Tato metoda umožňuje u většího počtu pacientů provést tzv. nervy šetřící výkon, čímž lze pooperačně dosáhnout lepší erekce a kontinence. Cílem sledování bylo ověřit proveditelnost vlastní techniky systematické IFS.
IFS (5mm preparát z laterálního okraje a apexu prostaty získaný po ablační fázi operace) byla provedena u 21 pacientů podstupujících RARP s rozšířenou pánevní lymfadenektomií. Hodnocenými parametry byla shoda IFS s definitivní histologií včetně perioperačních dat, počet PSM a tzv. ePSM (PSM ve více lokalizacích nebo PSM v jedné lokalizaci s délkou > 3 mm). V případě pozitivity nálezu při IFS byla provedena resekce periprostatických tkání (v případě pozitivity v oblasti laterálního okraje následovala resekce celých nervově-cévních svazků, u pozitivity apexu pak operatér přistoupil k resekci tkání v bezprostředním okolí apexu).

Výsledky

Medián zpracování IFS (od odnesení preparátu po nahlášení výsledku) činil 55 minut, současně byl pozorován trend mezi velikostí prostaty a dobou nahlášení výsledku IFS . Medián délky operace byl 176 minut a počet pacientů s PSM, resp. ePSM činil 28,6 %, resp. 14,3 %. Míra shody IFS s definitivním histopatologickým nálezem byla téměř 91 % s tím, že v 9 % se jednalo o falešně pozitivní nález.
Výsledky tak poukazují na proveditelnost IFS u RARP v našich podmínkách. Metoda je sice spojena s prodloužením doby operace (doporučuje se u pacientů podstupujících pánevní lymfadenektomii, která se provádí v době hodnocení IFS), její hlavní přínos však spočívá v možnosti provést šetřící výkon u pacientů s absencí PSM a šetrnou resekci pozitivního okraje při průkazu PSM. I přes časovou, personální a přístrojovou náročnost metody ji lze díky získaným zkušenostem provádět rutinně a v budoucnu dále vyhodnotit její přínos.

Naše zkušenosti s aplikací SpaceOAR hydrogelu® před radikální radioterapií karcinomu prostaty

MUDr. Tomáš Novotný[1], MUDr. Martin Lukeš[1], MUDr. Petr Holý[1,4], MUDr. Viktor Vik, Ph.D.[1,2,3] [1]Urosanté – urologická a andrologická klinika Praha, [2]Urologie IKEM, Praha, [3]Gennet, Praha, [4]Urology dpt. Kingston Hospital, London, United Kingdom

I přes významný pokrok v radioterapii (RT) karcinomu prostaty (KP) zůstává poškození sliznice rekta a vznik postradiační proktitidy významným limitujícím faktorem terapeutické dávky kurativní RT při KP. SpaceOAR® hydrogel je biodegradabilní hydrogel, který minimalizuje riziko rektální toxicity a zlepšuje tak kvalitu života pacientů podstupujících RT. Samotné aplikaci předchází příprava tekutých substancí, jejichž smícháním vzniká vlastní hydrogel určený k aplikaci do perirektální tukové tkáně, kde vyplňuje a zvětšuje prostoru mezi přední stěnou rekta a prostatou tak, aby limitoval negativní vliv RT. SpaceOAR® hydrogel je ponechán v perirektální tukové tkáni cca 3 měsíce, přibližně po 6 měsících je již zcela vstřebán. Aplikace hydrogelu se provádí v analgosedaci z perianálního přístupu zavedením transrektální sondy do konečníku pod ultrazvukovou kontrolou.
V rámci studie byl SpaceOAR® hydrogel aplikován 127 pacientům indikovaným k RT pro KP. Cílem studie bylo vyhodnotit osvojení vlastního výkonu, stanovit počet komplikací a celkovou proveditelnost aplikace hydrogelu v ambulantních podmínkách ČR.
Výsledky naznačují velmi dobrou proveditelnost v ambulantní praxi. Při přiměřených ultrasonografických dovednostech operatéra a adekvátním přístrojovým vybavením je doba osvojení technického provedení zákroku velmi krátká. Počet komplikací v přímé souvislosti s podáním hydrogelu byl minimální. V rámci sledování se objevil pouze jeden případ ulcerace rekta se spontánním zhojením. Zajímavé budou výsledky dlouhodobého sledování pacientů po RT se zaměřením na analýzu četnosti nežádoucích účinků po RT a analýzou vlastního protektivního vlivu aplikovaného hydrogelu.

Mikrosonografie vs. MRI v primodiagnostice karcinomu prostaty

MUDr. Šárka Kudláčková, Ph.D., MUDr. František Hruška, MUDr. Marika Nesvadbová, MUDr. Milan Král, Ph.D., MUDr. Vladimír Študent, Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Se zlepšováním zobrazení prostaty na MRI byla na pracovišti olomouckých autorů do praxe zavedena cílená fúzní biopsie prostaty s MRI, kterou provedli v letech 2015–2020 u 326 pacientů. Recentně (v období březen až prosinec 2020) toto pracoviště začalo využívat novou zobrazovací metodu na principu ultrasonografie s vysokým rozlišením – mikrosonografii (MS). Biopsii pomocí MS podstoupilo ve sledovaném období 202 pacientů. V rámci primodiagnostiky karcinomu prostaty (KP) byl hodnocen soubor pacientů podstupujících cílenou fúzní biopsii při MRI a MS a míra shody lokalizace tumorů popsaných zobrazovacími metodami s definitivním patologickým preparátem.
Indikační a vstupní kritéria u obou skupin byla téměř shodná, soubory se statisticky nelišily v průměrném věku, velikosti prostaty, hodnotě PSA a rodinné anamnéze. Pouze u souboru cílené biopsie prostaty pomocí MRI se jednalo častěji o rebiopsii, neboť v této fázi byla MRI indikována přednostně právě u rebiopsií.

Výsledky
S použitím cílené biopsie pomocí MRI bylo zachyceno 52 % KP, ve většině případů u rebiopsií (jen 8 % bylo primobiopsií) z výše uvedených důvodů. Nesignifikantní KP zde byl zachycen v 39 %, v 61 % šlo již o karcinom signifikantní.
Při použití MS bylo dosaženo záchytu KP v 55 %, statisticky významný rozdíl mezi skupinou cílené fúzní biopsie pomocí MRI a skupinou MS shledán nebyl. Pokud se jednalo o rizikovost diagnostikovaného karcinomu, pak pomocí MS bylo diagnostikováno signifikantně více karcinomů vyššího rizika (26 % vs. 13,6 %; p = 0,00003) a méně karcinomů nižšího rizika (25 % vs. 39 %; p = 0,00003) ve srovnání s MRI cílenou fúzní biopsií.

Závěr
Výsledky studie potvrdily srovnatelný přínos cílené fúzní biopsie prostaty s MRI a MS v primodiagnostice KP, nicméně pomocí MS bylo zachyceno statisticky významně více karcinomů vyššího rizika.

Připravila MUDr. Helena Linhartová

67

Méně obvyklé výkony v robotické chirurgii

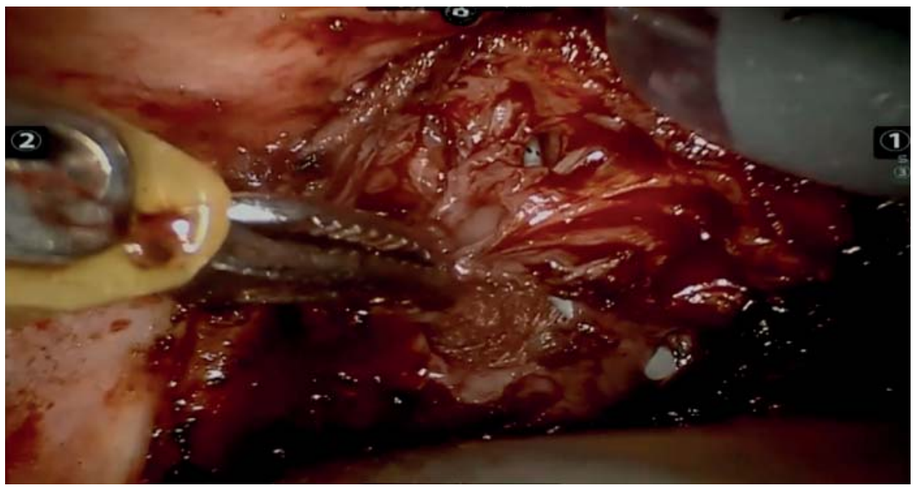
Sekce vyhrazená robotické chirurgii přinesla 7 videozáznamů méně obvyklých robotických výkonů v urologii. Nad jejich možnostmi, výhodami a nevýhodami diskutovali panelisté:

Prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D., MBA (Urologická klinika LF UK a FN Plzeň),
MUDr. Miroslav Štursa (Urologické oddělení nemocnice AGEL, Nový Jičín),
Prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc. (Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha),
MUDr. Michal Balík (Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové),
MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MBA (Urologické oddělení ÚVN, Praha).

Hrazené a dosud nehrazené robotické zákroky v urologii
Jak předeslal prof. Hora, hrazené indikace pro robotickou chirurgii v urologii v ČR zahrnují prostatektomii, pyeloplastiku, resekci ledviny a lymfadenektomii. Přestože je robotická chirurgie hrazená také v oblasti gynekologie, břišní, hrudní a cévní chirurgie, tvoří urologické výkony 83 % všech robotických operací v ČR. Kódy k těmto výkonům pro vykazování zdravotní pojišťovně lze nalézt na stránkách Ministerstva zdravotnictví ČR. Jedná se o kódy:
76701 pro zavedení portů pro robotickou operaci,
76703 pro materiál k robotickému výkonu na 30 min.,
76705 pro roboticky asistovanou radikální prostatektomii,
76707 pro roboticky asistovanou resekci ledviny,
76709 pro roboticky asistovanou plastiku ledvinné pánvičky,
76711 pro robotickou extenzivní pánevní nebo retroperitoneální lymfadenektomii.

V urologii je ale řada dalších operací, u nichž by byl robotický přístup vhodný. ČUS se snaží vyjednat se zdravotními pojišťovnami úhradu např. pro nefroureterektomii, reimplantaci močovodu, vezikovaginální cysty, retroperitoneální lymfadenektomii pro C62, divertikulotomii močového měchýře, enukleaci prostaty pro benigní hyperplazii, inguinální lymfadenektomii pro karcinom penisu, nefrektomii s trombektomií, deliberaci močovodů u morbus Ormond, resekci striktury ureteru, pyelo- a ureterolitotomii u endoskopicky neřešitelné urolitiázy, donor nefrektomii a transplantaci ledviny. Úhradu by se mohlo podařit získat v roce 2023.
Argumenty proti provádění méně častých výkonů v urologii roboticky lze snadno vyvrátit. Školený personál bude brzy provádět maximum operací roboticky, a nebude tedy erudován k méně častým výkonům prováděným laparoskopicky ani laparotomicky. Využívání robotických operací povede k navý-

Ilustrační obrázek



šení počtu zákroků nejvýše o 14 %. Ani navýšení ceny výkonu není tak vysoké. U radikální prostatektomie se jedná o nárůst o 14-25 %. Je třeba vzít také v úvahu, že se jedná o méně časté výkony, a nelze proto v brzké době očekávat důkazy o přínosu robotického postupu z kontrolovaných studií.
Některé z méně častých urologických operací provedených roboticky prezentovalo prostřednictvím videa a komentářů 7 českých urologů.
MUDr. Jan Schraml (Klinika urologie a robotické chirurgie Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem) představil pravostrannou, roboticky asistovanou reimplantaci ureteru s Boariho plastikou u 70leté ženy. Jedná se o typický příklad léze ureteru v malé pánvi po laparoskopické panhysterektomii pro myomatózu uteru.
MUDr. Štursa prezentoval robotickou radikální prostatektomii s resekcí divertiklu. Jak uvedl, divertikl močového měchýře vzniká v důsledku subvezikální obstrukce, proto je třeba ho chirurgicky řešit společně s odstraněním příčiny obstrukce. Protože se divertikly vytvářejí převážně na dorsolaterální straně měchýře, znamená předchozí odstranění prostaty uvolnění cesty k resekci divertiklu.
Prof. Babjuk popsal videozáznam robotické nefroureterektomie provedené pro nádor v kalichopánvičkovém systému u pacienta s malým operačním prostorem a četnými srůsty zejména v blízkosti jater. Jak zdůraznil, v takovém terénu je laparoskopický zákrok možné bezpečně provést pouze roboticky.
MUDr. Balík prezentoval videozáznam derivace moči při roboticky asistované radikální cystektomii.
Další video zachycovalo roboticky asistovanou korekci veziko-vaginální píštěle. MUDr. Belej seznámil posluchače i s několika tipy a triky při této operaci, jako je barevné odlišení ureterálních katétrů a sondáže píštěle, tampón v pochvě pro lepší orientaci v malé pánvi, kompletní odstranění píštěle a okolní tkáně, příčná sutura močového měchýře ve 2 vrstvách, podélná sutura pochvy v 1 vrstvě, zkouška těsnosti močového měchýře či cévka ponechaná 10 dní.
Urologové měli možnost shlédnout také videozáznam roboticky asistované retroperitoneální lymfadenektomie, kterou provedl MUDr. Vladimír Študent ml. (Urologická klinika FN Olomouc) pro reziduální nádorovou masu po chemoterapii testikulárního tumoru.
Prof. Hora v závěru okomentoval videozáznam robotického uvolnění močovodu u 57leté pacientky s retroperitoneální fibrózou. Jednalo o stav po otevřené apendektomii, laparoskopické salpingektomii pro mimoděložní těhotenství a laparoskopické hysterektomii s kontraletarální salpingektomií. Pacientka měla megaureter a stěžovala si na bolest dolní části zad vlevo.

Závěr
Během krátké doby vyplyne nutnost přejít z otevřené nebo laparoskopické varianty zákroků na robotickou chirurgii. Robotika bude k dispozici pro široké spektrum výkonů. Proto je nutné domluvit úhradu těchto operací. Jednání mezi ČUS a VZP již probíhají a připravují se registrační listy. Primárním cílem je kvalita výkonů, nikoliv robotika sama. Tento chirurgický přístup nabízí standardizovaný způsob edukace s možností virtuálních výkonů a standardizované operace vedené krok po kroku.
Celý blok včetně videozáznamů operací lze zhlédnout na webových stránkách konference ČUS: www.cus2021.cz.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Během bloku Méně obvyklé výkony v robotické chirurgii diskutovali (zleva): prim. K. Belej, MUDr. M. Balík, prof. M. Babjuk, prim. M. Štursa a prof. M. Hora

Pokročilý karcinom prostaty – jednejte včas

V rámci sympozia společnosti Janssen-Cilag probírali panelisté nové možnosti léčby pokročilého karcinomu prostaty. Tři diskutované diagnózy zahrnovaly metastatický kastračně senzitivní karcinom prostaty (mHSPC), nemetastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty (nmCRPC) a metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty (mCRPC). Panelisté zdůraznili potřebu časného záchytu těchto pacientů a jejich odeslání do onkourocentra, kde je možné nasadit moderní léčbu ARTA preparáty v kombinaci s androgen deprivační terapií (ADT), a dosáhnout tak jejího přínosu v podobě:
1) prodloužení přežití bez progrese (PFS), celkového přežití (OS) a oddálení vzniku metastáz u pacientů s nmCRPC,
2) prodloužení OS a doby do progrese PSA při zachování kvality života u pacientů s vysoce rizikovým de novo mHSPC (brzy snad již díky apalutamidu u celé populace pacientů s mHSPC),
3) oddálení nasazení chemoterapie a rozvoje symptomů a významného prodloužení OS u pacientů s mCRPC.
Klíčovou roli zde hrají ambulantní urologové, kteří by měli u pacientů s karcinomem prostaty pravidelně vyšetřovat hladinu prostatického specifického antigenu (PSA) a všechny nemocné s kastračně rezistentním onemocněním nebo se vznikem metastáz odeslat do onkourocentra k posouzení dalšího postupu v rámci multidisciplinárního týmu.

Panelisté:

Prof. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., MBA (Urologická klinika 3. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha)
MUDr. Michaela Matoušková (Urocentrum Praha a Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice Praha)
Prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc. (Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha)
MUDr. Michal Fedorko, Ph.D., FEBU (Urologická klinika LF MU a FN Brno)
Doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D. (Masarykův onkologický ústav, Brno)

Úvod
Možnosti léčby pokročilého karcinomu prostaty se v posledních letech značně rozšířily. U většiny pacientů již nestačí samotná ADT a podle oficiálních doporučení je třeba přidávat blokátory androgenních receptorů (ARTA preparáty), chemoterapii nebo radioterapii. Změnil se i systém poskytování onkologické péče. V posledních letech byla vybudována onkourocentra, kterých je v letošním roce 10, a jejich počet by se měl v roce 2022 rozšířit nejméně na 15. Onkourocentra kopírují komplexní onkologická centra, která fungují ve fakultních nebo krajských nemocnicích. Při záchytu pacientů s karcinomem prostaty, u nichž je vhodné přidání další léčby k ADT, hrají klíčovou roli ambulantní urologové. Na jejich bedrech spočívá včasný záchyt onemocnění, který je předpokladem dosažení významného přínosu kombinované léčby.

Nemetastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty (nmCRPC)
NmCRPC je onemocnění, kdy po lokální léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty (radioterapie/prostatektomie) dojde k progresi hladiny PSA, je nasazena ADT a po určité době je opět zjištěno zvýšení hladiny PSA. Podle doporučení České onkologické společnosti (ČOS)[1] a Evropské urologické společnosti (EAU)[2] je CRPC definován jako kastrační hladina testosteronu (<1,7 nmol/l), kdy je kastrace dosaženo podáváním agonisty/antagonisty LHRH nebo chirurgicky, plus splnění 1 z následujících 2 kritérií:
- biochemická progrese onemocnění (3 po sobě následující vzestupy PSA s odstupem nejméně 1 týden, kdy je vzestup 2x o 50 % a PSA >2 µg/l),
- radiologická progrese (≥2 nové kostní léze nebo progrese v měkkých tkáních).

Zachycení tohoto stavu je velmi důležité, protože moderní léčba přidaná k ADT prokázala u těchto pacientů význam-

ný přínos. PSA se u pacientů s karcinomem prostaty na ADT standardně vyšetřuje každých 3–6 měsíců. Při stabilních hodnotách stačí interval 6 měsíců, při vzestupu hladiny je vhodné vyšetřovat po 1–3 měsících. S vývojem hladiny PSA souvisí i indikace k zobrazovacímu vyšetření. Toto vyšetření patří do běžného armamentária urologa.

Zobrazovací vyšetření

Podle doporučení ČOS[1] je u pacientů s nmCRPC třeba indikovat zobrazovací vyšetření podle rizika daného pacienta. U nemocných s nízkým rizikem je doporučena CT a scintigrafie, u nemocných ve středním riziku (ISUP ≥3, Gleasonovo skóre [GS] ≥3+4) je vhodné CT břicha a pánve a scintigrafie skeletu a u pacientů ve vysokém riziku minimálně CT břicha a pánve a scintigrafie skeletu, případně moderní vyšetřovací metody jako 18F-cholin PET/CT nebo 68Ga-PSMA PET/CT. Je třeba uvést, že indikační kritéria kombinované terapie ARTA preparáty + ADT vycházejí z výsledků standardních zobrazovacích metod, které byly použity v klinických studiích s touto léčbou. Jedná se o scintigrafii skeletu a CT hrudníku a břicha, případně MR nebo CT bez kontrastu, u jedinců, kteří nemohou podstoupit vyšetření s kontrastní látkou.[3,4] Použití modernějších zobrazovacích metod u pacientů s nmCRPC není zatím standardizováno a při volbě terapie je třeba se spolehnout na konvenční metody.

Výkonnostní stav pacienta

Pro rozhodnutí o systémové léčbě nmCRPC je nutné znát výkonnostní stav pacienta, který ukazuje, zda je schopen tuto léčbu podstoupit. Dle ECOG (Eastern Cooperative Study Group) se výkonnostní stav dělí do 5 stadií (0– plně aktivní až 5 – mrtvý pacient).[5] Např. ARTA preparáty jsou indikovány pouze u pacientů ve výkonnostním stavu 0–1.

Přínos přidání ARTA preparátů k ADT u pacientů s nmCRPC

U pacientů s nmCRPC byl prokázán významný přínos přidání ARTA preparátů k ADT z hlediska PFS i OS. Např. ve fázi nmCRPC jsou ARTA preparáty indikovány pouze u pacientů ve výkonnostním stavu 0-1.[6] Léčba ARTA preparáty je u nmCRPC indikována u pacientů s vysokým rizikem definovaným jako doba do zdvojnásobení PSA (PSADT) ≤10 měsíců. U těchto nemocných bylo zjištěno 12x vyšší riziko vzniku metastáz a 4x vyšší riziko úmrtí než u mužů s PSADT >10 měsíců.[7-10] Vznik metastatického onemocnění přitom zásadně ovlivní kvalitu života pacienta. Je spojen se symptomatickou progresí, vyšší morbiditou i mortalitou.

Jednou z mnoha pomůcek, které lze využít u těchto pacientů v ambulantní praxi, je online kalkulátor PSADT dostupný v českém jazyce na www.janssenmed.cz. Zadávají se 2–3 hodnoty PSA včetně doby odběru. Pro relevantní výpočet musí být z důvodu variability PSA rozestupy mezi odběry nejméně 1 měsíc a vzestup hladiny nejméně o 0,2 µg/l.

Přínos časného přidání ARTA preparátu k ADT u pacientů s vysoce rizikovým nmCRPC prokázala i studie SPARTAN. V porovnání s placebem vedl apalutamid v této studii k prodloužení PFS o 14,4 měsíce (55,6 vs. 41,2 měsíce), přežití bez metastáz o 24,3 měsíce (40,5 vs. 16,2 měsíce), (obr. 1), a OS o 14 měsíců (73,9 vs. 59,9 měsíce).[11]

U pacientů s nárůstem hladiny PSA, u nichž je PSADT >10 měsíců, by mělo pokračovat sledování PSA v intervalu nejvýše 3 měsíců a odpovídající provádění zobrazovacích vyšetření.

Závěr

Kastračně rezistentní karcinom prostaty je definován zvyšováním hladiny PSA při ADT. Vysoké riziko vzniku metastáz mají pacienti s PSADT ≤10 měsíců. U nemocných ve vysokém riziku bez metastáz detekovaných pomocí konvenčních zobrazovacích metod s výkonnostním stavem 0–1 dle ECOG je indikována léčba ARTA preparáty přidaná k ADT, která prokázala významné oddálení vzniku metastáz a prodloužení PFS i OS. Prodloužení doby bez metastáz znamená prodloužení doby bez symptomů, jako je bolest, únava nebo skeletální příhody.[4,12] Proto je nutné u takového pacienta jednat včas.

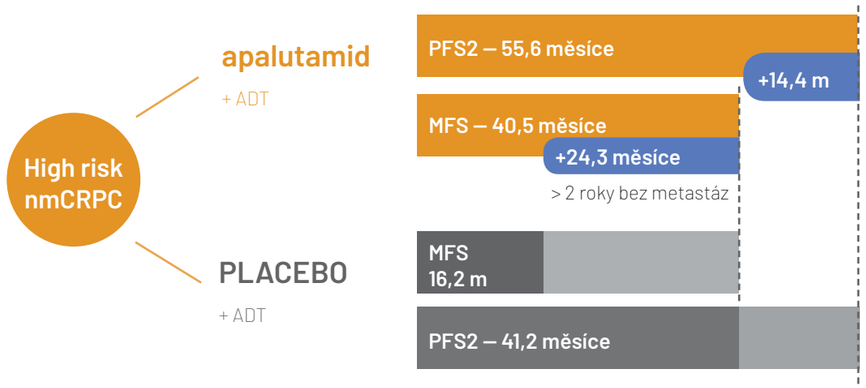
Metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty (mHSPC)

Onkourocentra

Postup u pacienta s metastatickým karcinomem prostaty by měl projednat multidisciplinární tým v onkourologickém centru, který zvolí individuální postup zejména z hlediska lokální léčby. Podmínky podání systémové léčby jsou dobře definovány úhradovými kritérii. Multidisciplinární tým by měl zahrnovat zástupce nejméně 4 odborností, jako je onkolog, urolog, radiolog, zástupce pro klinické studie, patolog, chirurg, internista. Posouzení postupu multidisciplinárním týmem má svůj kód, který se vykazuje zdravotní pojišťovně jako hrazená péče. Do budoucna bude zřejmě posouzení multidisciplinárním týmem potřebné k úhradě léčby.

Ambulantní urolog by měl do onkourocentra odeslat každého pacienta s karcinomem prostaty, který má kastračně rezistentní onemocnění, ale i každého pacienta s mHSPC. Vhodné je navázat komunikaci s konkrétním lékařem v onkourocentru,

Obr. 1. Přínos časného přidání apalutamidu k ADT u pacientů nmCRPC.



JEDNEJTE VČAS. PRODLUŽTE ŽIVOT.[1]

Erleada® apalutamid

PŘEDSTAVUJEME PŘÍPRAVEK ERLEADA® PRO VYSOCE RIZIKOVÉ PACIENTY S nmCRPC*

ERLEADA® HRAZENÁ TERAPIE PRO PACIENTY S NEMETASTATICKÝM CRPC[1]

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

JEDNODUCHÉ PODÁVÁNÍ JEDNOU DENNĚ[1]

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:** apalutamidum. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** K léčbě dospělých mužů s nemetastazujícím, kastračně 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 ≥ stupně 3 nebo netolerovatelný nežádoucí účinek, má být podávání přípravku spíše pozastaveno, než trvale vysazeno, do té doby než se příznaky nezlepší na ≤ stupeň 1 nebo na stupeň původní. Potom má být léčba obnovena ve stejné 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 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 vyskytly 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 srdeční a ischemické cerebrovaskulární poruchy:* U pacientů léčených apalutamidem se vyskytla ischemická choroba srdeční a ischemické cerebrovaskulární poruchy, včetně příhod vedoucích k úmrtí. Většina pacientů měla srdeční rizikové faktory/rizikové faktory cerebrovaskulární ischemické choroby. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky ischemické choroby srdeční a ischemické cerebrovaskulární poruchy. Standardní péčí má být optimalizována léčba 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 antikoagulanci. Pokud se přípravek Erleada podává současně s antikoagulanciem metabolizovaným prostřednictvím CYP2C9 (jako je warfarin nebo acenokumarol), je nutno provádět dodatečné sledování mezinárodního normalizovaného poměru. *Nedávné 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 signifikantním kardiovaskulárním onemocněním sledovat rizikové faktory, jako jsou hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie 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 anamnéze 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. Jestliže byla léčba započata, je nutné pacienty sledovat s ohledem na nežádoucí účinky a dávku snížte 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, kastračně 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 lékových 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 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 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. levothyroxin, 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 transportéru organického kationtu 2 (OCT2), transportéru organického aniontu 3 (OAT3) a extruzních transportérů léčiv a toxinů (multidrug and toxin extrusion - MATE) apalutamidem a jeho N desmethyl metabolitem. *Léčivé přípravky, které prodlužují interval QT:* Jelikož ADT může prodlužovat QT interval, je nutno současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, o nichž je známo, že interval QT prodlužují, 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:* Erleada je kontraindikována u žen, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. Pokud se Erleada podá těhotné ženě, může, na základě reprodukční studie na zvířatech a jejího mechanismu účinku, vyvolat poškození plodu a ztrátu těhotenství. Ohledně používání přípravku Erleada v těhotenství nejsou k dispozici žádné údaje. *Kojení:* Není známo, zda se apalutamid/metabolity vylučují do lidského mléka. Riziko pro kojence 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 chuti k jídlu (12 %). Další významné nežádoucí účinky zahrnují fraktury (11 %) a hypotyreózu (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 podpůrná opatření do doby, než se klinická toxicita zmírní nebo vymizí. Nežadoucí 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 potahovanými tabletami. Krabička na 28 dní se 112 potahovanými tabletami ve 4 kartonových pouzdrech po 28 potahovaných tabletách. Krabička na 30 dní se 120 potahovanými tabletami v 5 kartonových pouzdrech po 24 potahovaných tabletách. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/18/1342/001, EU/1/18/1342/002, EU/1/18/1342/003. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:*** 18/11/2021 **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) a statisticky signifikantní prodloužení přežití s přípravkem ERLEADA® + ADT vs. ADT samotná u pacientů s vysoce rizikovým nemetastatickým CRPC.[1]

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

Reference: 1. ERLEADA® Souhrn údajů o přípravku 11/2021.

Datum schválení: 7. 1. 2022

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

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

CP-286882

s nímž může ambulantní urolog konzultovat své pacienty s karcinomem prostaty.

De novo diagnostikovaný mHSPC

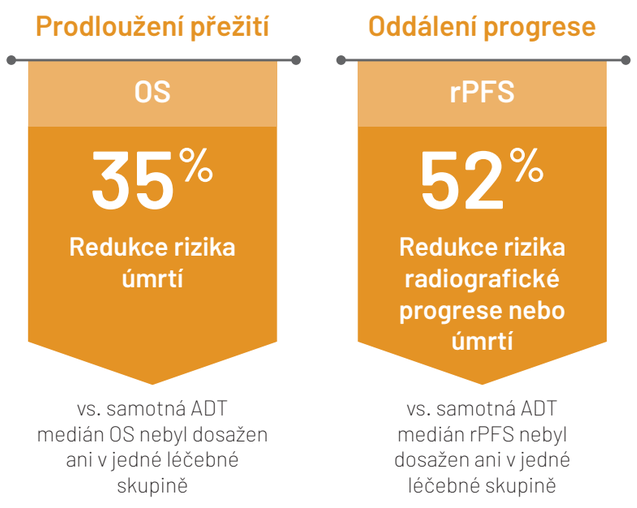
Tradičně se mHSPC léčí ADT. Pacienty s de novo zjištěným mHSPC je možné stratifikovat podle rizika. Pacienti, kteří splňují nejméně 2 z následujících 3 kritérií v době diagnózy karcinomu (GS ≥8, ≥3 kostní metastázy, viscerální metastázy), spadají do kategorie vysokého rizika. Tato kritéria vycházejí ze studie LATITUDE[13] a definují nemocné, u nichž je vhodné přidání další léčby k ADT. Nejprve byl k dispozici docetaxel, dnes se upřednostňují ARTA preparáty. Například abirateron acetát je indikován u pacientů s de novo mHSPC (léčba ADT byla zahájena před ≤3 měsíci) s vysokým rizikem, kteří mají výkonnostní stav dle ECOG 0–1.[14] Ve studii LATITUDE vedlo přidání abirateron acetátu + prednisonu k ADT v porovnání s přidáním placeba k ADT k významnému prodloužení OS o 16,8 měsíce (53,3 vs. 36,5 měsíce) a 4násobnému prodloužení doby do progrese PSA (33,2 vs. 7,4 měsíce), což se promítá do kvality života pacienta.[13]

Progredující mHSPC

Do skupiny pacientů s mHSPC patří i muži s původně lokalizovaným nádorem, u nichž došlo při předchozí léčbě k rozvoji metastáz. U těchto pacientů, podobně jako u nemocných s de novo mHSPC, kteří nespadají do kategorie vysokého rizika nebo velkého objemu onemocnění, ovšem přínos abirateron acetátu hodnocen nebyl. Naopak studie TITAN hodnotila přínos časného přidání jiného ART preparátu – apalutamidu – k ADT v léčbě celé populace pacientů s mHSPC. Tato studie prokázala, že apalutamid + ADT přináší benefit 35% redukce rizika úmrtí a 52% redukce rizika radiografické progrese nebo úmrtí v porovnání se samotnou ADT, aniž by nepříznivě ovlivnil kvalitu života pacientů.[15] V současné době je apalutamid v uvedené indikaci registrován v EU a v ČR probíhá schvalování jeho úhrady ze zdravotního pojištění.

Léčba ARTA preparáty může být spojena s nežádoucími účinky. U některých pacientů je proto na místě konzultovat lékaře z oborů interní medicíny, např. kardiologie či diabetologie, protože výskyt komorbidit může výskyt nežádoucích účinků významně ovlivnit.

Obr. 2. Přínos přidání apalutamidu k ADT u celé populace pacientů s mHSPC.[15]



Závěr

V současné době je u pacientů s de novo diagnostikovaným vysoce rizikovým mHSPC možné využít přidání ARTA preparátů k ADT, které významně prodlužuje celkové přežití i dobu do progrese PSA při zachování kvality života. Pro léčbu celé populace pacientů s mHSPC včetně progredujících pacientů a nemocných bez vysokého rizika je již schválen apalutamid v kombinaci s ADT. V ČR zatím nebyla v této indikaci stanovena úhrada.

Metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty (mCRPC)

Pacient s mCRPC splňuje výše uvedená kritéria kastrační rezistence a má prokázanou přítomnost metastáz. Možnosti léčby zahrnují ARTA preparáty, chemoterapii, u selektované populace pacientů radium 223 nebo PARP inhibitory. Indikační kritéria pro použití ARTA preparátů v 1. linii léčby mCRPC před chemoterapií zahrnují potvrzený mCRPC, absenci příznaků nebo nejvýše mírné příznaky bez bolesti a výkonnostní stav dle ECOG 0–1. Abirateron acetát po přidání k ADT prokázal u těchto pacientů v porovnání s placebem prodloužení OS o 4,4 měsíce a prodloužení doby do progrese o 8 měsíců. Větší přínos byl pozorován u pacientů s časnějším a méně pokročilým onemocněním (PSA <80 µg/l, GS <8, absence bolesti), u nichž abirateron prodloužil OS o 11,8 měsíce (53,6 vs. 34,7 měsíce).[16] Význam časného zahájení léčby mCRPC dokládají i data z reálné klinické praxe.[17] První linie léčby je z důvodu výkonnostního stavu zahájena jen u 77 % pacientů, 2. linie u 49 % a 3. linie u 43 % pacientů. To je další argument pro to, aby nejúčinnější léčba byla použita v první linii.

Závěr

Včasné zahájení léčby ARTA preparáty u asymptomatických pacientů s mCRPC oddaluje nasazení chemoterapie a rozvoj symptomů, jako je bolest a únava, a významně prodlužuje přežití. Je proto potřeba jednat včas a indikovaným pacientům nabídnout léčbu hned.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Literatura

1. Modrá kniha České onkologické společnosti. Platnost od 1. 3. 2021. MOÚ Brno. Dostupné na: https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/.
2. EAU Guidelines: Prostate Cancer. 2021. dostupné na: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/.
3. SPC Erleada. www.sukl.cz (datum poslední revize textu: leden 2021)
4. Smith, M. R., Saad, F., Chowdhury, S. et al.; SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Apr 12; 378(15): 1408-1418.
5. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982 Dec; 5(6): 649-655.
6. Penson, D. F., Armstrong, A. J., Concepcion, R. et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. J Clin Oncol. 2016 Jun 20; 34(18): 2098-2106.
7. Smith, M. R., Saad, F., Oudard, S. et al. 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.
8. Howard, L. E., Moreira, D. M., De Hoedt, A. et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU Int. 2017 Nov; 120(5B): E80-E86.
9. Metwalli, A. R., Rosner, I. L., Cullen, J. et al. Elevated alkaline phosphatase velocity strongly predicts overall survival and the risk of bone metastases in castrate-resistant prostate cancer. Urol Oncol. 2014 Aug; 32(6): 761-768.
10. Saylor, P. J., Lee, R. J., Smith, M. R. Emerging therapies to prevent skeletal morbidity in men with prostate cancer. J Clin Oncol. 2011 Sep 20; 29(27): 3705-3714.
11. Small, E. J., Saad, F., Chowdhury, S. et al. Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). J Clin Oncol. May 20, 2020; 38 (15 suppl.): 5516-5516.
12. Saad, F., Cella, D., Basch, E., Hadaschik, B. A. et al. 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.
13. Fizazi, K., Tran, N., Fein, L. et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 May; 20(5): 686-700.
14. SPC Zytiga. www.sukl.cz
15. Chi, K. N., Agarwal, N., Bjartell, A. et al.; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 4;381(1):13-24.
16. Ryan, C. J., Smith, M. R., Fizazi, K. et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive 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.
17. George, D. J., Sartor, O., Miller, K. et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. Clin Genitourin Cancer. 2020 Aug; 18(4): 284-294.

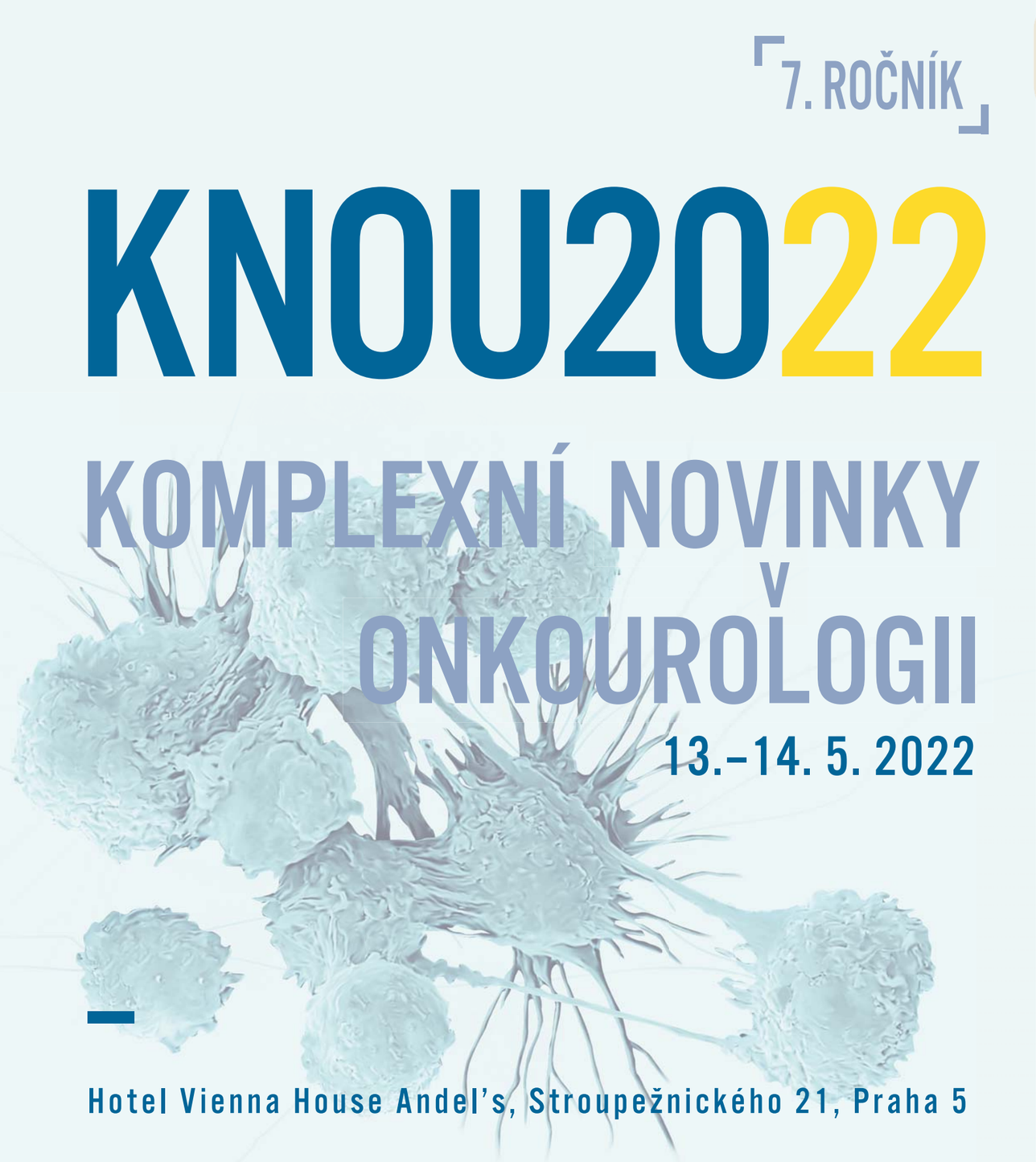
Panel expertů na satelitním sympóziu Janssen-Cilag (zleva): prof. R. Zachoval, MUDr. M. Fedorko, prof. M. Babjuk, doc. M. Staník a MUDr. M. Matoušková

7. ROČNÍK

KNOU2022

KOMPLEXNÍ NOVINKY V ONKOUROLOGII

13.–14. 5. 2022



Hotel Vienna House Andel's, Stroupežnického 21, Praha 5

Registrace účastníků od 1. 2. 2022

Pořadatel a organizátor 4Education

Litiáza: pyelolitiáza 20 mm – jaký postup léčby zvolit?

U pacientů s pyelolitiázou velikosti 20 mm byla celá léta doporučována jediná metoda chirurgické léčby – perkutánní přístup. MUDr. Petřík, MUDr. Havránek, MUDr. Hradec a MUDr. Král diskutovali nad dalšími možnostmi léčby zahrnujícími konzervativní postup, extrakorporální litotrypsi a retrográdní intrarenální operaci (RIRS). Zabývali se významem objemu a tvrdosti konkrementů, evropskými a americkými doporučenými postupy a různými aspekty jednotlivých terapeutických postupů, jako je stenting před výkonem a po výkonu, technika dezintegrace konkrementu a nastavení laserů u RIRS nebo kalibr použitého nástroje, zajištění drenáže ledviny po výkonu, ošetření punkčního traktu a použití pronační či supinační polohy u perkutánní nefrolitotrypse (PCNL).

Panelisté

Erik Havránek, MBBS, MD, FEBU, FRCS(Urol)(Northwick Park and Central Middlesex Hospitals, Harrow a Londýn)
MUDr. Aleš Petřík, Ph.D. (Urologické oddělení nemocnice České Budějovice)
MUDr. Tomáš Hradec (Urologická klinika 1. LF UK a VFN Praha)
MUDr. Milan Král (Urologická klinika FN Olomouc)

Objem a tvrdost konkrementu

Objem konkrementu oproti běžně užívanému průměru je důležitý, ale dosud málo zaužívaný parametr u pyelolitiázy (obr. 1). Jak ukázala nedávná studie zaměřená na využití rázové vlny, objem konkrementu je nejlepším prediktorem odchodu konkrementu (stone free rate, SFR) po litotrypsi extrakorporální rázovou vlnou (ESWL).[1] Další práce věnovaná chirurgické léčbě pyelolitiázy ukázala, že objem konkrementu je nejlepším faktorem určujícím délku operačního výkonu (u RIRS). Každé zvětšení objemu konkrementu o 100 mm^3 bylo spojeno s prodloužením operace o 2 min ($p < 0,001$).[2] To ukazuje potřebu zařazení hodnocení tohoto parametru do běžné klinické praxe. Větší význam objemu konkrementu oproti rozměru je patrný z faktu, že zatímco konkrement o průměru 1 cm má objem 1 cm^3, konkrement o průměru 2 cm má objem 8 cm^3 a konkrement o průměru 3 cm má objem 27 cm^3.
Dalším významným faktorem je složení konkrementu, které určuje jeho tvrdost. Mezi měkké konkrementy patří kameny z kyseliny močové a struvitové infekční kameny.

Mezinárodní doporučení

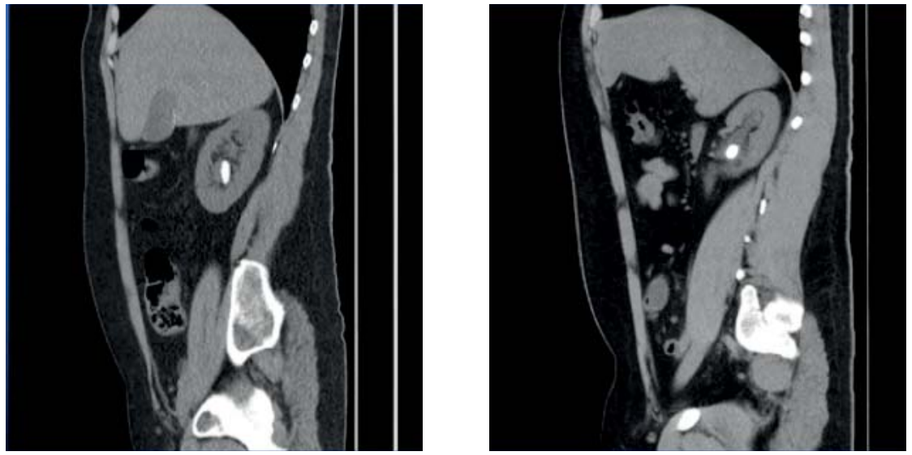
EAU Guidelines z roku 2021 uvádějí jako terapii 1. volby u pyelolitiázy o velikosti ≥20 mm PCNL. Ve 2. linii lze použít retrográdní intrarenální chirurgii (RIRS) nebo extrakorporální litotrypsi (ESWL).
AUA Guidelines zdůrazňují roli předoperačního nativního CT pro posouzení konfigurace, objemu a polohy konkrementu a každého pacienta zařazuje do indexované skupiny, která může při litiáze ≥20 mm být 7 nebo 8. U symptomatických pacientů s indexem 7 (kámen <20 mm) je doporučena ESWL nebo ureteroskopie, ale i PCNL a u pacientů s indexem 8 (kámen >20 mm) je preferovanou metodou PCNL, protože dosahuje nejvyššího SFR.
Britská doporučení z roku 2019 jako jediná zohledňují i ekonomickou stránku. U konkrementů mezi 10-20 mm RIRS nebo ESML v první linii u konkrementů >20 mm PCNL. U pacientů s komorbiditami, s rizikem anestezie nebo anatomickým omezením, je možné podle klinického stavu zvážit také ureteroskopii.

Možnosti terapie

1) Konzervativní postup se sledováním

Konzervativní postup je možný u interně rizikových pacientů, kteří jsou asymptomatičtí. Například se jedná o nemocné, u nichž nelze vysadit antiagregační léčba, kteří mají abnormální anatomické poměry, nebo jde o pacientem preferovaný postup. Pacienta je ale nutné pravidelně klinicky a ultrasonograficky sledovat, protože může dojít k dislokaci konkrementu, aniž by se objevily symptomy, a k následnému poškození funkce ledviny. Rizika tohoto postupu zahrnují progresi velikosti konkrementu, rozvoj příznaků, jako je nefralgie, koliky, hematurie, infekce v případě, že je poškození renálních funkcí jedním z příznaků stejně jako nefralgie zejm. u bilaterálních objemných kamenů.
Alkalizace/disoluce je možná pouze u kamenů z kyseliny močové. To je nutné potvrdit jako rentgen-nekontrastní litiázu nebo pomocí nativního CT. Nejspolehlivější metodou je dual-energy CT, která má vysokou senzitivitu i specificitu pro odlišení konkrementů obsahujících kalcium.[3] K disoluci je možné použít magistraliter připravený kalium citrát. Cílem je dosáhnout pH

Obr. 1. Ilustrační obrázek významu objemu konkrementu.



7,0–7,2. Léčbu lze doporučit, i když nejsou k dispozici žádné kontrolované studie, které by přínos této léčby dokládaly. Lze očekávat rychlost disoluce asi 5 mm/měsíc. Při 20 mm pyolitiáze to tedy znamená asi 4měsíční užívání této léčby.

2) Extrakorporální litotrypse (ESWL)
Extrakorporální litotrypse je zatížená rizikem vyšší nutnosti opakované léčby, nutností stentování a vyšším výskytem nežádoucích účinků oproti PCNL.[4] Měla by být vyhrazena pouze pro vysoce selektované pacienty.

3) Retrográdní intrarenální chirurgie (RIRS)
Stenting před výkonem
Před provedením RIRS je doporučený předoperační stenting. Není podmínkou výkonu, může ho ale zjednodušit. Studie provedená u 727 pacientů ukázala, že předoperační stenting močovodu významně zvyšuje šanci na úspěšné zavedení tzv. access sheathu (93,8 vs. 85,3 %, p = 0,023). Mezi skupinou se stentem a bez stentu ale nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu perioperačních komplikací, délce výkonu ani nutnosti další léčby (SFR).[5] Také použití access sheathu nechávají doporučení na rozhodnutí operatéra. Výhody jeho použití zahrnují jednoduchý opakovaný přístup do dutého systému, lepší přehled v dutém systému při kontinuální irigaci a nižší intrarenální tlak, který je spojen s nižším rizikem infekčních komplikací. Nevýhodou je riziko poranění močovodu při zavádění. Nebyl však zjištěn rozdíl v SFR. Klinická studie z roku 2015 ale ukazuje, že zavedení access sheatu významně nezvyšuje riziko poškození močovodu ani perioperačního krvácení. Podstatně ale redukuje výskyt pooperačních infekčních komplikací.[6]

Techniky dezintegrace
Dnes je k dispozici řada možností dezintegrace konkrementů včetně fragmentace a dustingu (obr. 2). Moderní přístroje umožňují nastavení nejen energie frekvence, ale i délky pulsu. Na fragmentaci používáme krátký puls, vysokou energii a nízkou frekvenci, na dusting používáme delší puls, nízkou energii, vysokou frekvenci a na popcorn vysokou frekvenci a vysokou energii s větším odstupem laserového vlákna. U konkrementů v ledvině je doporučen dusting po povrchu (obrušování) s postupem ke středu kamene a následnou fragmentací, u konkrementů v ureteru je doporučen postup opačný. V případě 20mm konkrementu je při fragmentaci na 4 mm částice třeba košíčkem odstranit zhruba 125 fragmentů, což je časově náročné. I po agresivní ureteroskopii a pečlivém odstraňování fragmentů košíčkem je podle americké studie u konkrementů o velikosti 10–20 mm SFR pouze 39 %.

Nastavení laserů
U laserů nové generace (>50 W) je možné nastavit energii, frekvenci a délku pulsu, a tím optimalizovat způsob dezintegrace. Velkým pokrokem je použití Moses technologie/stabilizace, která používá otevření kanálu pro průchod drtícího rázu. Při jejím použití dochází ke zkrácení doby fragmentace o 35 %, ovšem při použití jednorázového vlákna stoupá cena výkonu o 292,36 USD.[8] Otevřený kanál umožňuje lepší dezintegraci a je možné pečlivě provést dusting po povrchu (i u tvrdých konkrementů) s odlamováním částic <0,125 mm, které velmi snadno samy odcházejí.

Stenting po výkonu
Podle doporučení Americké urologické společnosti je lepší se stentingu po operaci vyhnout, ale za splnění určitých podmínek. Musí jít o hladký výkon bez poranění či striktury ureteru, pacient musí mít zdravou konralaterální ledvinu (z důvodu možného otoku, obstrukce a anurie), neměl by mít preexistující poškození renálních funkcí a zároveň není plánovaná druhá intervence. Evropská doporučení jsou podobná. Jak uvádějí, rutinní stenting není nutný, protože zvyšuje pooperační morbiditu a náklady. Je doporučen v případě peroperačního poranění ureteru, reziduální litiázy s plánovanou další intervencí a při preexistující močové infekci. Optimálně má být stent po operaci zaveden po co nejkratší možnou dobu, optimálně 1 den, většina autorů ale popisuje dobu zavedení 1–2 týdny. Ke zvýšení tolerance stentu lze použít α-blokátory, jejichž přínos dokládá metaanalýza 5 studií.[9] Podávání kortikoidů se neopírá o klinické důkazy. K dispozici je řada stentů, a to klasický DJ stent, dále tzv. pigtail suture stent (obr. 3) u pacientů, kteří klasický stent netolerují, možností je také ureterální katétr nebo monopigtailová ureterální cévka.

4) Perkutánní výkony (PCNL)
Standardní PCNL lze definovat podle kalibru použitého nástroje, kdy se za standardní považuje nástroj s kalibrem 26–30 charr. Pro mini PCNL se používají nástroje s kalibrem 16–20 charr, pro ultra-mini PCNL 11–13 charr a pro mikro PCNL 4,85 charr. Dalším parametrem standardního výkonu je poloha. Některá pracoviště využívají standardně pronační, jiná supinační

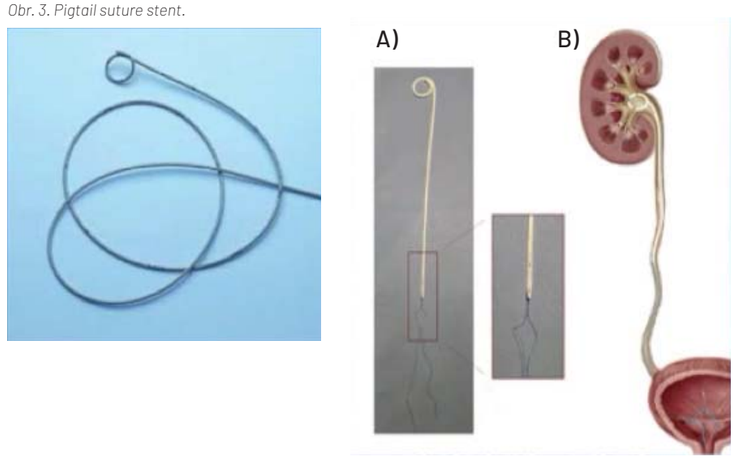
Obr. 2. Techniky dezintegrace konkrementů.

polohu. Rovněž způsob zajištění vstupu může probíhat buď pod ulrasonografickou, nebo fluorskopickou kontrolou. Stejně tak se požívají různé dilatátory (metalické teleskopické, balónkové, single shot) nebo různé formy fragmentace konkrementu (ultrasonografická, kombinace ultrazvukové a balistické, laserová).
Použití standardního nástroje, který je určen pro větší konkrementy/odlitky, je spojeno s vyšším SFR a kratší dobou výkonu. Nevýhodou je naopak větší riziko krvácení, transfúzí a embolizace ledviny.[10]
Další otázkou je zajištění drenáže ledviny. Tradičně se na konci výkonu používá založení nefrostomie pro zajištění derivace moči. Do popředí se ale dostávají tzv. tubeless, nebo total tubeless techniky, tj. bez nefrostomie, ale s ponechanou drenáží z ledviny do močového měchýře, resp. bez jakéhokoliv drenážního instrumentaria. Diskutovaným aspektem je také ošetření punkčního traktu buď aplikací hemostatického agens (s rizikem dislokace do dutého systému s následnými komplikacemi), nebo elektrokoagulací traktu. Výhody total tubeless techniky zahrnují kratší hospitalizaci, menší pooperační bolestivost, nižší spotřebu analgetik a dřívější návrat k běžným činnostem.[11] Faktory, které mají podle evropských doporučení vliv na ponechání nefrostomie/stentu, zahrnují reziduální litiázu, pravděpodobnost druhé intervence, významné pooperační krvácení, extravazaci moči, obstrukci ureteru, potenciální bakteriurii při infekční litiáze, hemoragickou diatézu a solitární ledvinu.
U 20 mm pyolitiázy lze použít i miniPCNL, ale vzhledem ke klesajícímu SFR s rostoucí velikostí konkrementu je vhodná pouze u konkrementů do 20 mm. Vhodné provedení tohoto typu zákroku ovlivňují ale i další faktory. Je možný, pokud není k dispozici high power laser (100–140 W), je známo složení konkrementu a nejde o měkký konkrement a je k dispozici instrumentárium s možností výplachu fragmentů.
Velkou otázkou je preference pronační, nebo supinační polohy. Výhody supinační polohy zahrnují nízké riziko anestezie, kratší dobu operace a gravitační drenáž fragmentů. Nevýhodami jsou obtížná dostupnost horního kalichu, omezená pohyblivost nástrojů a potenciálně i zvýšené riziko poranění tračníku. Mezi výhody pronační polohy patří snadný přístup ke všem kalichům, lepší vizualizace a menší pohyblivost ledviny. Nevýhodami je delší doba operace a obtíže s anestezií. Obě techniky jsou akceptovány a volba je na operatérovi. Nedávno byly provedeny 2 metaanalýzy. Jedna uvádí mírně vyšší SFR u pronační polohy, druhá došla k závěru, že SFR je u obou poloh srovnatelný a supinační poloha je spojena s méně častým výskytem febrilií. Obě metaanalýzy se shodují, že pronační i supinační poloha jsou účinnými technikami a volba jedné z nich záleží na zkušenosti operatéra.[12,13]

Závěr
Při posuzování pyelolitiázy je třeba preferovat objem před rozměrem konkrementu, tj. měřit objem pomocí softwaru. Lepších výsledků je dosahování při perkutánních výkonech v porovnání s ESWL i s RIRS. Z dostupných metod zahrnujících PCNL, rozšiřující se RIRS a využití nových laserů je vždy třeba vybrat tu správnou pro daného pacienta a daný konkrement.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Obr. 3. Pigtail suture stent.



Literatura

1. Bandi, G., Meiners, R. J., Pickhardt, P. J., Nakada, S. Y. Stone measurement by volumetric three-dimensional computed tomography for predicting the outcome after extracorporeal shock wave lithotripsy. BJU Int. 2009 Feb;1 03(4): 524-528.
2. Sorokin, I., Cardona-Grau, D. K., Rehfuss, A. et al. Stone volume is best predictor of operative time required in retrograde intrarenal surgery for renal calculi: implications for surgical planning and quality improvement. Urolithiasis. 2016 Nov; 44(6): 545-550.
3. Zheng, X., Liu, Y., Li, M., Wang, Q., Song, B. Dual-energy computed tomography for characterizing urinary calcified calculi and uric acid calculi: A meta-analysis. Eur J Radiol. 2016 Oct; 85(10): 1843-1848.
4. Kim, C. H., Chung, D. Y., Rha, K. H. et al. Effectiveness of Percutaneous Nephrolithotomy, Retrograde Intrarenal Surgery, and Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Treatment of Renal Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina (Kaunas). 2020 Dec 30; 57(1): 26.
5. Yuk, H. D., Park, J., Cho, S. Y. et al. The effect of preoperative ureteral stenting in retrograde Intrarenal surgery: a multicenter, propensity score-matched study. BMC Urol. 2020 Sep 14; 20(1): 147.
6. Traxer, O., Wendt-Nordahl, G., Sodha, H. et al. Differences in renal stone treatment and outcomes for patients treated either with or without the support of a ureteral access sheath: The Clinical Research Office of the Endourological Society Ureteroscopy Global Study. World J Urol. 2015 Dec; 33(12): 2137-2144.
7. Canvasser, N., Lay, A., Kolitz, E. et al. Prospective evaluation of stone free rates by computed tomography after aggressive ureteroscopy. 2017; 4S: e1007-e1008.
8. Stern, K. L., Monga, M. The Moses holmium system - time is money. Can J Urol. 2018 Jun; 25(3): 9313-9316.
9. Lamb, A. D., Vowler, S. L., Johnston, R. et al. Meta-analysis showing the beneficial effect of α-blockers on ureteric stent discomfort. BJU Int. 2011 Dec; 108(11): 1894-1902.
10. Deverill, S. J., Hanna, L., Keoghane, SROV. All you need to know about percutaneous nephrolithotomy: supine versus prone and mini versus traditional. Urology News. 2014; 18 (6).
11. Schilling, D., Hüsch, T., Bader, M. et al; Training and Research in Urological Surgery and Technology (T.R.U.S.T.)-Group. Nomenclature in PCNL or The Tower Of Babel: a proposal for a uniform terminology. World J Urol. 2015 Nov; 33(11): 1905-1907.
12. Birowo, P., Tendi, W., Widyahening, I. S. et al. Supine versus prone position in percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis. F1000Res. 2020 Apr 2; 9: 231.
13. Li, J., Gao, L., Li, Q. et al. Supine versus prone position for percutaneous nephrolithotripsy: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Surg. 2019 Jun; 66: 62-71.

V bloku věnovaném litiáze diskutovali panelisté (zleva): MUDr. M. Král, MUDr. T. Hradec, E. Havránek, MD, a MUDr. A. Petřík

Vyzvané přednášky zahraničních odborníků a předání ocenění

Během závěrečné sekce prvního dne konference byla udělena ocenění České urologické společnosti a zazněly vyzvané přednášky laureátů doc. Minčíka ze Slovenska a prof. Chlosty z Polska. Doc. Minčík rozebral diagnostiku a léčbu lokalizovaného vysoce rizikového karcinomu prostaty. Zabýval se senzitivitou a specificitou zobrazovacích vyšetření z hlediska stagingu onemocnění, zdůraznil potřebu multimodální léčby u těchto pacientů se zvýšeným rizikem recidivy a úmrtí a poukázal na probíhající studie, které porovnávají radioterapii a radikální prostatektomii v kombinaci s androgen deprivační terapií (ADT), nebo hodnotí neoadjuvantní systémovou léčbu u těchto nemocných. Prof. Chlosta na základě výsledků publikovaných studií a vlastních zkušeností porovnal otevřenou, laparoskopickou a robotickou radikální cystektomii a ukázal, že robotická operace má výhody minimálně invazivního zákroku u pacienta a současně bezpečnosti odpovídající otevřené operaci.

Udělená ocenění

ČUS udělila nejvyšší vyznamenání, medaili prof. Eduarda Hradce, doc. MUDr. Ivanovi Minčíkovi, PhD., přednostovi Kliniky urologie FNsP J. A. Reimana v Prešově a předsedovi Slovenské urologické společnosti, a čestné členství prof. Piotru Chlostovi, MD, PhD, DSci, FEBU, FRCS, přednostovi Urologické kliniky Jagellonské univerzity v Krakově a předsedovi Polské urologické společnosti. Oba laureáti po předání cen přednesli svá sdělení.

Paradigmata současných názorů na léčbu lokalizovaného vysoce rizikového karcinomu prostaty.

Doc. MUDr. Ivan Minčík, PhD. (Klinika urologie FNsP J. A. Reimana, Prešov, Slovenská republika)

Epidemiologické údaje

Mezi 15 a 31 % pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty spadá do kategorie lokalizovaného nebo lokálně pokročilého vysoce rizikového karcinomu. Specifická 10letá mortalita těchto pacientů bez léčby činí 35,5 %. Kromě ADT a radioterapie se v posledních 10–15 letech stala významnou součástí multimodální léčby těchto nemocných radikální prostatektomie. I přes tuto léčbu umírá na vysoce rizikový karcinom prostaty zhruba 1/3 pacientů, u nichž je toto onemocnění zjištěno.[1]

Definice vysoce rizikového lokalizovaného karcinomu prostaty

Vysoce rizikový karcinom prostaty je dle Evropské urologické společnosti (EAU) definován buď hladinou prostatického specifického antigenu (PSA) >20 µg/l nebo Gleasonovým skóre (GS) >7 nebo cT2c nebo přítomností lokálně pokročilého onemocnění. Definice NCCN (National Comprehensive Cancer Network) se liší a rozlišuje dokonce pacienty s vysokým a s velmi vysokým rizikem. NCCN navíc rozděluje pacienty s vysoce rizikovým karcinomem prostaty do 3 prognostických skupin: 1) do skupiny s dobrou prognózou spadají muži, kteří mají pouze 1 rizikový faktor, 2) do skupiny se střední prognózou muži s onemocněním stadia cT3–cT4 a PSA >20 µg/l a 3) do skupiny se špatnou prognózou muži s GS 8–10 a PSA >20 µg/l/ve stadiu cT3–cT4. Pacienti s dobrou prognózou jsou nejvhodnějšími kandidáty na radikální prostatektomii. Jejich 10leté specifické přežití dosahuje 95,4 % v porovnání s 88,3 % u mužů se střední prognózou a 79,7 % u mužů se špatnou prognózou.[2] V literatuře lze nalézt řadu dalších definic vysoce rizikového karcinomu prostaty, což naznačuje, že ani hodnocení výsledků léčby u těchto pacientů není zcela homogenní.

Zobrazovací vyšetření

Při diagnóze vysoce rizikového karcinomu prostaty je podle doporučení EAU z roku 2021[4] nutný staging. Indikováno je CT břicha a kostní sken pro záchyt případných metastáz. Pro upřesnění lokálního stagingu je možné použít multiparametrickou MR. Toto vyšetření má 57% senzitivitu a 91% specificitu pro záchyt extraprostatického růstu nádoru, 58% senzitivitu a 96% specificitu pro záchyt infiltrace semenných váčků a 61%

senzitivitu a 88% specificitu pro detekci stadia T3. Vysoká specificita tohoto vyšetření umožňuje plánovat chirurgický výkon. Pro záchyt uzlinových a vzdálených metastáz má v porovnání se standardními zobrazovacími metodami vyšší senzitivitu (85 %) i specificitu (98 %) PSMA PET/CT, která se pomalu dostává do klinické praxe, ale nepatří mezi základní vyšetření v diagnostice vysoce rizikového karcinomu prostaty.[3] Existují různé online nástroje pro stanovení prognózy těchto pacientů. Jedním z nich je Kattanův nomogram, který byl vytvořen v Memorial Sloan-Kettering Cancer Center na základě dat od více než 10 000 pacientů. Po zadání požadovaných parametrů umožňuje stanovit pravděpodobnost 5letého a 10letého přežití bez progrese a pravděpodobnost 10letého a 15letého celkového přežití u daného pacienta.

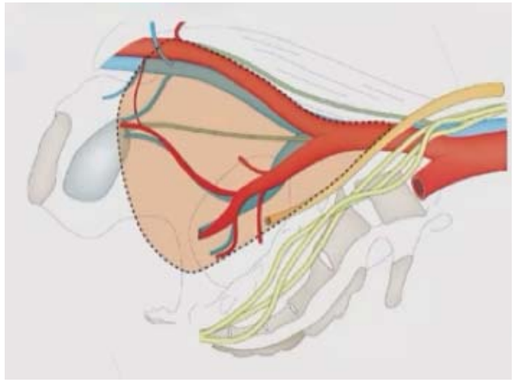
Léčba lokalizovaného vysoce rizikového karcinomu prostaty

Podle doporučení EAU jsou pro léčbu lokalizovaného vysoce rizikového karcinomu prostaty vhodné 2 postupy:[4]

1) radikální prostatektomie s rozšířenou pánevní lymfadenektomií a pooperační radioterapií s případnou ADT,
2) radioterapie (EBRT – external beam radiotherapy) v dávce 76–78 Gy nebo EBRT + boost brachyterapie s dlouhodobou ADT.

Při radikální prostatektomii se vždy provádí rozšířená pánevní lymfadenektomie (obr. 1). Umožňuje uzlinový staging, který nelze s vysokou přesností provést pomocí zobrazovacích vyšetření. Vyšetření uzlin během zákroku s rychlou biopsií pro rozhodnutí o pokračování operace již není doporučeno.

Obr. 1. Rozšířená pánevní lymfadenektomie.



Radikální prostatektomie jako primární léčba vysoce rizikového karcinomu prostaty nabízí několik výhod, jako je absence nežádoucích účinků ADT (kardiovaskulární účinky, dopad na kognitivní funkce, osteoporóza aj.), snížení rizika symptomatických lokálních recidiv, možnost úplného patologického stagingu nádoru a potenciální snížení pozdních nežádoucích účinků souvisejících s radioterapií, např. sekundárních malignit. Chirurgická monoterapie je ale vhodná jen pro dobře selektovanou skupinu pacientů, u ostatních je vhodnější multimodální přístup. Publikovaná metaanalýza dosavadních prací ukazuje, že negativita lymfatických uzlin a okrajů resekátu je zjištěna jen u malého množství pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty podstupujících radikální prostatektomii. U pacientů bez zasažení lymfatických uzlin s hladinou PSA <0,1μg/l je v případě zvýšeného rizika lokální recidivy (pT2/pT3, pozitivní chirurgické okraje, GS 8–10) indikovaná buď bezprostřední adjuvantní radioterapie na lůžko prostaty po úpravě mikce během prvních 6 měsíců po operaci, nebo klinické a biochemické monitorování s následnou záchrannou radioterapií dříve, než PSA přesáhne hladinu 0,5 μg/ml. U pacientů s pozitivitou lymfatických uzlin zjištěnou při rozšířené lymfadenektomii lze podle rozsahu uzlinového postižení zvolit buď adjuvantní ADT, adjuvantní ADT + následnou radioterapii, nebo observaci a vyčkávání, pokud jsou přítomny pouze mikroskopické metastázy v ≤2 uzlinách, PSA je <0,1 μg/l a nejsou zjištěny mimouzlinové metastázy.

Porovnání maximální radikální prostatektomie (tj. radikální prostatektomie + radioterapie + ADT) s maximální radioterapií (EBRT + brachyterapie + ADT) neukázalo statisticky významné rozdíly ve specifické nádorové mortalitě ani v celkové mortalitě. Samotná radikální prostatektomie bez další léčby je ale spojena s vyšší specifickou (HR = 2,8) i celkovou mortalitou (HR = 1,65) než maximální radioterapie.[5]

Pro radioterapii jsou dnes k dispozici moderní postupy, jako je IMRT (intensity-modulated radiation therapy) či IGRT (image-guided radiation therapy). Výsledky dosahované s těmito moderními metodami radioterapie jsou u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty výrazně lepší, bylo prokázáno významné prodloužení přežití bez progrese PSA.[6] Rovněž bylo doloženo zlepšení onkologických výsledků při použití EBRT + brachyterapie v porovnání se samotnou EBRT a randomizovaná studie ASCENDE-RT prokázala delší přežití bez biochemického selhání léčby při použití EBRT + brachyterapie + ADT v porovnání s EBRT + ADT při 6letém sledování (p = 0,048).[7] Možné je použít vysokodávkovanou nebo nízkodávkovanou brachyterapii.

Hodnocené postupy

Budoucností by mohla být stratifikace pacientů k radioterapii v kombinaci s ADT, případně i s apalutamidem nebo abirateron acetátem, podle výsledků prognostických vyšetření, jako je např. Decipher test. Zatím je potenciální algoritmus hodnocen ve studii PREDICT-RT. V současné době také probíhá studie PEACE2, která hodnotí přežití bez progrese u 1048 pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty při 4 různých postupech léčby zahrnujících radioterapii (RT), a to 1) ADT + RT prostaty + RT pánve, 2) RT prostaty + ADT + 4 cykly cabazitaxelu, 3) RT prostaty + RT pánve + ADT + 4 cykly cabazitaxelu a 4) RT prostaty + ADT. Přímé porovnání primární radikální prostatektomie a primární radioterapie v kombinaci s ADT u pacientů s lokalizovaným vysoce rizikovým karcinomem prostaty by měla přinést skandinávská prospektivní randomizovaná studie SPCG-15. Výsledky se očekávají až v roce 2027.

Novější neoadjuvantní terapeutické režimy

Studie Punch hodnotila přidání neoadjuvantní léčby docetaxelem v 6 cyklech + agonistou LHRH po dobu 18–24 týdnů před radikální prostatektomií s disekcí a stagingem pánevních lymfatických uzlin. Zařadila 750 pacientů s vysoce rizikovým lokalizovaným karcinomem prostaty a jejím primárním sledovaným parametrem je 3leté přežití bez biochemické progrese. Výsledky ukázaly malý nevýznamný rozdíl v celkovém přežití a pravděpodobně nepovedou ke změně praxe.

Jedna z probíhajících studií hodnotí 6měsíční neoadjuvantní léčbu abirateronem + prednisonem + leuprolidem případně ještě v kombinaci s apalutamidem před radikální prostatektomií s následným 12měsíčním podáváním abirateronu + prednisonu + leuprolidu + apalutamidu po oepraci. Sdružená analýza 3 současných studií s neoadjuvantní léčbou vysoce rizikového karcinomu prostaty naznačuje přínos tohoto postupu. U pacientů s dosažením úplné patologické odpovědi na léčbu nebo minimální reziduální nemoci při prostatektomii nedošlo k recidivě PSA. V současné době probíhá řada dalších studií s neoadjuvantní léčbou u této skupiny pacientů a na jejich výsledky čekáme.

Závěr

Lokalizovaný vysoce rizikový karcinom prostaty je heterogenní onemocnění s významnou klinickou agresivitou a rozdílnými výsledky léčby. Pacienti s lokalizovaným vysoce rizikovým karcinomem prostaty mají zvýšené riziko recidivy a úmrtí na karcinom prostaty. Účinný staging vysoce rizikového karcinomu prostaty je dnes omezen spolehlivostí konvenčních zobrazovacích metod a předpokládá se, že se brzy uplatní nové zobrazovací metody. Multimodální léčba tohoto onemocnění zahrnuje kombinaci radikální prostatektomie, radioterapie a systémové léčby, která nabízí největší potenciál pro zlepšení dlouhodobých výsledků.

Radikální cystektomie pro karcinom močového měchýře – porovnání otevřené, laparoskopické a robotické operace

Prof. Piotr Chlosta, MD, PhD, DSci, FEBU, FRCS (Urologická klinika Jagellonské univerzity, Krakov)

Laparoskopická radikální cystektomie vstoupila do urologické praxe před 2 desetiletími. S vývojem vhodných přístupů je dnes metodou spojenou s nejnižší morbiditou a nejkratší délkou hospitalizace pacientů. Nyní je novou, velmi atraktivní možností robotická radikální cystektomie, potřebujeme však objektivní výsledky porovnání všech 3 chirurgických přístupů – otevřené, laparoskopické a robotické operace (obr. 2).

Výhody minimálně invazivních postupů

Publikované práce, které porovnávaly výsledky jednotlivých přístupů, ukázaly, že oproti otevřené operaci znamená endoskopický přístup menší krevní ztrátu, většinou kratší hospitalizaci a nižší výskyt komplikací během 30 dní po zákroku.[8-10]

Dlouhodobá analýza onkologických výsledků po laparoskopické radikální cystektomii ukázala 10leté přežití bez recidivy 62 %, specifické přežití 55 % a celkové přežití 38%.[11] V této studii ale došlo k progresi onemocnění během prvních 24 měsíců po operaci u 4,3 % pacientů s příznivou prognózou (nejvýše pT2 N0 R0).[11]

Rizika endoskopických operací

Laparoskopická a robotická radikální cystektomie přinesly nové komplikace, jako je vznik vaginální či ileální píštěle. S robotickou cystektomií jsou spojeny nové komplikace v podobě neuropatie dolních končetin, ischemie mozku a kompartmentového syndromu pravděpodobně z důvodu dlouhé doby operace v litotomické a Trendelenburgově poloze.[12] Celkové riziko výskytu komplikací u laparoskopických operací dosahuje podle multicentrické evropské studie 37 %.[11] Většina komplikací je spojena s derivací moči, následují potřeba transfúzí a reoperace. Bylo zjištěno, že ortotopická neovezika je spojena s vyšším rizikem komplikací než ureterero-ileostomie.[13]

Porovnání operačních přístupů

Na riziko komplikací má také vliv, zda se jedná o čistě laparoskopickou nebo laparoskopickou asistovanou operaci.[14] Retrospektivní porovnání robotické a laparoskopické radikální cystektomie u více než 300 pacientů ukázalo významně nižší výskyt komplikací jakéhokoliv stupně i komplikací stupně 3 během 30 dní po operaci u robotického zákroku.[15] Francouzská studie, která porovnávala perioperační komplikace při laparoskopické a robotické cystektomii, ukázala, že oba tyto minimálně invazivní přístupy jsou vhodné pro provedení uvedeného zákroku.[16] Otevřená randomizovaná multicentrická studie RAZOR publikovaná v roce 2018 v časopise Lancet porovnávala otevřenou a robotickou cystektomii. Ukázala srovnatelné PFS i OS během 3 let sledování u obou přístupů, přičemž robotická operace byla spojena s menší krevní ztrátou, nižší potřebou transfúzí, kratší hospitalizací a delší dobou zákroku než otevřená operace.[17] Delší operační čas u robotických zákroků dokládá i systematický přehled a metaanalýza studií, která porovnávala laparoskopickou, robotickou a otevřenou cystektomii.[18] Všechny tyto aspekty by měl tedy lékař prodiskutovat s pacientem před operací a zjistit jeho preference.

Porovnání metod derivace moči

Je třeba také porovnat výhody extrakorporální nebo intrakorporální derivace moči. Na krakovské urologické klinice se během amputační fáze (cystektomie a lymfadenektomie) provádí extrakorporální derivace moči u ortotopické veziky i ureterero-ileostomie, protože intrakorporální derivace moči je časově náročná. Použití malé abdominální incize pro extrakorporální derivaci moči oproti čistě laparoskopické operaci výrazně zkrátí čas zákroku, tj. i pneumoperitoneum a Trelenburgovu polohu. Intrakorporální derivace při robotické operaci s sebou nese výhody lepší anastomózy do uretry, časnější mobilizaci a méně komplikací.[13,15,19]

Závěr

Na otázku, zda je laparoskopická radikální cystektomie stále atraktivním řešením u karcinomu močového měchýře, lze jasně odpovědět, že ano, pokud je použita extrakorporální derivace moči. Robotická operace s extrakorporální či intrakorporální rekonstrukcí přitom nabízí kombinaci výhod rychlejšího zotavení pacienta po minimálně invazivním zákroku a bezpečnost otevřené operace. Laparoskopickou a robotickou radikální cystektomii je tedy třeba považovat za dvě rozdílné operace.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Obr. 2. Otevřená vs. laparoskopická vs. robotická radikální cystektomie – ilustrační foto.

Literatura

1. Eggener, S. E., Scardino, P. T., Walsh, P. C. et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. J Urol. 2011 Mar; 185(3): 869-875.
2. Joniau, S., Briganti, A., Gontero, P. et al; European Multicenter Prostate Cancer Clinical and Translational Research Group (EMPaCT). Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. Eur Urol. 2015 Jan; 67(1): 157-164.
3. Wilkins. L. J., Tosoian, J. J., Sundi, D. et al. Surgical management of high-risk, localized prostate cancer. Nat Rev Urol. 2020 Dec; 17(12): 679-690.
4. EAU Guidelines: Prostate Cancer. 2021. dostupné na: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/.
5. Tilki, D., Chen, M. H., Wu, J. et al. Surgery vs Radiotherapy in the Management of Biopsy Gleason Score 9-10 Prostate Cancer and the Risk of Mortality. JAMA Oncol. 2019 Feb 1; 5(2): 213-220.
6. Zelefsky, M. J. et al. Comparison of PSA relapse-free survival outcomes between patinets treated with image-guided radiotherpy (IGRT) to 86.4 Gy and those treated with intensity-modulated radiotherapy to the same dose level. Int J Radiat Oncol Biol.
7. Morris, W. J., Tyldesley, S., Rodda, S. et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Jun 1; 98(2): 275-285.
8. Nix, J., Smith, A., Kurpad, R. et al. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. Eur Urol. 2010 Feb; 57(2): 196-201.
9. Bochne, B. H., Dalbagni, G., Sjoberg, D. D. et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. Eur Urol. 2015 Jun; 67(6): 1042-1050.
10. Khan, M. S., Gan, C., Ahmed, K. et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). Eur Urol. 2016 Apr; 69(4): 613-621.
11. Albisinni, S., Rassweiler, J., Abbou, C. C. et al. Long-term analysis of oncological outcomes after laparoscopic radical cystectomy in Europe: results from a multicentre study by the European Association of Urology (EAU) section of Uro-technology. BJU Int. 2015 Jun; 115(6): 937-945.
12. Pandey, R., Garg, R., Darlong, V. et al. Unpredicted neurological complications after robotic laparoscopic radical cystectomy and ileal conduit formation in steep trendelenburg position: two case reports. Acta Anaesthesiol Belg. 2010; 61(3): 163-166.
13. Chlosta, P., Drewa, T., Dobruch, J. et al. Is pure laparoscopic radical cystectomy still an attractive solution for the treatment of muscle-invasive bladder cancer? Urol Int. 2010; 85(3): 291-5.
14. Haber, G. P., Gill, I. S. Laparoscopic radical cystectomy for cancer: oncological outcomes at up to 5 years. BJU Int 2007; 100: 137-142.
15. Ahmed, K., Khan, S. A., Hayn, M. H. et al. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. Eur Urol. 2014 Feb;65(2):340-7.
16. Arora, A., Pugliesi, F., Zugail, et al. Comparing Perioperative Complications Between Laparoscopic and Robotic Radical Cystectomy for Bladder Cancer. J Endourol. 2020 Oct; 34(10): 1033-1040.
17. Parekh, D. J., Reis, I. M., Castle, E. P. et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2018 Jun 23; 391(10139): 2525-2536.
18. Fonseka, T., Ahmed, K., Froghi, S. et al. Comparing robotic, laparoscopic and open cystectomy: a systematic review and meta-analysis. Arch Ital Urol Androl. 2015 Mar 31; 87(1): 41-48.
19. Tanneru, K., Jazayeri, S. B., Kumar, J. et al. Intracorporeal versus extracorporeal urinary diversion following robot-assisted radical cystectomy: a meta-analysis, cumulative analysis, and systematic review. J Robot Surg. 2021 Jun; 15(3): 321-333.

Předseda ČUS ČLS JEP prof. R. Zachoval a vědecký sekretář společnosti prof. J. Krhut společně s prof. P. Chlostou, novým čestným členem ČUS

Bavencio – zásadní milník v léčbě uroteliálního karcinomu

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

Uroteliální karcinom

Uroteliální karcinom je nejčastější typ nádorů močového měchýře. Jedná se o 10. nejčastější nádorové onemocnění na světě s odhadovanou prevalencí 1,7 milionu případů. Česká republika je ve výskytu karcinomu močového měchýře celosvětově na 7. místě. Dle dat ÚZIS z roku 2018 u nás incidence a mortalita na karcinom močového měchýře v posledních 10 letech spíše stagnuje.

Uroteliální karcinom rozdělujeme na nádory invadující a neinvadující svalovinu močového měchýře. Podíl neinvazivních nádorů činí zhruba 75 %. Přibližně 5 % pacientů má v době stanovení diagnózy metastázy.[1-3] Po cystektomii dochází zhruba u poloviny nemocných k relapsu, přičemž vzdálené metastázy nacházíme u 70–90 % z nich. Pacienti s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem močového měchýře mají špatnou prognózu. Pětileté přežití činí v případě metastatického onemocnění 5,5 %.[4] Za posledních 10 let nedošlo ke snížení mortality na karcinom močového měchýře, a to je důvodem pro hledání nových možností léčby.

Léčba uroteliálního karcinomu

Základem léčby pokročilého uroteliálního karcinomu je již téměř 20 let chemoterapie na bázi platiny. Kontroly onemocnění je dosaženo u 75–80 % pacientů, ale medián celkového přežití činí jen 12–15 měsíců. Zdá se, že přístup vyčkávání a sledování po chemoterapii nemusí být dostatečný. U 64 % pacientů dojde do 9 měsíců k progresi. Ani dlouhodobé užívání chemoterapie nemusí být volbou pro všechny pacienty s pokročilým uroteliálním karcinomem. Jedná se zejména o pacienty pokročilého věku a nemocné s komorbiditami.[5-14]

Pacientům, kteří jsou schopni podstoupit chemoterapii s platinou, se podává v 1. linii režim cisplatina + gemcitabin. U ostatních je možností režim carboplatina + gemcitabin, přičemž dnes již úhradové podmínky umožňují využít také imunoterapii zahrnující atezolizumab nebo pembrolizumab.[3,5,9,15]

Výsledky klinických studií ukazují, že při léčbě cisplatinou + gemcitabinem je medián celkového přežití (OS) 14 měsíců a medián přežití bez progrese (PFS) 7,7 měsíce, zatímco při léčbě carboplatinou + gemcitabinem dosahují tyto hodnoty pouze 9,3, resp. 5,8 měsíce.[13,16,17]

Nový koncept terapie těchto pacientů nabízí přímé navázání na chemoterapii na bázi platiny a pokračování v léčbě v 1. linii, pokud je dosaženo odpovědi na chemoterapii – kompletní remise (CR), parciální remise (PR) nebo stabilizace onemocnění (SD).

Nový koncept terapie pokročilého/metastazujícího uroteliálního karcinomu

V rámci tohoto konceptu je možné v 1. linii léčby pokročilého/metastatického uroteliálního karcinomu po dosažení odpovědi na chemoterapii přímo navázat léčbou avelumabem (Bavencio®, Merck, Pfizer). Obrázek 1 ukazuje schéma léčby zahrnující 2 linie chemoterapie a léčby dle nového konceptu se zařazením udržovací léčby avelumabem v 1. linii.[7,14]

Avelumab je monoklonální protilátka proti PD-L1, která inhibuje reakci mezi PD-1 a PD-L1. Na základě preklinických modelů se předpokládá, že blokuje supresivní účinek PD-L1 na T lymfocyty a vede k obnovení jejich protinádorové odpovědi.[18] Tyto modely také naznačují, že avelumab indukuje řízenou destrukci nádorových buněk NK buňkami prostřednictvím cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC).[18] Bylo zjištěno, že ADCC je důležitým mechanismem účinku několika protinádorových terapií.[19]

Avelumab v léčbě neresekovatelného pokročilého/metastatického uroteliálního karcinomu

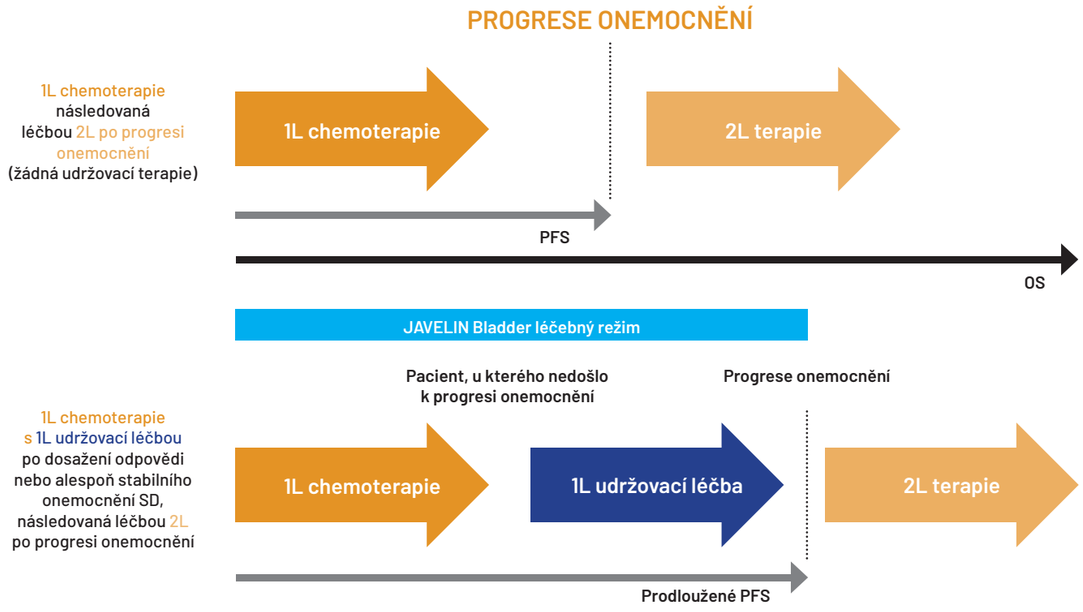
Avelumab byl v této indikaci hodnocen ve studii Javelin Bladder 100,[7] kde byl podáván jako udržovací terapie po indukční chemoterapii obsahující platinu (cisplatina + gemcitabin nebo carboplatina + gemcitabin). Pacienti museli dodržet 4–6 cyklů chemoterapie, dosáhnout CR/PR/SD dle kritérií RECIST a mít výkonnostní stav 0–1 dle ECOG. Poté byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání avelumabu 10 mg/kg v i.v. infúzi každé 2 týdny v kombinaci s nejlepší podpůrnou léčbou (BSC), nebo pouze k podávání BSC. Léčba byla zahájena za 4–10 týdnů po chemoterapii a pokračovala do progrese onemocnění nebo rozvoje nepřijatelné toxicity. Primárním sledovaným parametrem byla délka OS od zahájení udržovací léčby, a to u všech randomizovaných pacientů a u pacientů s nádory s pozitivitou PD-L1. Pacienti byli stratifikováni podle lokalizace metastáz. Stav tumoru byl hodnocen na začátku studie, 8 týdnů po randomizaci, dále každých 8 týdnů až do 12. měsíce po randomizaci a následně každých 12 týdnů.

Účinnost udržovací léčby avelumabem

Zařazeno bylo 700 pacientů. Jejich demografické charakteristiky, vstupní hodnoty, charakteristiky onemocnění a předchozí léčba byly v obou terapeutických ramenech dobře vyvážené. Pozitivitu PD-L1 vykazovaly nádory u 51 % pacientů.

Udržovací léčba avelumabem vedla k významnému prodloužení OS v porovnání se samotnou BSC u celé populace randomizovaných pacientů (22,1 vs. 14,6 měsíce), což znamená relativní prodloužení přežití o 30 % (HR = 0,70, 5% CI 0,57–0,86,

Obr. 1. Schéma léčby zahrnující 2 linie chemoterapie (horní graf) a schéma konceptu se zařazením udržovací léčby avelumabem v 1. linii (dolní graf).[7,14]
1L – 1. linie, 2L – 2. linie, SD – stabilizace onemocnění, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progrese.



p = 0,0008).[7] Ještě větší přínos avelumabu byl pozorován u pacientů s PD-L1 pozitivními nádory, u nichž tato udržovací léčba prodloužila OS relativně o 44 % (HR = 0,56, 95% CI 0,44–0,83, p = 0,0019). Po 3 letech sledování nebyl u pacientů s PD-L1 pozitivními tumory léčených avelumabem medián OS dosažen, při samotné BSC činil 17,5 měsíce (obr. 2).[7] Za 12 měsíců po zahájení udržovací léčby bylo naživu 71 % pacientů s avelumabem a 58 % pacientů s BSC. U populace s PD-L1 pozitivními tumory činily tyto hodnoty 79 %, resp. 60 %. Po 18 měsících byl podíl přeživších pacientů v celé populaci 61 % vs. 44 % a v populaci s PD-L1 pozitivními nádory 70 % vs. 48 %.
Avelumab prodloužil také přežití bez progrese v porovnání s BSC, a to o 38 % u celé randomizované populace (3,7 vs. 2,0 měsíce, p <0,001). Zhruba polovina pacientů ze skupiny s BSC, u nichž byla podávána následná farmakoterapie, byla následně léčena inhibitory PD-L1.[20]

Bezpečnost udržovací léčby avelumabem

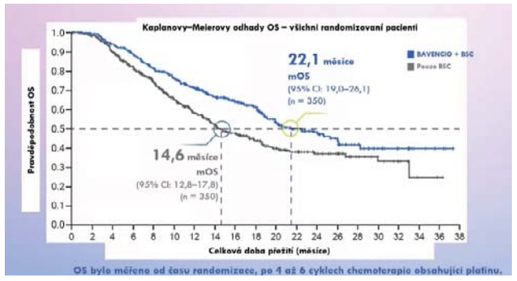
Profil bezpečnosti avelumabu v udržovací léčbě pokročilého/metastatického uroteliálního karcinomu odpovídal předchozím zkušenostem s tímto přípravkem. Jakákoliv nežádoucí příhoda se objevila u 77,3 % pacientů a nežádoucí příhoda stupně ≥3 u 16,6 % pacientů s avelumabem. Nejčastěji se jednalo o pruritus (13,7 %), hypothyreózu (10,5 %), průjem (10,2 %) a reakci na podání infúze (10,2 %). Těžká reakce na infúzi byla hlášena u 3 (0,9 %) pacientů. Fatální nežádoucí účinky související s léčbou byly hlášeny u 2 (0,6 %) pacientů. Z důvodu nežádoucích účinků přerušilo léčbu 12 % pacientů. Léčba avelumabem neměla dle dotazníků FBISI-18 a EQ-5D nepříznivý vliv na kvalitu života pacientů v porovnání se samotnou BSC.[14,20]
Výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků jakéhokoliv stupně činil 29,4 % včetně 7 % případů nežádoucích účinků stupně 3. Neobjevily se žádné imunitně podmíněné nežádoucí účinky stupně ≥4. Vysoké dávky kortikosteroidů v léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků byly podávány u 9 % pacientů.[7]
Medián délky léčby činil 25 týdnů. Po 6 měsících pokračovalo v léčbě avelumabem 47 % pacientů a po 12 měsících 28 % pacientů.[7]

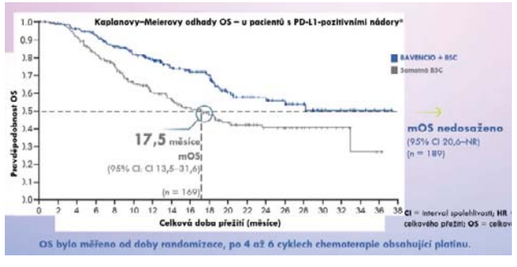
Závěr

Avelumab by měl být hrazen ze zdravotního pojištění od ledna 2022. Jak ukazují uvedené výsledky, tento přípravek bude vítaným rozšířením armamentária v léčbě pacientů s pokročilým/metastatickým uroteliálním karcinomem.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Obr. 2. Celkové přežití u pacientů s pokročilým/metastatickým uroteliálním karcinomem, kteří dosáhli odpovědi na chemoterapii, při udržovací léčbě avelumabem nebo BSC. Celá randomizovaná populace (horní graf) a populace pacientů s nádory s PD-L1 pozitivitou (dolní graf).[7]
mOS – medián celkového přežití, BSC – nejlepší podpůrná péče, OS – celkové přežití





PRVNÍ a **JEDINÁ** imunoterapie prokazující celkové přežití v nastavení první linie pro lokálně pokročilý nebo metastazující uroteliální karcinom (UC) jako udržovací léčba[1]

PROKÁZANÁ OS DATA[1]

Kombinace BAVENCIO + BSC prokázala signifikantní celkové přežití (OS) ve studii fáze III u pacientů, jejichž onemocnění neprogredovalo při chemoterapii obsahující platinu[1]

22,1 MĚSÍCE mOS BAVENCIO + BSC[1] (n=350) vs **14,6 MĚSÍCE** mOS Samotná BSC[1] (n=350)

Poměr rizik (HR): 0,70 (95% CI: 0,56–0,86); oboustranná hodnota *p* = 0,0008

Úhrada z veřejného zdravotního pojištění od 1. 11. 2021[2]

BAVENCIO® avelumab 20 mg/ml Infuzní koncentrát

BSC = nejlepší podpůrná péče; mOS = medián celkového přežití; UC = uroteliální karcinom.

Zkrácená informace o přípravku BAVENCIO® (avelumabum)

Název přípravku a složení: BAVENCIO 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. Jeden ml koncentrátu obsahuje avelumabum 20 mg. Jedna injekční lahvička s 10 ml roztoku obsahuje avelumabum 200 mg; a další pomocné látky. **Indikace:** Přípravek BAVENCIO je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastatickým karcinomem z Merkelových buněk (MCC). Přípravek Bavencio je indikován v monoterapii k udržovací léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem (UC), kteří jsou bez progrese po chemoterapii na bázi platiny. Přípravek BAVENCIO je v kombinaci s axitinibem indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem (renal cell carcinoma, RCC). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku BAVENCIO v monoterapii je 800 mg podávaných intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny. Přípravek BAVENCIO se má podávat podle doporučeného plánu až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Doporučená dávka přípravku BAVENCIO v kombinaci s axitinibem je 800 mg podávaných intravenózně v průběhu 60 minut každé 2 týdny a dávka axitinibu 5 mg užívaná perorálně dvakrát denně (v rozmezí 12 hodin) s jídlem nebo bez jídla až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti musí být před prvními 4 infuzemi přípravku BAVENCIO premedikováni pomocí antihistaminika a paracetamolu. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly anemie (6,0 %), dyspnoe (3,9 %) a bolest břicha (3,0 %). Závažnými nežádoucími účinky byly nežádoucí reakce související s imunitou a reakce spojené s infuzí. Více informací v úplné verzi SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Pečlivě sledovat reakce spojené s infuzí a nežádoucí účinky související s imunitou. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají být informovány, že při podávání avelumabu nemají otěhotnět a mají používat účinnou antikoncepci během léčby avelumabem a nejméně 1 měsíc po poslední dávce avelumabu. Podávání avelumabu v těhotenství se nedoporučuje, pokud klinický stav ženy léčbu avelumabem nevyžaduje. Kojícím ženám by mělo být doporučeno, aby nekojily během léčby a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce v důsledku možných závažných nežádoucích účinků na kojené novorozence. **Interakce:** Nejsou očekávány. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po otevření naředěn a okamžitě podán v infuzi. **Velikost balení:** 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce (sklo třídy I) s halobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odnímatelným plastovým víčkem. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku. **Registrační číslo:** EU/1/17/1214/001. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 10/2021. Lék je vydáván pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění s omezením. S úhradou přípravku v konkrétní indikaci se seznamte na www.sukl.cz.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8. SPC.

Před předepsáním léčivého přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku, které obdržíte na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

MERCK spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, tel: +420 272 084 211, www.merck.cz

CZ-AVEBL-00030

Reference: **1.** BAVENCIO® (avelumab) SPC. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno 2. 11. 20211. **2.** SÚKL. Dostupné na: https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222464&tab=prices. Navštíveno 2. 11. 2021.

MERCK Pfizer

Literatura

1. Pasin, E., Josephson, D. Y., Mitra, A. P. et al. Superficial bladder cancer: an update on etiology, molecular development, classification, and natural history. Rev Urol. 2008 Winter; 10(1): 31-43.
2. Cumberbatch MGK, Noon AP. Epidemiology, aetiology and screening of bladder cancer. Transl Androl Urol. 2019 Feb; 8(1): 5-11.
3. NCCN Clinical Practice Gidelines in Ocology. Bladder Cancer. Version 3. 2020.
4. Marcos-Gragera, R., Mallone, S., Kiemeney, L. A. et al; EUROCARE-5 Working Group:. Urinary tract cancer survival in Europe 1999-2007: Results of the population-based study EUROCARE-5. Eur J Cancer. 2015 Oct; 51(15): 2217-2230.
5. Niegisch, G., Gerullis, H., Lin, S. W. et al. A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. J Cancer. 2018 Mar 29; 9(8): 1337-1348.
6. Bukhari, N., Al-Shamsi, H. O., Azam, F. Update on the Treatment of Metastatic Urothelial Carcinoma. ScientificWorldJournal. 2018 Jun 6; 2018: 5682078.
7. Powles, T., Park, S. H., Voog, E. et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2020 Sep 24; 383(13): 1218-1230.
8. von der Maase, H., Hansen, S. W. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol. 2000 Sep; 18(17): 3068-3077.
9. Cheeseman, S., Thompson, M., Sopwith, W. et al. Current Treatment and Outcomes Benchmark for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer From a Large UK-Based Single Centre. Front Oncol. 2020 Feb 20; 10: 167.
10. Aly, A., Johnson, C., Yang, S. et al. Overall survival, costs, and healthcare resource use by line of therapy in Medicare patients with newly diagnosed metastatic urothelial carcinoma. J Med Econ. 2019 Jul; 22(7): 662-670.
11. Galsky, M. D., Pal, S. K., Lin, S. W. et al. Real-World Effectiveness of Chemotherapy in Elderly Patients With Metastatic Bladder Cancer in the United States. Bladder Cancer. 2018 Apr 26; 4(2): 227-238.
12. Fisher, M. D., Shenolikar, R., Miller, P. J. et al. Treatment Patterns and Outcomes in Stage IV Bladder Cancer in a Community Oncology Setting: 2008-2015. Clin Genitourin Cancer. 2018 Dec; 16(6): e1171-e1179.
13. Dogliotti, L., Cartenì, G., Siena, S. et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. Eur Urol. 2007 Jul; 52(1): 134-141.
14. Grivas, P., Monk, B. J., Petrylak, D. et al. Immune Checkpoint Inhibitors as Switch or Continuation Maintenance Therapy in Solid Tumors: Rationale and Current State. Target Oncol. 2019 Oct; 14(5): 505-525.
15. Sonpavde, G., Galsky, M. D., Latini, D., Chen, G. J. Cisplatin-ineligible and chemotherapy-ineligible patients should be the focus of new drug development in patients with advanced bladder cancer. Clin Genitourin Cancer. 2014 Apr; 12(2): 71-73.
16. von der Maase, H., Sengelov, L., Roberts, J. T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005 Jul 20; 23(21): 4602-4608.
17. De Santis, M., Bellmunt, J., Mead, G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2012 Jan 10; 30(2): 191-199.
18. SPC Bavencio. www.sukl.cz
19. Boyerinas, B., Jochems, C., Fantini, M. et al. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Activity of a Novel Anti-PD-L1 Antibody Avelumab (MSB0010718C) on Human Tumor Cells. Cancer Immunol Res. 2015 Oct; 3(10): 1148-1157.
20. Powles, T., Hoon Park, S., 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. J Clin Oncol. 2020; 38 (18_suppl): LBA1-LBA1.

Hormony v urologii

V současné době je v urologii věnována pozornost hormonům zejména v souvislosti s karcinomem prostaty. Znalost hormonů je ale v každodenní urologické praxi nutná i v jiných oblastech. Edukační kurz České akademie urologie v rámci kongresu ČUS přinesl 3 přednášky zaměřené na tuto problematiku. MUDr. Zámečník se věnoval hormonální substituční léčbě androgeny u mužů s hypogonadismem s pozdním začátkem. Zdůraznil, že nyní je v ČR dostupný testosteron jen v transdermální formě gelu, nebo v injekčních depotních přípravcích. Rovněž připomněl, že i když má testosteron komplexní účinky a jeho nedostatek může nepříznivě ovlivnit funkci více orgánových systémů i kvalitu života muže, má být předepisován pouze na základě klinického a biochemického nedostatku, aby nedocházelo ke zneužívání anabolik. MUDr. Hartman se zaměřil na hormony nadledvin. Rozebral doporučený postup při náhodném nálezu asymptomatického útvaru v nadledvině – incidentalomu. Kromě toho se věnoval roli urologa v diagnostice a léčbě sekundární hypertenze, Cushingova syndromu a fechromocytomu/paragangliomu. Ukázal, že pacienti s onemocněním nadledvin vyžadují mezioborovou spolupráci. Péče by měla probíhat ve velkoobjemových centrech. Urologové přispívají k léčbě těchto nemocných provedením adrenalektomií dobře zvládnutou miniinvazivní technikou, která zkracuje délku hospitalizace a snižuje výskyt komplikací. Prof. Krhut ve své přednášce hovořil o přínosu lokální vaginální estrogenové léčby, která je v urologii doporučena u žen s genitourinárním syndromem spojeným s menopauzou zahrnujícím hyperaktivní močový měchýř, u žen se stresovou inkontinencí a také v prevenci recidivujících infekcí močových cest.

Hormony v diagnostice a léčbě v andrologii

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU, FECSM

Hormonální problematika u zdravých dospělých mužů se nejčastěji týká sexuálních problémů daných obvykle nedostatkem testosteronu či nadbytkem prolaktinu, nebo neplodnosti v důsledku nedostatku testosteronu či zneužití anabolik. Z jednotlivých hormonů se může jednat o poruchu sekrece gonatropního hormonu (GnRH) v hypothalamu, luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulačního hormonu (FS) v hypofýze, testosteronu v testes, ale i hormonů štítné žlázy.

Hypogonadismus s pozdním začátkem

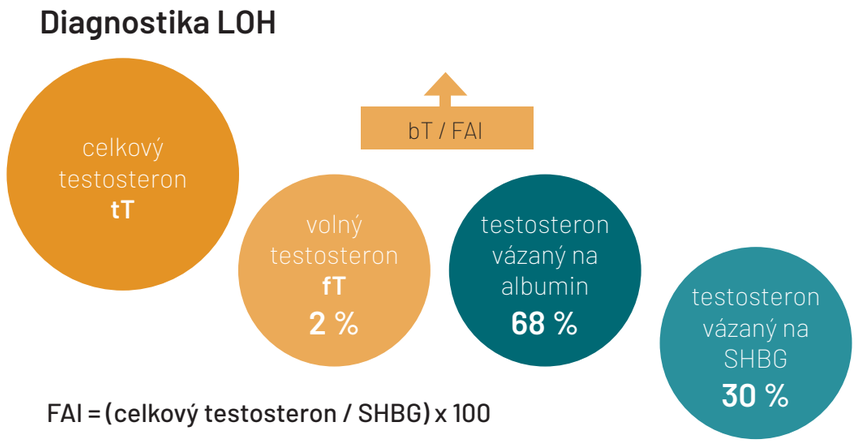
Nedostatek testosteronu v podobě hypogonadismu s pozdním začátkem (late-onset hyogonadism, LOH) je klinický stav u stárnoucího muže se specifickými symptomy a s biochemicky doloženým nedostatkem testosteronu.[1-3] LOH je často diagnostikován bez jasné příčiny, obvykle u mužů starších 40 let. Může nepříznivě ovlivnit funkci více orgánových systémů i kvalitu života muže.[4]

Testosteron je komplexním anabolikem, které působí na řadu systémů. Jedná se nejen o sexuální a reprodukční funkce, ale i o tvorbu svalové a kostní hmoty, krvetvorbu, cévní tonus, metabolismus tuků, imunomodulaci, kardiovaskulární rizikové faktory a také sociální vazby.[5] Mužům s nedostatkem testosteronu je proto třeba se věnovat komplexně.

LOH je možné objektivizovat podle fyzikálních a laboratorních známek, jako je menší objem varlat, neplodnost, plešatění, gynekomastie, úbytek svalové a kostní hmoty, viscerální obezita, metabolický syndrom, diabetes mellitus či anémie, ale také dotazy na sexuální funkce, např. sníženou sexuální touhu a aktivitu, erektilní dysfunkci a snížení nebo vymizení noční erekce, či dotazy na psychovegetativní příznaky, které zahrnují návaly horka, změny nálady, poruchy spánku, deprese a zhoršení kognitivních funkcí.

Odběr na pohlavní hormony je třeba provádět nalačno, ne těsně po probuzení (nejlépe mezi 7. a 11. hodinou) a odběr by měl byl opakovaný nejlépe ve stejné laboratoři. Kromě celkového testosteronu lze stanovit volný testosteron a tzv. biologicky dostupný testosteron, což je volný testosteron (cca 2 %) + testosteron vázaný na albumin (cca 68 %). Tento parametr může nahradit tzv. index volných androgenů (FAI). Zbývajících asi 30 % testosteronu je pevně navázáno na bílkoviny krevní plazmy (obr. 1).

Obr.1



Cílem hormonální substituční léčby androgeny je zmírnění symptomů nedostatku testosteronu, nastavení a udržení stabilních fyziologických koncentrací celkového a biologicky dostupného testosteronu a jeho hlavních metabolitů (dihydrotestosteronu a estradiolu) s minimem nežádoucích účinků.

Léčba LOH

Hraniční hodnota celkového testosteronu pro diagnózu LOH je 12 nmol/l. Mužům s tímto problémem bychom měli nabídnout odpovídající léčbu. V ČR není k dispozici žádná perorální látka s obsahem testosteronu na lékařský předpis. U dosud neléčených mužů by měla léčba začínat transdermální formou. Ta je k dispozici v gelu ve 2 přípravcích – Androgen gel® a Testavan gel®. Aplikuje se 1x denně na neochlupenou kůži, nejčastěji v oblasti bicepsu nebo tricepsu paže či deltového svalu. V případě výskytu nežádoucích účinků a přerušení podávání pomíjí účinnost po 2–3 dnech. Z tohoto pohledu je transdermální forma výhodnější než depotní. Pro depotní aplikaci testosteronu lze využít injekční preparáty, a to buď Sustadon® (směs esterů a testosteronu), který se podává 1x za 3 týdny, nebo Nebido® (testosteron undekanoát) s aplikací 1x za 10–14 týdnů. Přípravky jsou z malé části hrazeny ze zdravotního pojištění.
Kontraindikací podávání testosteronu je lokálně pokročilý nebo metastatický karcinom prostaty. Samotné ani dlouhodobé podávání testosteronu ale riziko karcinomu prostaty nezvyšuje.[1] Další kontraindikace zahrnují karcinom prsu, hematokrit >0,54 a těžké chronické srdeční selhání (třída NYHA IV). Podávání testosteronu je kontraindikováno také u mužů plánujících koncepci. U mužů s infertilitou je léčebný postup jiný.

Hyperprolaktinémie

Sexuální dysfunkce, infertilitu nebo gynekomastii může vyvolávat také hyperprolaktinémie. Sekreci prolaktinu mohou zvyšovat některé léky jako antidepresiva, antipsychotika, antihypertenziva nebo opiáty, léčba estrogeny, dále onemocnění štítné žlázy či onemocnění jater. V takovém případě je vhodná spolupráce s endokrinologem.

Léčba neplodnosti

Při léčbě neplodnosti je třeba se zaměřit na celou osu hypothalamus-hypofýza-testes. Při diagnostice se stanovuje hladina FSH, LH, estrogenu, testosteronu, volného thyroxinu a prolaktinu. V léčbě se využívá buď stimulace hormonální osy pomocí antiestrogenů (klomifen, tamoxifen), které vedou ke zvýšení hladiny testosteronu, nebo inhibitory aromatáz (anastrozol), které zvyšují poměr testosteron/estradiol, popř. gonadotropiny. Léčba hyperprolaktinémie patří do rukou endokrinologa.

Riziko zneužívání anabolik

Testosteron má být předepisován pouze na základě klinického a biochemického nedostatku, aby nedocházelo ke zneužívání anabolik.

Co by měl urolog vědět o endokrinologii nadledvin

MUDr. Igor Hartmann, Ph.D. (Urologická klinika LF UP a FN Olomouc)

Nadledviny, jako párový orgán uložený na horním pólu ledvin, rozdělujeme na kůru a dřeň. Dřeň, která produkuje adrenalin a noradrenalin, je řízená osou hypothalamus-hypofýza-nadledviny. Kůra nadledvin vytváří aldosteron, kortizol, androgeny a pohlavní hormony. Je rovněž regulována prostřednictvím osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny, produkce mineralokortikoidů také systémem renin-angiotenzin-aldosteron.

Incidentalomy

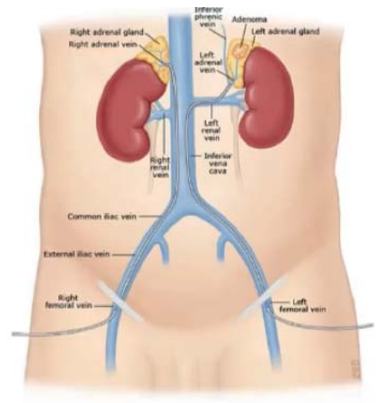
Při léčbě pacientů s chorobami nadledvin je potřeba spolupráce několika oborů, jako je internista, endokrinolog, radiolog a urolog. Urologové se většinou podílejí na rozhodnutí a provedení adrenalektomie. Důvodem bývají nádory kůry (adenom, karcinom) či dřeně nadledvin (feochormocytom, neuroblastom, ganglioneuronom), další tumory (lipom, neurofibrom, leiomyom či lymfom), dále metastázy jiných primárních nádorů (plic, prsu a ledvin) nebo prorůstání tumorů z okolních tkání (ledvin, pankreatu a sleziny). Vzhledem k časté indikaci výpočetní tomografie (CT) v současné době přibývá nálezů náhodně zjištěných asymptomatických útvarů v nadledvině při vyšetření, které není primárně cílené na nadledviny. Takové útvary se nazývají incidentalomy. Evropská endokrinologická společnost ve svých doporučeních v roce 2016 navrhuje u pacientů s tímto nálezem následující postup:[6]

1. Je třeba posoudit riziko malignity:
   a. Posoudit povahu nádoru.
   b. Zhodnotit jeho velikost, homogenitu a obsah lipidů na nativním CT.
   c. Homogenní útvar velikosti <4 cm, který je hypodenzní (≤10 HU), je považován za benigní.
   d. Pokud se jedná o nejednoznačnou lézi bez významné hormonální aktivity, rozhodne multidisciplinární tým o dalším postupu, kterým může být použití jiné zobrazovací metody, opakované zobrazení za 6–12 měsíců nebo chirurgické odstranění nádoru.
   e. Biopsie je doporučena pouze v případě rizikového nálezu, u něhož by výsledek vyšetření změnil diagnostický postup.
2. U každého pacienta by měl endokrinolog posoudit hormonální aktivitu (i když v praxi by to znamenalo velkou zátěž pro endokrinology):
   a. Zhodnotit známky nadprodukce hormonů a přítomnost hypertenze, poruchy glukózového metabolismu, obezity, dyslipidémie a osteoporózy.
   b. Všichni pacienti mají podstoupit 1mg dexamethasonový test (LDDST), kdy je po podání 1 mg dexamethasonu v 11 hodin večer měřena kortizolémie v 7 hodin ráno druhý den. Cílem je snížit riziko nepoznaných subklinických hyperkortizolismů. Hladina ≤50 nmol/l vylučuje autonomní sekreci kortizolu, hodnoty 51–138 svědčí pro možnou autonomní sekreci kortizolu a hladina >138 znamená potvrzenou autonomní sekreci kortizolu.
   c. Doporučeno je stanovení volných metanefrinů a normetanefrinů z důvodu vyloučení feochromocytomu. Toto doporučení se rozchází s klinickou praxí, protože nízká denzita útvaru vylučuje feochromocytom.
   d. U pacientů s hypertenzí a hypokalémií je vhodné stanovit aldosteron a plazmatickou aktivitu reninu.
   e. U pacientů s klinickými nebo radiologickými známkami adrenokortikálního karcinomu se doporučuje stanovit testosteron, ehydroepiandrosteron (DHEA) a aldosteron.
3. Vždy je třeba posoudit indikace a provedení adrenalektomie:
   a. Adrenalektomie je doporučena u pacientů s unilaterálním tumorem a jednoznačnou klinickou nadprodukcí hormonů.
   b. Chirurgické řešení není doporučeno u asymptomatických pacientů s afunkčním adrenálním útvarem hodnoceným jako benigní.
   c. V případě indikace adrenalektomie je navržen laparoskopický přístup u nemocných s jednostranným postižením o velikosti do 6 cm bez lokální invaze.
   d. Otevřená adrenalektomie je doporučena u pacientů s podezřením na lokální invazi nebo trombózu dolní duté žíly.
4. V případě konzervativního postupu:
   a. Mohou zůstat bez sledování benigní léze <4 cm.
   b. U nejednoznačných lézí na iniciálním CT se vyšetření opakuje za 6–12 měsíců. Pokud je zjištěn růst, je indikováno další vyšetření opět za 6–12 měsíců. Pokud dojde k růstu o ≥20 %, je doporučeno chirurgické řešení.
   c. Laboratorní odběry se mají opakovat pouze v případě změny klinického stavu.
   d. U pacientů se známkami autonomní sekrece kortizolu, ale bez klinických známek Cushingova syndromu jsou doporučeny klinické a laboratorní kontroly 1x ročně.

Sekundární hypertenze

Dalším případem onemocnění nadledvin, na jehož řešení se podílí urolog, je sekundární hypertenze. Týká se 5-10 % pacientů s arteriální hypertenzí. Nejčastější příčinou je primární aldosteronismus. Důsledkem nadměrné produkce aldosteronu dochází k hypokalémii, hyponatrémii a hypertenzi. Příčinou může být ve 45–65 % bilaterální hyperplazie nadledvin, ve 30–45 % adenom (Connův syndrom), ve 3–8 % unilaterální hyperplazie nadledvin a vzácně, asi v 1 % případů, karcinom. V klinickém obraze se kromě hypertenze objevuje v 50 % hypokalémie, dále svalová slabost, polyurie a alkalóza. Jako screeningový test se používá poměr aldosteron/plazmatická reninová aktivita (PRA) po vysazení všech antihypertenziv. Je-li výsledek nejednoznačný, přicházejí na řadu zátěžové testy. U každého pacienta s primárním aldosteronismem je třeba určit, zda se jedná o uni nebo bilaterání hypersekreci. Používá se k tomu selektivní katetrizace žil nadledvin (obr. 2) a v odebrané krvi se stanoví poměr aldosteron/kortizol. Pokud je poměr mezi pravou a levou stranou větší než 4 : 1, jedná se o unilaterální postižení.
V případě jednostranného postižení je léčba chirurgická. Provádí se laparoskopická adrenalektomie. Jestliže je hypersekrece bilaterální, nebo pacient nemůže chirurgický zákrok podstoupit, je doporučena farmakologická léčba. Podávají se antagonisté aldosteronového receptoru, kalium šetřící diuretika a další antihypertenziva.

Obr.2. Schéma selektivní katetrizace žil nadledvin



Cushingův syndrom

Cushingův syndrom vzniká dlouhodobým nadměrným působením vysoké hladiny kortizolu. Rozlišuje exogenní a endogenní Cushingův syndrom, který může být buď ACTH dependentní (v 75–80 %), tj. vzniká v důsledku adenomu hypofýzy (Cushingova nemoc), nebo ektopické produkce ACTH např. v nádoru plic či karcinoidu, nebo ACTH independentní, kdy je důsledkem karcinomu kůry nadledvin.
Jako screeningové vyšetření se používá kortizolová křivka s odběrem během dne v 6, 16 a 24 hodin, kdy za normálních okolností je vrcholové hladiny dosaženo kolem 7. hodiny ranní, nebo noční kortizol ve slinách. Potvrzení hyperkortizolismu se pak provádí pomocí dexamethasonového testu a důležité je stanovení hladiny ACTH pro určení jeho etiologie. Jestliže se jedná o ACTH independentní hyperkortizolismus, používá se opět selektivní katetrizace žil nadledvin a odběr krve ke zjištění uni/bilaterálního postižení.
Léčba může být chirurgická. Spočívá v odstranění adenomu hypofýzy, v adrenalektomii s následnou substitucí hydrokortizonem, nebo v odstranění ektopické sekrece. Další možností je farmakoterapie, která zahrnuje podávání inhibitorů steroidogeneze (ketokonazol, metyrapon), mitotanu při karcinoidu nadledvin nebo v kombinované chemoterapii.

Feochromocytom/paragangliom

Sekundární hypertenze může být způsobena také feochor-

mocytomem (nádorem z chromafinní tkáně dřeně nadledvin) nebo paraganglionem (nádorem z chromafinních buněk sympatických nebo parasympatických ganglií či paraganglií). Screeningovým testem je průkaz metabolitu katecholaminů, k čemuž se používá odběr sérových nebo močových metanefrinů, normetanefrinů a metoxytyraminu. Vyšetření má téměř 100% senzitivitu a specificitu. Konfirmačním testem je klonidinový supresní test a využívají se také zobrazovací metody (CT, MIBG, PET-CT se somatostatinovými analogy). U těchto nádorů již neplatí tzv. „pravidlo 10" (10 % extraadrenálních, 10 % bilaterálních, 10 % maligních a 10 % geneticky podmíněných nádorů). Bylo zjištěno, že extraadrenálních tumorů je 15–23 %, maligních 5–38 % a geneticky podmíněných až 30 %.[7,8]
Feochromocytom bývá součástí familiárních syndromů, jako je mnohočetná endokrinní neoplazie typu 2 (MEN2), von-Hippelova-Lindauova choroba, von Recklinghausenova neurofibromatóza či familiární paragangliomy. Existuje i sporadický feochromocytom dosud bez známé mutace. Proto je doporučeno genetické testování pacientů s feochromocytomem či paragangliomem mladších 45–50 let, zejm. s bilaterálními, multifokálními, extraadrenálními, recidivujícími nebo maligními tumory či pozitivní rodinnou anamnézou.
Terapie je chirurgická po medikamentózní přípravě a-blokátorem podávaným nejméně 14 dní. Používají se miniinvazivní techniky. Konzervativní léčba spočívá v podávání a-blokátorů. U maligních forem těchto nádorů lze využít kombinovanou chemoterapii, MIBG s radioizotopem, radioterapii či sunitinib.

Hormony v diagnostice a léčbě v ženské urologii

Prof. MUDr. Jan Krhut, Ph.D. (Urologická klinika LF OU a FN Ostrava)

Stejně jako u mužů se i u žen na řízení sekrece pohlavních hormonů podílí osa hypothalamus-hypofýza-pohlavní žláza. Ovaria produkují 2 hlavní ženské hormony progesteron a estrogeny. Zatímco progesteron se uplatňuje především ve 2. fázi menstruačního cyklu a v těhotenství, estrogeny (estradiol, estriol a estron) mají také řadu systémových účinků, např. na vývoj pohlavních orgánů, metabolismus tuků a kostní obrat.[9] Cyklické změny hladin těchto hormonů v průběhu života ženy přecházejí po menopauze ve významný pokles s klinickými důsledky v podobě kardiovaskulárních a metabolických změn, změn v oblasti svalové hmoty, remodelace kostí, kůže, ale i vazomotorických příznaků a změn nálady a kognitivních funkcí. V neposlední řadě se po menopauze objevují urogenitální příznaky, jako je suchost sliznic, pálení, svědění a dyspareunie v oblasti pohlavních cest a symptomy hyperaktivního močového měchýře, stresová inkontinence a recidivující infekce močových cest v oblasti močového traktu (genitourinární syndrom spojený s menopauzou, GSM).

Genitourinární syndrom

V diagnostice GSM má zásadní význam anamnéza a prosté vaginální vyšetření, při kterém je patrné vyhlazení ruggae vaginales, zeslabení sliznice, suchost, fragilita a případně petechie. Menší význam má vyšetření vaginálního pH (<5,5), vaginální stěr s nízkým zastoupením laktobacilů a mikroskopické vyšetření s průkazem parabazálních buněk. V diferenciální diagnostice je třeba odlišit infekci, lichen sclerosus a malignity.[10]
Systémová terapie GSM v podobě hormonální substituční léčby je doménou gynekologů. Naopak lokální terapie je dostupná i pro urology a měla by být využívána. V ČR jsou k dispozici pouze 2 možnosti lokální aplikace estrogenů v indikaci GSM. Jedná se o estradiol ve vaginálním krému (Linoladiol®), který se aplikuje 2x týdně z naplněného aplikátoru, a ve vaginálních tabletách (Vagifem®) rovněž s dávkováním 2x týdně. Při dlouhodobé expozici může dojít ke zvýšení hladiny estrogenů v séru, z čehož vyplývá kontraindikace pro ženy po prodělaném karcinomu prsu nebo ovaria. Maximální dobu podávání je třeba omezit na 4 týdny. Naopak dlouhodobě – až do vymizení příznaků – je možné podávat lokální přípravky s estriolem. K dispozici jsou přípravky Gynoflor® (estriol + Lactobacillus acidophilus cryodes) ve formě vaginálních tablet a Ovestin® obsahující estriol ve vaginálních globulích nebo krému. Tyto přípravky se podávají 1x denně po dobu 4 týdnů, poté se dávka postupně snižuje v závislosti na ústupu příznaků až do dosažení udržovací dávky např. 1x za 2 týdny.

Využití lokálních estrogenů u dysfunkce dolních cest močových

Mechanismem účinku estrogenů v léčbě dysfunkce dolních močových cest je podle současných poznatků aktivace vápníkem aktivovaných draselných kanálů.[11]
Podle důkazů z klinických studií je možné estrogeny využít v léčbě hyperaktivního močového měchýře (OAB).[12,13] Porovnání podávání estrogenů a anticholinergik u pacientek s OAB z hlediska subjektivního hodnocení ukázalo v obou terapeutických skupinách podobnou účinnost. Zlepšení stavu navíc přetrvávalo celý rok.[14] Silné důkazy o přínosu estrogenů máme také v léčbě stresové inkontinence, i když se jedná spíše o starší práce (publikované v letech 2004–2012).[14] Určitě je vhodné podle silných důkazů použít lokální aplikaci estrogenů v léčbě recidivujících infekcí dolních cest močových. Řada studií prokázala významný přínos této léčby na rozdíl od systémové hormonální substituční léčby. Výskyt nežádoucích účinků při lokální léčbě byl dokonce nižší než u placeba.[15] Podle doporučení EAU je vhodné použít lokální vaginální léčbu estrogeny u žen s GSM zahrnujícím OAB, stresovou inkontinenci a v prevenci recidivujících infekcí močových cest.[16,17]

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Literatura

1. Salonia, A., Bettocchi, C., Carvalho, J. et al. EAU guidelines: Sexual and Reproductive Health. Dostupné na: https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/.
2. Salonia, A., Rastrelli, G., Hackett, G. et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. Nat Rev Dis Primers. 2019 May 30; 5(1): 38.
3. Khera, M., Adaikan, G., Buvat, J. et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med. 2016 Dec; 13(12): 1787-1804.
4. Nieschlag, E., Behre, H. M., Nieschlag, S. Andrology: Male reproductive health and dysfunction. 3rd ed. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. 2010. 629 s.
5. Šrámková, T. Syndrom nedostatku testosteronu v dospělosti, mužská andropauza. In: Fiala, L.; Zvěřina, J. Moderní postupy v sexuologii. První vydání. Praha: Mladá fronta, 2019. s. 24-34.
6. Fassnacht, M., Arlt, W., Bancos, I. et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016 Aug; 175(2): G1-G34.
7. Eisenhofer, G., Bornstein, S. R., Brouwers, F. M. et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. Endocr Relat Cancer. 2004 Sep; 11(3): 423-436.
8. Elsayes, K. M., Narra, V. R., Leyendecker, J. R. et al. MRI of adrenal and extraadrenal pheochromocytoma. AJR Am J Roentgenol. 2005 Mar; 184(3): 860-867.
9. Holtzman, B., Ackerman, K. E. Hypothalamic–pituitary–gonadal axis in women's sport: injuries, manipulations, and aberrations. Curr opinion Endocrin Metab Res. 2019; 9: 78-85.
10. Hirschberg, A. L., Bitzer, J., Cano, A. et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. Maturitas. 2021 Jun; 148: 55-61.
11. Hanna-Mitchell, A. T., Robinson, D., Cardozo, L. et al. Do we need to know more about the effects of hormones on lower urinary tract dysfunction? ICI-RS 2014. Neurourol Urodyn. 2016 Feb; 35(2): 299-303.
12. Rahn, D. D., Carberry, C., Sanses, T. V. et al; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. Obstet Gynecol. 2014 Dec; 124(6): 1147-1156.
13. Ellington, D. R., Szychowski, J. M., Malek, J. M. et al. Combined Tolterodine and Vaginal Estradiol Cream for Overactive Bladder Symptoms After Randomized Single-Therapy Treatment. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2016 Jul-Aug; 22(4): 254-260.
14. Weber, M. A., Kleijn, M. H., Langendam, M. et al. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review. PLoS One. 2015 Sep 18; 10(9): e0136265.
15. Chen, Y. Y., Su, T. H., Lau, H. H. Estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int Urogynecol J. 2021 Jan; 32(1): 17-25.
16. Harding, C. K., Lapitan, M. C., Arlandis, S. et al. Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Dostupné na: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Female-LUTS-2021.pdf
17. Bonkat, G., Bartoletti, R., Bruyere, F. et al. EAU guidelines: Urological infections. 2021. Dostupné na https://uroweb.org/guideline/urological-infections/.

V kurzu České akademie urologie věnovaném hormonům v urologii diskutovali (zleva): prim. L. Zámečník, MUDr. I. Hartmann a prof. J. Krhut

Funkční Urologie

Novinky 2022

Orea Hotel Pyramida, Praha
2.–3. června 2022

Registrace:
www.target-md.com/fun2022

Konference Sekce pro urodynamiku, neurourologii
a urogynekologii České urologické společnosti ČLS JEP

SATELITNÍ SYMPÓZIUM BAYER

Mezioborová spolupráce v diagnostice a léčbě pacientů s nemetastatickým CRPC

Sympozium společnosti Bayer bylo věnováno identifikaci a léčbě pacientů s vysoce rizikovým nemetastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty (nmCRPC). Jak ukázali prof. Zachoval, MUDr. Čapoun, doc. Büchler a MUDr. Richter, tito pacienti, u nichž je vysoké riziko definováno jako čas do zdvojnásobení hladiny PSA ≤10 měsíců, mají vysoké riziko rozvoje metastáz. Cílem jejich léčby je oddálení rozvoje metastatického onemocnění, které je spojeno s vyšší mortalitou, delší léčbou a využíváním zdravotní péče a sníženou kvalitou života. AR inhibitory prokázaly u těchto pacientů významné prodloužení celkového přežití při časném přidání k androgen deprivační léčbě (ADT).[34-36] Vzhledem k tomu, že nmCRPC je většinou asymptomatické onemocnění, je důležité nasadit léčbu, která minimalizuje vznik nežádoucích účinků. Jedním z AR inhibitorů je přípravek s účinnou látkou darolutamid, který ve studii ARAMIS v porovnání s placebem více než 2násobně prodloužil přežití bez metastáz a o 31% snížil riziko smrti. Navíc je darolutamid díky své struktuře odlišný od ostatních inhibitorů AR a je velmi dobře snášen. To dokládají i první zkušenosti s tímto přípravkem v České republice.

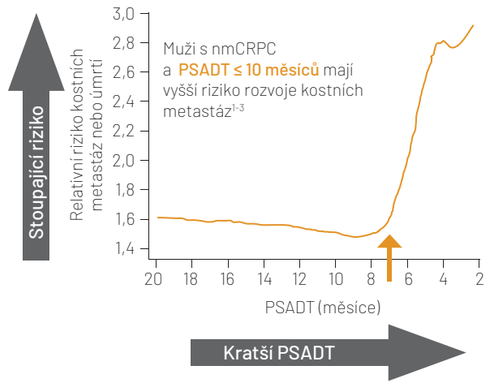
Panelisté:

Prof. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., MBA (Urologická klinika 3. LF UK a FTN, Praha)
MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU (Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha)
Doc. MUDr. Tomáš Buchler, Ph.D. (Onkologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha)
MUDr. Igor Richter, Ph.D. (Komplexní urologické centrum, Krajská nemocnice Liberec)

Úvod

Většina pacientů má v době diagnózy karcinomu prostaty nemetastatické onemocnění. De novo diagnostikovaný metastatický karcinom prostaty představuje 5–25 % všech případů.[1-4] U 10–20 % mužů s karcinomem prostaty se do 5 let od diagnózy rozvine kastračně rezistentní onemocnění (CRPC).[5] Do 2 let dochází asi u třetiny pacientů s nmCRPC k rozvoji metastáz. Metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty (mCRPC) je spojen z významně vyšší celkovou mortalitou, kdy 5leté přežití mužů s nmCRPC činí v mediánu 56 %, zatímco u mužů s mCRPC s kostními metastázami 3 %, dále s potřebou další terapie, a tedy i nárůstem nákladů na zdravotní péči, a také s významným snížením kvality života, což se týká především pacientů s kostními lézemi.[6-11] Bylo doloženo, že více než polovina mužů s mCRPC si není schopna udržet svůj životní styl.[12] Cílem léčby nmCRPC je co nejdéle předcházet rozvoji metastáz a prodloužit tak celkové přežití při dobré kvalitě života.[13,22,23]
Vyšší riziko vzniku metastáz bylo prokázáno u pacientů s dobou do zdvojnásobení hladiny prostatického specifického antigenu (PSADT) ≤10 měsíců (obr. 1).[14-16]

Obr. 1. Pacienti s nmCRPC s PSADT ≤10 měsíců mají vyšší riziko rozvoje metastáz.[14-16]
nmCRPC = nemetastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty
PSADT = čas do zdvojnásobení hladiny prostatického specifického antigenu



Definice nmCRPC

CRPC je podle aktuálních evropských a českých doporučení definován kastrační hladinou testosteronu (<1,7 nmol/l) a biochemickou nebo radiologickou progresí onemocnění. Biochemická progrese znamená 3 po sobě jdoucí nárůsty hladiny PSA

při odběrech s odstupem nejméně 1 týdne, kdy jde nejméně 2x nárůst o ≥50 % nad nejnižší hladinu PSA a současně je PSA >2 ng/ml. Radiologická progrese je definována jako nejméně 2 nové kostní léze nebo nová viscerální léze dle kritérií RECIST. Ke stanovení diagnózy CRPC tedy dnes postačuje samotná biochemická progrese.[17,18] Hodnota PSA >2 ng/ml již naznačuje možnost CRPC. V amerických doporučeních je hraniční hodnota pro PSA >1 ng/ml.

Riziko vzniku metastáz

Charakteristiky pacienta s nmCRPC zahrnují kastrační hladinu testosteronu, progresi onemocnění i při androgen deprivační terapii (ADT), absenci metastáz na konvenčních zobrazovacích metodách, většinou absenci příznaků (s výjimkou nežádoucích účinků ADT) a často dobrý nebo střední výkonnostní stav. CRPC vzniká rozvojem rezistence nádorových buněk na kastrační hladinu testosteronu navozenou ADT. Při léčbě samotnou ADT může u mužů s nmCRPC dojít velmi rychle k progresi do metastatického stadia. U 33 % těchto pacientů nastává progrese do 2 let.[5] Vznik metastáz je i velmi nepříznivým psychologickým signálem pro samotného pacienta. V 90 % se jedná o kostní léze, které silně korelují se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Medián 5letého přežití pacientů s mCRPC, kostními metastázami a kostními příhodami je < 1%.[9,19,20] Kostní metastázy jsou hlavní příčinou poškození zdraví, bolesti a zhoršení kvality života (včetně imobilizace) a jsou spojeny se zvýšeným využíváním zdravotní péče a vyššími náklady na léčbu.[7,8,10,11]

Inhibitory androgenního receptoru

U pacientů s vysoce rizikovým nmCRPC prokázaly významné prodloužení přežití inhibitory androgenního receptoru (ARI). Ve 3 stěžejních studiích fáze III (SPARTAN, PROSPER a ARAMIS) bylo u pacientů s nmCRPC prokázáno prodloužení celkového přežití (OS) při časném přidání ARI přípravku k ADT.[21-23] Vzhledem k tomu, že nmCRPC je většinou asymptomatické onemocnění, je důležité nasadit léčbu s významně příznivým bezpečnostním profilem, aby mohla tato terapie bez problémů zasahovat do každodenních činností pacienta, neomezovala ho a nevedla by k přerušení nebo vysazení medikace. Potřeba dobré tolerance je podepřena i faktem, že pacienti dávají přednost snášenlivosti léčby před délkou přežití.[24,25]

Jak identifikovat vysoce rizikové pacienty

Pro identifikaci pacientů s nmCRPC s vysokým rizikem rozvoje metastáz je důležité sledování hladiny PSA a její dynamiky. PSADT lze vypočítat pomocí online kalkulátorů (např. na stránce www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling-time).

Pacienta s PSADT ≤10 měsíců by měl urolog odeslat do onkologického centra.

Vysoce rizikový pacient s nmCRPC může mít pozitivní nález mikrometastáz na zobrazovacím vyšetření nové generace, jako je PSMA-PET. Nemetastatický CRPC je definován absencí metastáz na konvenčních zobrazovacích metodách (scintigrafie skeletu, CT hrudníku, břicha a malé pánve). Retrospektivní analýza 200 pacientů ze studií SPARTAN, PROSPER a ARAMIS ukázala přítomnost mikrometastáz u 55 % pacientů s vysoce rizikovým nmCRPC, tj. s absencí metastáz na konvenčních zobrazovacích metodách. I to naznačuje, že u pacientů s vysoce rizikovým nmCRPC je přínosem časná léčba ARI přípravky.[26]

Cíle léčby nmCRPC

Cílem léčby pacientů s nmCRPC je oddálení vzniku metastáz, minimalizace nežádoucích účinků nad jejich rámec spojených s ADT, zachování stávajícího životního stylu a prodloužení celkového přežití.

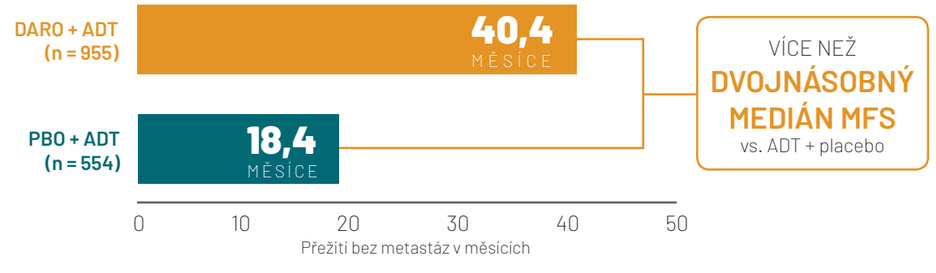
Management pacientů s nmCRPC

Tři placebem kontrolované studie fáze III, které hodnotily ARI preparáty u pacientů s nmCRPC, měly velmi podobný design.[21-23] Všechny zahrnovaly více než 1200 pacientů léčených ADT, jako hraniční hodnota pro PSADT byla ve všech studiích zvolena doba ≤10 měsíců a pacienti mohli mít přítomné pozitivní pánevní lymfatické uzliny. Ve studii SPARTAN byl hodnocen apalutamid v dávce 240 mg/den, studie PROSPER enzalutamid v dávce 160 mg/den a ve studii ARAMIS darolutamid v dávce 600 mg 2x denně.

Ve studii ARAMIS bylo při léčbě darolutamidem dosaženo významného, více než 2násobného prodloužení přežití bez metastáz v porovnání s placebem (40,4 vs. 18,4 měsíce, HR = 0,41, 95 % C 0,34–0,50, p <0,001).[36] Darolutamid v této studii dále prokázal relativní snížení rizika úmrtí o 31 %.

Struktura jeho molekuly je odlišná od apalutamidu a enzalutamidu. Vykazuje proto odlišné spektrum a frekvenci toxicity. Vzhledem k nižší schopnosti darolutamidu procházet hematoencefalickou bariérou je pravděpodobně spojen i s nižší toxicitou v CNS. Rovněž vykazuje minimum lékových interakcí díky tomu, že není induktorem CYP, což je enzym podílející se na metabolismu řady léků, které užívají onkologičtí pacienti. Tolerance léčby ARI preparátů je důležitá zejména z pohledu perspektivy jejich dlouhodobého užívání. Studie ARAMIS prokázala velmi dobrou snášenlivost darolutamidu.[23] Jediným nežádoucím účinkem s incidencí nad 10 % byla únava, která se vyskytla u 13 % pacientů s darolutamidem a 8 % pacientů s placebem. Toxicita stupně 3/4 se objevila u necelých 25 % pacientů.[23]

Obr. 2. Přežití bez metastáz u mužů s vysoce rizikovým nmCRPC při léčbě darolutamidem + ADT v porovnání s placebem + ADT ve studii ARAMIS.[23]



HR 0,41 (95% CI: 0,34–0,50); p < 0,001

Zkrácené informace o léčivém přípravku

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC.**

Název přípravku: NUBEQA 300 mg potahované tablety. **Dostupné lékové formy:** potahované tablety **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje darolutamidum 300 mg. **Indikace:** Přípravek NUBEQA je indikován k léčbě dospělých mužů s nemetastazujícím kastračně rezistentním karcinomem prostaty (non metastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC), u kterých je vysoké riziko rozvoje metastatického onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 600 mg darolutamidu (dvě 300mg tablety) užívaných dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 1 200 mg. U pacientů, kteří nebyli chirurgicky kastrováni, je třeba během léčby pokračovat ve farmakologické kastraci pomocí analoga hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH). Pokud pacient vynechá dávku, má ji užít co nejdříve před následující plánovanou dávkou, jakmile si vzpomene. Pacient nemá užít dvě dávky současně, aby nahradil vynechanou dávku. Pokud se u pacienta vyvine toxicita ≥ 3. stupně nebo netolerovatelná nežádoucí reakce, je třeba přípravek vysadit nebo snížit dávkování na 300 mg dvakrát denně, dokud se příznaky nezmírní. V léčbě je pak možné pokračovat v dávce 600 mg dvakrát denně. Snížení dávky na méně než 300 mg dvakrát denně se nedoporučuje. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m^2), kteří nepodstupují dialýzu, je doporučená zahajovací dávka 300 mg dvakrát denně. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh B a C) je doporučená zahajovací dávka 300 mg dvakrát denně. Přípravek NUBEQA je určen k perorálnímu podání. Tablety se mají užívat vcelku s jídlem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. **Zvláštní upozornění a opatření:** Pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a pacienty se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater je třeba pečlivě sledovat z hlediska nežádoucích účinků. U pacientů s klinicky významným kardiovaskulárním (KVS) onemocněním v průběhu posledních 6 měsíců, nebyla bezpečnost darolutamidu stanovena. Jestliže lékař předepíše přípravek NUBEQA, je třeba pacienty s klinicky významným KVS onemocněním léčit podle stanovených postupů. Použití silných induktorů CYP3A4 a P-gp během léčby darolutamidem může snížit plazmatickou koncentraci darolutamidu, proto se jejich podání nedoporučuje, pokud existuje jiná alternativa. Pacienty je třeba sledovat z hlediska nežádoucích účinků substrátů BCRP, OATP1B1 a OATP1B3, protože souběžné podávání s darolutamidem může zvýšit plazmatickou koncentraci těchto substrátů. Souběžnému podávání rosuvastatinu je třeba se vyhnout, pokud je k dispozici léčebná alternativa. Androgenní deprivační léčba může prodloužit QT interval a proto lékaři mají před zahájením léčby přípravkem NUBEQA vyhodnotit poměr přínosů a rizik, včetně možnosti vzniku torsade de pointes. Přípravek NUBEQA obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Tento léčivý přípravek není indikován u žen ve fertilním věku. Nesmí se používat u žen, které jsou těhotné, které mohou otěhotnět nebo které kojí. Pokud je pacient sexuálně aktivní s ženou ve fertilním věku musí během léčby přípravkem NUBEQA a po dobu 1 týdne po jejím skončení používat vysoce účinnou antikoncepční metodu (míra selhání < 1 % za rok) a u těhotných žen kondom. NUBEQA může u mužů s reprodukčním potenciálem narušit plodnost. **Interakce:** Použití silných induktorů CYP3A4 a P-gp během léčby darolutamidem může snížit plazmatickou koncentraci darolutamidu. Jeho souběžné podávání s kombinovanými P-gp a silnými CYP3A4 zvyšuje expozici darolutamidu. Pacienty je třeba sledovat z hlediska nežádoucích účinků substrátů BCRP, OATP1B1 a OATP1B3, protože souběžné podávání s darolutamidem může zvýšit plazmatickou koncentraci těchto substrátů. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: únava/astenické stavy, snížený počet neutrofilů, zvýšený bilirubin, zvýšená AST. Časté: Ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, vyrážka, bolest v končetině, muskuloskeletální bolest, zlomeniny. Ostatní klinicky významné nežádoucí účinky byly hlášeny s nižší četností. **Podmínky uchovávání:** nevyžadují se žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/20/1432/001-002. **Datum revize textu:** 08. 10. 2020.

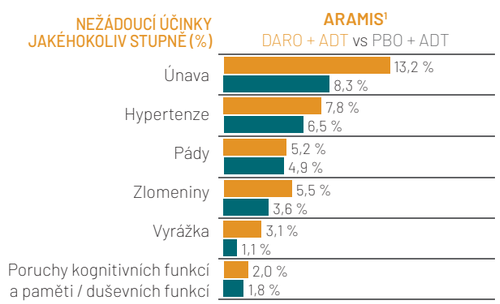
Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.
CF kód: MA-M_DAR-CZ-0002-1 04/2021

NÚ = nežádoucí účinky; ADT = androgen-deprivační terapie; AR = androgenní receptor; MFS = přežití bez metastáz; nmCRPC = nemetastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty; OS = celkové přežití.

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku Nubeqa (darolutamid) – poslední revize textu 8. 10. 2020. **2.** Fizazi K, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1040-1049. **3.** Ito Y, Sadar MD. Enzalutamide and blocking androgen receptor in advanced prostate cancer: lessons learnt from the history of drug development of antiandrogens. *Res Rep Urol.* 2018;10:23-32.

PP-NUB-CZ-0027-1 07/2021

Obr. 3. Snášenlivost darolitamidu vs. studií ARAMIS.[23]



Podmínkou podávání ARI reparátů je prokázaný kastračně rezistentní karcinom prostaty podle výše uvedených kritérií, PSADT ≤10 měsíců, absence viscerálních metastáz na CT hrudníku, břicha a malé pánve, absence kostních metastáz na scintigrafii skeletu, výkonnostní stav pacienta 0–1 dle ECOG a pokračující ADT.

Jak již bylo uvedeno, u řady pacientů s vysoce rizikovým nmCRPC lze pomocí PSMA-PET zachytit mikrometastázy. Lokoregionální léčba těchto metastáz není na rozdíl od podávání ARI preparátů podložena kvalitními důkazy a měla by být vyhrazena pro velmi selektovanou skupinu pacientů.

U pacientů s indikací ARI preparátů je třeba věnovat pozornost kardiovaskulárním (KV) komorbiditám. Jak při léčbě abirateronem, tak enzalutamidem jsou významnou příčinou mortality KV onemocnění. Pacienti by proto měli před nasazením ARI preparátů podstoupit KV vyšetření zahrnující krevní tlak, lipidový panel, metabolický profil, HbA_{1c} a EKG. U pacientů se srdečním selháním je na místě echokardiografické vyšetření. Nejvyšší riziko KV příhod bylo pozorováno během prvních 6 měsíců léčby ADT nebo ARI. Proto se vyšetření zpočátku doporučují každé 3 měsíce. Pro optimalizaci životosprávy platí užívání kyseliny acetylsalicylové, pokud je indikováno, kompenzace případné hypertenze, dyslipidémie a diabetu, nekouření, zdravá strava a dostatek pohybu.[27,28]

Evropská urologická společnost také doporučuje provádět u mužů s karcinomem prostaty geriatrický screening pro identifikaci fragilních pacientů.[29] Tento screening lze provést běžně v ambulanci, např. pomocí jednoduchého dotazníku test G8, který existuje i ve validované české verzi a pomůže identifikovat pacienty, které by bylo vhodné odeslat na geriatrické vyšetření.[30] Kromě toho je vhodné u pacientů s karcinomem prostaty monitorovat neurokognitivní pokles. Pro neurokognitivní screening lze použít test miniCOG. I pomocí tohoto testu lze vytipovat pacienty, které je v případě léčby ARI potřeba pečlivěji kontrolovat.

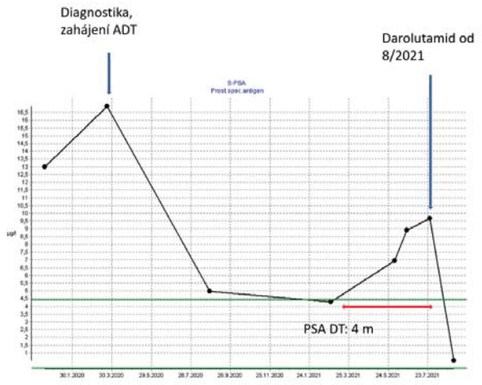
Kazuistika 1 – pacient s nmCRPC léčený darolutamidem

Muž narozený v roce 1946 byl v květnu 2020 odeslán pro elevaci hladiny PSA (16,9 ng/ml) na urologickou ambulanci, kde byl zjištěn adenokarcinom prostaty s Gleasonovým skóre 4+4. Pacient měl hypertenzi, hypercholesterolémii, diabetes 2. typu, varixy dolních končetin, hemoroidy a CHOPN. Neměl žádné příznaky nádorového onemocnění a jeho výkonnostní stav byl dobrý (EGOG 0). CT vyšetření a scintigrafie skeletu neprokázaly přítomnost metastáz. Multidisciplinární tým indikoval ADT, kterou pacient začal užívat v červnu 2020 a toleroval jen s mírnými návaly horka.

Hladina PSA klesala a v únoru 2021 dosáhla hodnoty 4,6 ng/ml. Poté ale začala stoupat. V červenci 2021 činila 9,5 ng/ml a PSADT byl 4 měsíce. Indikován byl restaging, který neprokázal přítomnost metastáz. V rámci multidisciplinárního týmu bylo rozhodnuto o indikaci AR inhibitorů.

Podávání darolutamidu bylo zahájeno v srpnu 2021 v dávce 300 mg 2x denně. Hladina PSA před zahájením léčby byla 9,6 ng/ml. Pacient léčbu dobře toleroval, uváděl pouze únavu stupně I, krevní obraz i biochemické vyšetření byly v normě. Po 4 týdnech léčby klesl PSA na 0,5 ng/ml (obr. 4).

Obr. 4. Vývoj hladiny PSA u pacienta s nmCRPC během ADT a po přidání darolutamidu.



Soubor 5 pacientů s nmCRPC léčených darolutamidem

Soubor 5 pacientů léčených darolutamidem v jednom z komplexních onkologických center v ČR zahrnuje muže narozené v letech 1935–1954 s diagnózou karcinomu prostaty v letech 2014–2020, vstupní hladinou PSA 5,9–60 ng/ml, GS 7–9 a dobou trvání účinnosti ADT 10–38 měsíců. U některých pacientů byla indikována radikální prostatektomie, nebo radikální radioterapie. PSADT se u nich pohyboval od 1,4 do 7,6 měsíce a hladina PSA před zahájením léčby ARI nové generace od 2,3 do 9,6 ng/ml. Léčba darolutamidem u nich byla zahájena v srpnu/září 2021. Z nežádoucích účinků se zatím objevila jen únava stupně I u 2 pacientů. Po 4 týdnech léčby klesla u 4 zatím vyšetřených pacientů hladina PSA na 0,19–0,67 ng/ml.

Kazuistika 2 – pozdní odeslání pacienta do onkourologického centra

Muž narozený v roce 1952 měl zjištěn karcinom prostaty (T2c-N0M0) v roce 2013. Iniciální hladina PSA byla 24 ng/nl, GS 3+4. Pacient podstoupil 2 roky ADT + radioterapii. Léčba byla ukončena v červenci 2016. Dále byl sledován u spádového urologa. Nejnižší hladina PSA v květnu 2017 činila 0,05 ng/ml. Od května 2018 ale docházelo k jejímu vzestupu. Konvenční zobrazovací vyšetření v listopadu 2019 neprokázala přítomnost metastáz. V březnu 2020 činila hladina PSA 25,7 ng/ml. PSADT byl <10 měsíců a PET CT neprokázalo přítomnost metastáz. Pacient ovšem nebyl odeslán do komplexního onkourologického centra, přestože v té době byl již v této indikaci hrazen apalutamid. Až v červenci 2021 byl pacient vyšetřen v komplexním onkourologickém centru, kde byla zjištěna hladina PSA 77,8 ng/ml a zasažení pánevních a retroperitoneálních lymfatických uzlin. Pacient byl asymptomatický a měl výkonnostní stav dle ECOG 0. V září 2021 mu byl (již v indikaci mCRPC) nasazen abirateron acetát s prednisonem a nadále pokračovala ADT. Tato kazuistika ukazuje potřebu spolupráce mezi urology a onkology, zejména u pacientů se stoupající hladinou PSA.

Závěr

U pacientů s nmCRPC, u nichž stoupá hladina PSA, má nezastupitelnou roli spolupráce urologické ambulance s komplexním onkourologickým centrem a posouzení stavu nemocného mezioborovým týmem zahrnujícím onkologa i urologa. Nemetastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty je dnes léčitelné onemocnění. U pacientů s vysokým rizikem definovaným PSADT ≤10 měsíců je kromě ADT přínosem podávání ARI preparátu. Mezi jednotlivými ARI preparáty jsou rozdíly, zejména z hlediska snášenlivosti. Pro asymptomatické pacienty je absence nežádoucích účinků léčby velmi důležitá. První zkušenosti s darolutamidem v ČR naznačují absenci závažné toxicity (stupně 3/4), významný pokles PSA a výbornou kvalitu života.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Literatura

1. Liede, A., Hallett, D. C., Hope, K. et al. International survey of androgen deprivation therapy (ADT) for non-metastatic prostate cancer in 19 countries. ESMO Open. 2016 Mar 18;1(2):e000040.
2. Sun, F., Oyesanmi, O., Fontanarosa, J. et al. Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer: Update of a 2008 Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Dec. Report No.: 15-EHC004-EF.
3. Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan; 68(1): 7-30.
4. NICE Prostate cancer: diagnosis and management. Dostupné na: https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/chapter/Recommendations
5. Kirby, M., Hirst, C., Crawford, E. D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract. 2011 Nov;65(11):1180-92.
6. Scher, H. I., Solo, K., Valant, J. et al. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. PLoS One. 2015 Oct 13; 10(10): e0139440.
7. Hagiwara, M., Delea, T. E., Saville, M. W., Chung, K. Healthcare utilization and costs associated with skeletal-related events in prostate cancer patients with bone metastases. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2013 Mar; 16(1): 23-27.
8. Jayasekera, J., Onukwugha, E., Bikov, K. et al. The economic burden of skeletal-related events among elderly men with metastatic prostate cancer. Pharmacoeconomics. 2014 Feb; 32(2):1 73-191.
9. Nørgaard, M., Jensen, A. Ø., Jacobsen, J. B. et al. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). J Urol. 2010 Jul; 184(1): 162-167.
10. McDougall, J. A., Bansal, A., Goulart, B. H. et al. The Clinical and Economic Impacts of Skeletal-Related Events Among Medicare Enrollees With Prostate Cancer Metastatic to Bone. Oncologist. 2016 Mar; 21(3): 320-326.
11. Lage, M. J., Barber, B. L., Harrison, D. J., Jun, S. The cost of treating skeletal-related events in patients with prostate cancer. Am J Manag Care. 2008 May; 14(5): 317-322.
12. Drudge-Coates, L., Oh, W. K., Tombal, B. et al. Recognizing Symptom Burden in Advanced Prostate Cancer: A Global Patient and Caregiver Survey. Clin Genitourin Cancer. 2018 Apr; 16(2): e411-e419.
13. Mateo, J., Fizazi, K., Gillessen, S. et al. Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol. 2019 Feb; 75(2): 285-293.
14. Smith, M. R., Kabbinavar, F., Saad, F. et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol. 2005 May 1; 23(13): 2918-2925.
15. Howard, L. E., Moreira, D. M., De Hoedt, A. et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU Int. 2017 Nov; 120(5B): E80-E86.
16. Smith, M. R., Saad, F., Oudard, S. et al. 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): 3800-386.
17. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan; 45(2): 228-247.
18. Cornford, P., van den Bergh, R. C. N., Briers, E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol. 2021 Feb; 79(2): 263-282.
19. Drudge-Coates, L., Oh, W. K., Tombal, B. et al. Recognizing Symptom Burden in Advanced Prostate Cancer: A Global Patient and Caregiver Survey. Clin Genitourin Cancer. 2018 Apr; 16(2): e411-e419.
20. Albala, D. M. Imaging and treatment recommendations in patients with castrate-resistant prostate cancer. Rev Urol. 2017; 19(3): 200-202.
21. Smith, M. R., Saad, F., Chowdhury, S. et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol. 2021 Jan; 79(1): 150-158.
22. Sternberg, C. N., Fizazi, K., Saad, F. et al; PROSPER Investigators. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020 Jun 4; 382(23): 2197-2206.
23. Fizazi, K., Shore, N., Tammela, T. L. et al; ARAMIS Investigators. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. N Engl J Med. 2020 Sep 10; 383(11): 1040-1049.
24. Shah, R., Botteman, M., Waldeck, R. Treatment characteristics for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer in the United States, Europe and Japan. Future Oncol. 2019 Dec; 15(35): 4069-4081.
25. Srinivas, S., Mohamed, A. F., Appukkuttan, S. et al. Patient and caregiver benefit-risk preferences for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treatment. Cancer Med. 2020 Sep; 9(18): 6586-6596.
26. Fendler, W. P., Weber, M., Iravani, A. et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Clin Cancer Res. 2019 Dec 15; 25(24): 7448-7454.
27. Levine, G. N., D'Amico, A. V., Berger, P. et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Epidemiology and Prevention, the American Cancer Society, and the American Urological Association. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. CA Cancer J Clin. 2010 May-Jun; 60(3): 194-201.
28. Bhatia, N., Santos, M., Jones, L. W. et al. 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): 537-541.
29. Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2021 Feb; 79(2): 243-262.
30. Matějovská Kubešová, H. Onkologická onemocnění u geriatrických pacientů. Onkologie 2020: 14(1): 3.

67. ONKOUROLOGIE II

Zahájení onkourologické sekce v druhém dni virtuální 67. výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, kterého se ujal prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc., (Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha), patřilo již tradičně přednášce Evropské urologické společnosti (EAU). Na letošní konferenci přijala pozvání prof. Maria Jose Ribal Caparrós z uroonkologické kliniky Univerzitní nemocnice v Barceloně, uznávaná osobnost EAU, ve které zastává funkci předsedkyně EAU Guidelines Office. Prof. Babjuk v úvodu podotknul, že prof. Ribal se specializuje na problematiku nádorů močového měchýře, a tak pro posluchače nebylo překvapením téma její přednášky „Radikální cystektomie u vysoce rizikového nádoru močového měchýře neinfiltrujícího svalovinu: u koho a proč?".

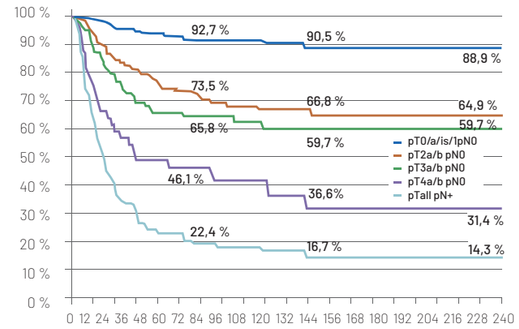
Prof. Ribal v úvodu zdůraznila, že mortalita karcinomu močového měchýře, včetně karcinomu močového měchýře neinfiltrujícího svalovinu (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) se za posledních 30 let příliš nezměnila[1]. Přístupů vedoucích ke zlepšení přežití pacientů s touto diagnózou je v současné době několik, jedním z těch nejvíce diskutovaných zůstává provedení časné radikální cystektomie. Jak v tomto smyslu hovoří doporučení odborných společností?

Současná guidelines pro léčbu vysoce rizikových NMIBC doporučují zvážit radikální cystektomii[2,3,4], popř. intravezikální léčbu vakcínou BCG (Bacillus Calmette-Guérin), jedná-li se o BCG naivní pacienty[3]. Přes všechna doporučení se k radikálnímu výkonu nepřistupuje v takové míře, jak guidelines naznačují. Snad proto, že pro řadu pacientů je to výkon spojený s obavami, rizikem komplikací a značným zásahem do kvality života. Intravezikální léčba BCG vakcínou, jako druhá z doporučených alternativ léčby, může být spojena s výskytem nežádoucích účinků, navíc u části pacientů BCG terapie selhává a stávají se na BCG léčbu refrakterními, popř. u nich dojde k vývoji BCG rezistentního karcinomu (recidiva či perzistence karcinomu po úvodní léčbě s příznivým efektem BCG)[2]. Vzhledem k současným limitům léčby NMIBC souvisejícím s radikální cystektomií je snaha nalézt alternativy k tomuto výkonu a účinnou, dobře tolerovanou lokální léčbu. Perspektivní je také oblast výzkumu prediktorů selektujících vhodné pacienty pro cystektomii.

Pro jaké pacienty jsou doporučované postupy vhodné a jakým výzvám čelí oblast léčby karcinomu močového měchýře, byly otázky, na které se prof. Ribal snažila najít odpověď v další části přednášky.

Systematický přehled randomizovaných studií a metaanalýz zaměřených na intravezikální terapii karcinomu močového měchýře ukázal, že v porovnání s chemoterapií je intravezikální léčba BCG vakcínou lepší z hlediska celkové odpovědi na léčbu (complete response, CR) a přežití bez známek onemocnění (disease-free survival, DFS). Neexistují však jednoznačné důkazy o tom, že by jeden z léčebných postupů byl lepší po stránce celkového přežití (overall survival, OS). Navíc je podávání BCG vakcíny signifikantně spojeno s recidivou onemocnění, a tak je její role v progresi onemocnění ne zcela jednoznačná[5]. Údaje z literatury naznačují, že 30–50 % pacientů neodpovídá adekvátně na léčbu z důvodu špatné compliance související s vedlejšími účinky léčby. Dosud také není znám spolehlivý prediktivní marker, který by odhalil pacienty refrakterní k léčbě BCG vakcínou[6]. Pacienti s vysoce rizikovou formou NMIBC mají velmi špatnou prognózu z důvodu progrese do formy karcinomu močového měchýře infiltrujícího svalovinu (muscle invasive bladder cancer, MIBC). Progrese do MIBC a úmrtí v důsledku vysoce rizikového NMIBC nastávají relativně časně během 48 měsíců od diagnózy. Nejhorší prognózu mají pacienti, u nichž došlo k progresi z NMIBC do MIBC. Pacienti se sekundárním MIBC (po progresi z neinfiltrujícího nádoru) mají horší léčebnou odpověď v porovnání s pacienty s primárním MIBC[7,8]. Karcinom močového měchýře s vysokým rizikem je tak nebezpečným onemocněním, což podtrhuje nutnost včasné indikace radikální léčby, jako je radikální cystektomie (obr. 1).[9]

Obr. 1 Přežití související se základním onemocněním (disease-specific survival, DSS) podle patologického stadia nádoru u 1100 pacientů s uroteliálním karcinomem podstupujících radikální cystektomii s disekcí pánevních lymfatických uzlin[9]



Jak tedy lépe selektovat pacienty, kteří by nejvíce profitovali z časné radikální cystektomie?

Za účelem přesné klasifikace rizika recidivy a progrese byly sestaveny různé kalkulátory, z nichž zřejmě nejvýznamnější vyšel z analýzy dat od téměř 2 600 pacientů v rámci European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC Bladder cancer calculator). Výhodou je snadné použití a dostupnost (www.eortc.be/tools/bladdercalculator)[10]. Zatímco parametry velikost tumoru, frekvence recidiv a počet tumorů predikují do budoucna riziko recidivy karcinomu, staging, grading a konkomitantní karcinom in situ (carcinoma in situ, CIS) vypovídají o riziku progrese karcinomu. Obdobné využití má skórovací systém u pacientů s karcinomy měchýře léčenými BCG navržený španělskou urologicko-onkologickou skupinou (CUETO – Club Urologico Espanol Tratamiento Oncológico). Kromě parametrů rizikovosti používaných v EORTC tabulkách je zde navíc zahrnut i věk pacienta a pohlaví[11]. Dalším rozhodovacím nástrojem je rozdělení do 4 rizikových skupin dle výše rizika (nízké až velmi vysoké) zohledňující staging, grading a další rizikové faktory u pacientů s NIMBC (Ta, T1, CIS) doporučované EAU guidelines[12]. Jako podklad pro tuto klasifikaci sloužila analýza celkem 3401 pacientů léčených transuretrální resekcí nádoru močového měchýře (trans urethral resection of bladder tumour TURBT) s/bez intravezikální chemoterapie. Na základě multivariabilních analýz, stagingu nádoru, gradingu dle WHO 1973/2004-2016, nálezu konkomitantního CIS, počtu nádorů, velikosti nádoru a věku byly vytvořeny celkem čtyři rizikové skupiny, u kterých se pravděpodobnost progrese v 5 letech pohybovala od <1 % až >40 %. Mezi omezení této klasifikace patří retrospektivní sběr dat a nedostatek centrálního patologického čtení. Začleněním gradingu dle WHO 1973 2004/2016 do této klasifikace byla identifikována nová skupina pacientů s velmi vysokým rizikem, pro kterou by urologové měli být v případě potřeby pohotově zhodnotit a upravit svou terapeutickou strategii (obr. 2)[12].

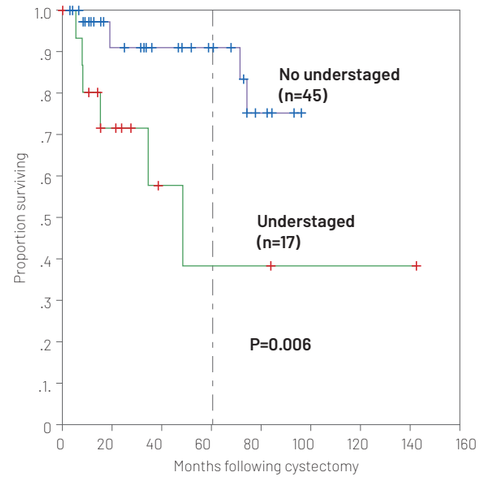
Obr. 2 Rozdělení do 4 rizikových skupin dle výše rizika zohledňující staging, grading a další rizikové faktory u pacientů s NIMBC (Ta, T1, CIS) doporučované EAU guidelines[12]

Risk group	
Low risk	A primary, single, Ta/T1 LG/G1 tumor < 3 cm in diameter without CIS in a patient < 70 years
	A primary Ta LG/G1 tumour CIS with at most ONE of the additional clinical risk factors (see above)
Intermediate Risk	Patients without CIS who are not included in either the low, high or very high-risk groups
High Risk	All T1 HG/G3 without CIS, EXCEPT those included in the very high-risk group All CIS patients, EXCEPT those included in the very high-risk group
	Stage, grade with additional clinical risk factors: Ta LG/G2 or T1 G1, no CIS with all 3 risk factors Ta HG/G3 or T1 LG, no CIS with at least 2 risk factors T1 G2 no CIS with at least 1 risk factor
Very High Risk	**Stage, grade with additional clinical risk factors:** Ta HG/G3 and CIS with all 3 risk factors T1 G2 and CIS with at least 2 risk factors T1 HG/G3 and CIS with at least 1 risk factor T1 HG/G3 no CIS with all 3 risk factors

* Additional clinical risk factors are:
age > 70;
multiple papillary tumours;
tumour diameter > 3 cm

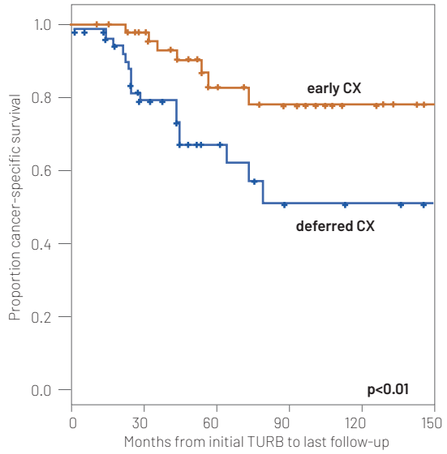
Dalším prognostickým faktorem, který je třeba vzít v úvahu, je přítomnost nádoru v oblasti prostatické uretry. Na základě výsledků španělské studie by u vysoce rizikových povrchových tumorů (HRSBT) selhávajících po TURBT a BCG léčbě měla být radikální prostatektomie provedena před progresí. U pacientů s klinicky a patologicky potvrzeným NIMBC poskytuje radikální cystektomie velmi dobré výsledky z hlediska doby přežití bez známek nemoci (DFS). U jedné třetiny pacientů s HRSBT, kteří podstoupili radikální cystektomii po selhání BCG terapie, byla podceněna hloubka invaze nádorového onemocnění (tzv. understaging) a tito pacienti tak měli kratší přežití (obr. 3). Podobně jediným faktorem spojeným s kratším přežitím byl nádor v oblasti prostatické uretry při endoskopickém stagingu[13].

Obr. 3 Kaplan-Meierova křivka vyjadřující přežití pacientů s HRSBT, kteří podstoupili radikální cystektomii po selhání BCG terapie, dle patologicky verifikované hloubky invaze nádoru: „understaged" (stadium pT2 nebo vyšší) a „no understaged" (klinicky i patologicky NMIBC)[13]



Nezanedbatelným faktorem je i hloubka nádorové invaze. Rozsáhlá metaanalýza prognostických faktorů u více než 15 tisíc pacientů s karcinomem močového měchýře T1 vysokého stupně (HGT1), který je považován za nejrizikovější podtyp NMIBC, ukázala, že hloubka invaze a prorůstání nádoru přes lamina propria sliznice je považováno za nezávislý rizikový faktor pro progresi onemocnění[14]. I takoví pacienti mohou profitovat z provedení časné radikální cystektomie.
Další, tentokrát, retrospektivní studie u 167 pacientů s uroteliálním karcinomem (T1G3), kteří podstoupili radikální cystektomii, potvrdila recidivu onemocnění u 29 % z nich a 18,5 % na tuto diagnózu zemřelo. Patologický upstaging (tj. diagnóza směrem k vyššímu stupni dysplazie) byla pozorována u poloviny pacientů a u téměř pětiny pacientů byly shledány nodální metastázy. Přítomnost CIS před radikální cystektomií byla jediným nezávislým faktorem spojeným s horšími pooperačními výsledky[15].
Existují důkazy, že provedení časné radikální cystektomie u vysoce rizikového uroteliálního karcinomu (pT1G3) zlepšuje míru přežití s nádorovým onemocněním (cancer-specific survival rate, CSS) v porovnání s odloženým/pozdním radikálním výkonem. Z těchto důvodů by u pacientů ve stadiu CIS měla být zvážena časná cystektomie (obr. 4)[16].

Obr. 4 Kaplan-Meierova křivka vyjadřující přežití s nádorem u pacientů s časnou (oranžová křivka) vs. odloženou (modrá křivka) radikální cystektomií po iniciální TURBT[16]

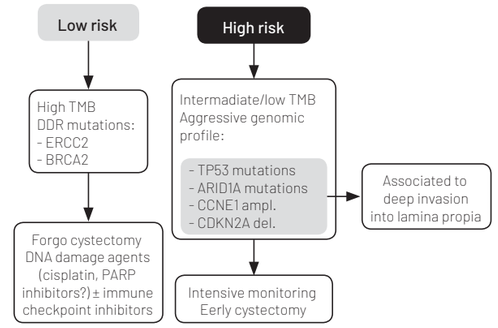


Stejně tak je radikální cystektomie doporučována u mikropapilárního uroteliálního karcinomu vysokého stupně (T1) po kompletní TURBT, nebo reTURBT, který je svou povahou vysoce agresivní s tendencí k lymfovaskulární invazi, a proto by měl být radikální výkon vždy doplněn lymfadenektomií[17].
Mezi pacienty, kterým je indikována intravezikální léčba BCG vakcínou, existuje poměrně velké procento těch, kteří na léčbu nebudou reagovat. Důležité je proto tyto pacienty včas identifikovat, např. pomocí rozhodovacího algoritmu dle Guidelines EAU[2]. Standardní léčbou je v tomto případě radikální cystektomie[18,19]. Jak postupovat u pacientů nereagujících na BCG terapii, u kterých radikální cystektomie nepřipadá v úvahu? Ve hře je stále několik dalších možností od intravezikální chemoterapie a imunoterapie přes systémovou léčbu až po nové molekuly testované v rámci klinických studií[2].

Predikce prognózy u pacientů s vysoce rizikovým NMIBC je důležitou klinickou výzvou.

U těchto pacientů bychom mohli v budoucnu na podkladě molekulárně genetických metod zaměřených na detekci genů souvisejících s progresí NMIBC s vysokým rizikem (T1G3) identifikovat kandidáty profitující z provedení časné radikální cystektomie[20,21].
Poslední výzkumy zaměřené na identifikaci genových mutací u pacientů s NMIBC (HGT1) již odhalily specifické geny, které jsou spojeny s dobrou prognózou, a naopak progresí onemocnění (obr. 5)[22].
Na základě nových metod bychom tak mohli identifikovat pacienty, u kterých je nutný intenzivní monitoring onemocnění nebo provedení časné radikální cystektomie.

Obr. 5 Výskyt genových mutací spojených s různou mírou rizika progrese u pacientů s HGT1 NMIBC[22]

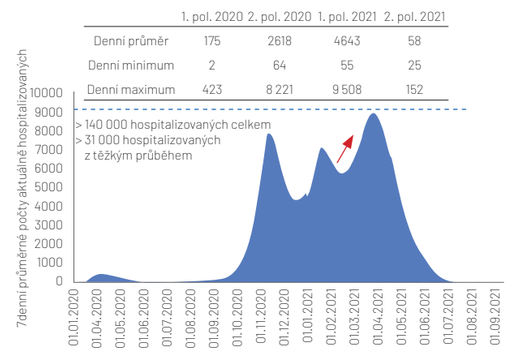


Závěrem prof. Ribal zdůraznila, že urologové musí být důslední a dostatečně přesvědčiví a pacientům, kteří by mohli profitovat z radikální cystektomie, tento výkon nabízet. U takových pacientů se přežití pohybuje kolem 90 %. Jen tak lze zabránit progresi onemocnění do MIBC, kdy přežití nedosahuje ani 50 %.

Druhá část onkourologické sekce II patřila sdělení prof. RNDr. Ladislava Duška, Ph.D., (Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha) s názvem „Epidemie COVID-19 v datech: dopad na zdravotní péči a prevenci – jak epidemie COVID-19 ovlivnila urologickou a uroonkologickou péči". Moderátor této části, prof. MUDr. Robert Zachoval, Ph.D., (Urologická klinika 3. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha) zdůraznil, že pro urologickou obec jsou tato data velmi zajímavá, protože v takovém rozsahu doposud zveřejněna nebyla.

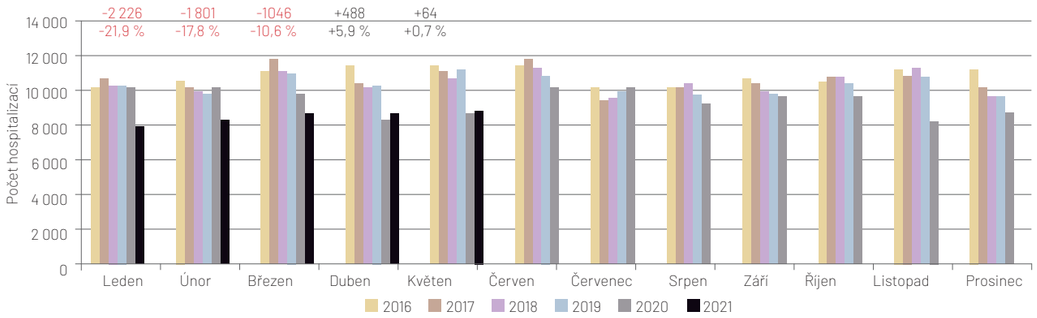
Prof. Dušek v úvodu informoval o dopadech pandemie COVID-19 na celkovou péči v ČR v období roku 2020 a 1. pololetí roku 2021. Počty pacientů s onemocněním COVID-19, kteří potřebovali nemocniční péči, byly enormní, významně ovlivnily chod nemocnic a měly za následek zpoždění až zastavení neakutní péče. V uvedeném období bylo hospitalizováno více než 140 tisíc nemocných s onemocněním COVID-19, z toho více než 31 tisíc s těžkým průběhem (obr. 6). V nejvyšším vrcholu epidemie (jaro 2021) dosáhl denní počet hospitalizovaných téměř 10 tis., z toho více než 1,8 tis. hospitalizovaných se nacházelo na JIP, což v řadě zdravotnických zařízení představovalo maximum, nebo dokonce převýšení kapacity JIP lůžek. V důsledku toho došlo k významnému propadu v objemu poskytované akutní lůžkové péče.

Obr. 6 7denní průměrné počty aktuálně hospitalizovaných nemocných s COVID-19; zdroj: ÚZIS



Zatímco v lůžkové péči lze dlouhodobě sledovat úbytek počtu ošetřovacích dnů zejména z důvodu přesunu řady segmen-

Obr. 7 Počet celkových onkologických hospitalizací pro diagnózu C00 – C44; zdroj: NRHZS 2016–2021, ÚZIS



tů medicíny do ambulantní péče vč. onkologie (dlouhodobý meziroční pokles kolem 2 %), došlo v období pandemie k významnému meziročnímu poklesu v letech 2020 a 2019 o 17 % u akutních a 13 % u všech hospitalizací. Vůbec k nejhoršímu poklesu počtu hospitalizací na lůžku akutní péče došlo v období 09/2020 až 02/2021, a to -21 %, pravděpodobně i vzhledem k délce nepřetržitého trvání epidemie. Příčinou byl odklad operačních zákroků v mnoha oborech medicíny, a to nejen elektivních výkonů.
Prof. Dušek zdůraznil, že hospitalizace onkologických pacientů nezaznamenaly takový propad a došlo k poklesu „jen" o 9 % (obr. 7). Přes závažnost situace je nutné vyzdvihnout, že i v tak vypjaté době nedošlo k významnému snížení počtu akutních výkonů a potřebná operativa u onkologických pacientů s maximálním úsilím probíhala, stejně tak jako aplikace radioterapie či protinádorové farmakoterapie. Svědčí to jistě o velmi dobré koordinaci v rámci Komplexních onkologických center, jejichž provoz nebyl v době nouzového stavu zásadně ovlivněn.
Nesmírně zajímavé byly informace o vývoji počtu prováděných klíčových onkourologických výkonů v době pandemie COVID-19. Prof. Dušek se ve své prezentaci zaměřil na doporučení svých kolegů urologů na nejčastější výkony: radikální cystektomii, nefrektomii, transuretrální resekci nádorů močového měchýře a radikální prostatektomii. U sledovaných výkonů je evidentní meziroční pokles počtu provedených výkonů mezi 5 a 7 %, pouze u nefrektomií došlo k poklesu o 11 % (viz obr. 8). Největší propad byl zaznamenán v období březen 2020 až leden 2021, kdy se počet provedených výkonů snížil o 30–40 %. Zároveň je ale patrný jakýsi „sprint" v počtu prováděných urologických operací v letních měsících 2020, kdy se epidemická situace zlepšila a urologická pracoviště využila tohoto období k určité „kompenzaci" provedených výkonů.

Počet osob s radikální cystektomií

90956 (DRG) laparoskopická cystektomie
91980 (DRG) roboticky asistovaná radikální cystektomie
76373 cystektomie kompletní (bez náhrady měchýře)
76311 cystektomie kompletní s kontinentním střevním konduitem (pouch)
76375 cystektomie kompletní s ureteroileálním konduitem
76713 roboticky asistovaná radikální cystektomie — bez výskytu v NRHZS

	Počet onkologických hospitalizací
2019	**124 135**
2020	**113 046**
Absolutní rozdíl	**-11 089**
Relativní rozdíl	**-8,9 %**

	Počet provedených výkonů
2019	**458**
2020	**429**
Absolutní rozdíl	**-29**
Relativní rozdíl	**-6,3 %**

Počet osob s nefrektomií

76479 Nefrektomie transperitoneální
76481 Nefrektomie torakoabdominální raikální nebo nefroureterektomie
90866 (DRG) nefrektomie laparoskopicky

	Počet provedených výkonů
2019	**2 350**
2020	**2 091**
Absolutní rozdíl	**-259**
Relativní rozdíl	**-11 %**

Počet osob s transuretrální resekcí nádoru měchýře

76557 Transuretrální resekce nádoru do 2 cm
76559 Transuretrální resekce nádoru nad 2 cm nebo mnohočetného

	Počet provedených výkonů
2019	**8 955**
2020	**8 406**
Absolutní rozdíl	**-549**
Relativní rozdíl	**-6,1 %**

Počet osob s radikální prostatektomií

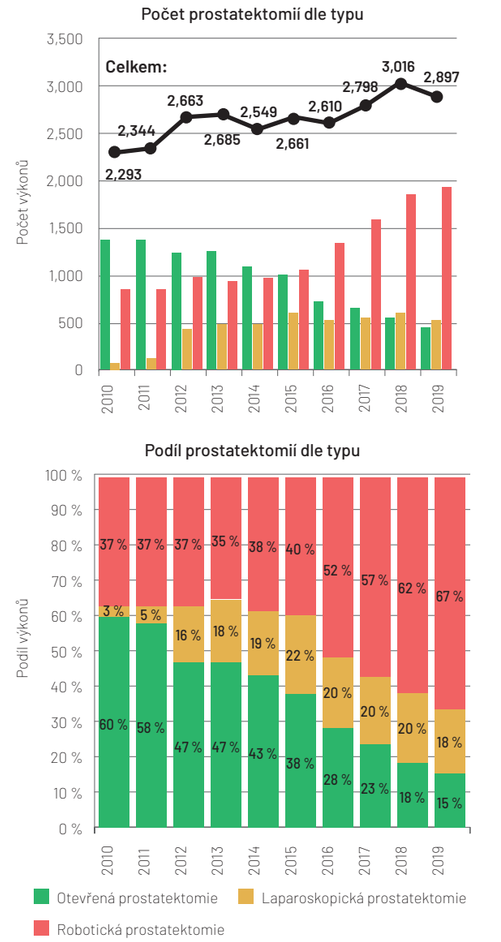
76469 Prostatektomie radikální retropubická s vezikulektomií
90935 (DRG) prostatektomie laparskopicky
76705 Roboticky asistovaná radikální prostatektomie
76656 (VZP) roboticky asistovaná radikální prostatektomie s lymfadenektomií
76993 Radikální prostatektomie s lymfadenektomií (robotická)-případ
76651 (VZP) roboticky asistovaná radikální prostatektomie
76991 Prostatektomie (robotická)-případ
D0012 Robotické instrumentárium - prostatektomie — bez výskytu v NRHZS

	Počet provedených výkonů
2019	**2 786**
2020	**2 639**
Absolutní rozdíl	**-147**
Relativní rozdíl	**-5,3 %**

Obr. 8 Počty provedených urologických výkonů v letech 2019 a 2020; zdroj: NRHZS 2016–2021, ÚZIS

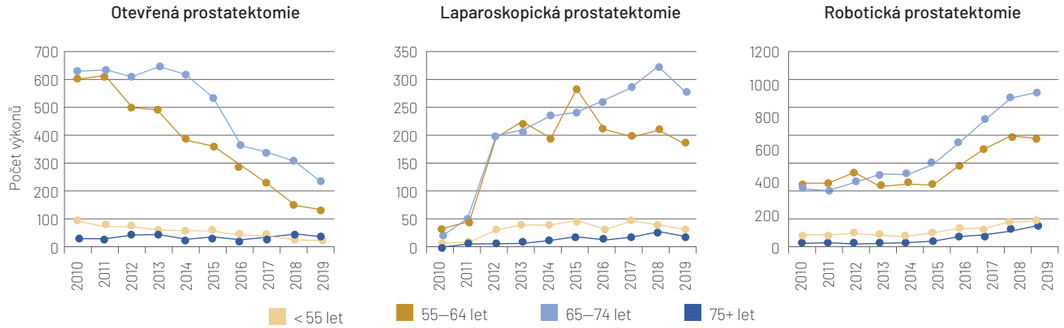
Bude jistě zajímavé sledovat další vývoj v druhém pololetí roku 2021 a hlavně dlouhodobější dopady pandemie na úspěšnost léčby jednotlivých nádorů, případný záchyt pokročilejších stadií onemocnění a celkovou urologickou mortalitu. Tato data nyní existují např. pro oblast kardiovaskulárních onemocnění, kdy již v roce 2021 je zvýšení mortality zcela evidentní u infarktu myokardu a srdečního selhání, což lze vysvětlit především obavami nemocných z návštěv lékaře a zdravotnických zařízení spojené s podceňováním příznaků v době pandemie.
Závěrem prof. Dušek v krátkosti zmínil dopad pandemie na oblast screeningu, který meziročně postihl téměř všechny onkologické screeningové programy, nejvýznamněji test okultního krvácení do stolice (-17 %). „Jde sice o významný propad preventivní péče, který lze ale v následujících měsících jistě ‚dohnat'," shrnul prof. Dušek.
Systematická práce týmu prof. Duška a jeho týmu, kolegů z robotických center a Institutu biostatiky a analýz LF Masarykovy univerzity v Brně umožnila získat precizní data v oblasti léčby pacientů s karcinomem prostaty radikální prostatektomií, které v posledním sdělení sekce shrnul prof. Babjuk.
Analýza se opírá zejména o data z Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS), Národního onkologického registru (NOR) a Listu o prohlídce zemřelého (LPZ) a zahrnuje období 2010–2019 (u analýzy využívajících NOR pak období pouze do 2018). Hlavní poznatky jsou následující:
Počet radikálních prostatektomií má dlouhodobou vzrůstající tendenci (téměř 3 tisíce provedených výkonů v roce 2019). Pozitivním trendem je nárůst podílu robotických operací, které v současnosti tvoří téměř 70 % všech prováděných výkonů, zatímco počty otevřených operací setrvale klesají a laparoskopické výkony jsou v čase stabilní (viz obr. 9).

Obr. 9 Počet prostatektomií podle typu operace v letech 2010–2019; zdroj: cílený sběr dat + NRHZS

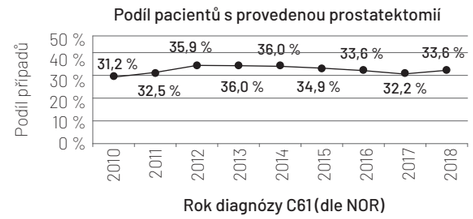


Průměrný věk pacientů podstupujících prostatektomii je 64 (+/- 7 let) a za posledních 10 let vzrostl o 1,5 roku s tím, že narůstá především počet pacientů ve věkové kategorii 65–74 let. Zvyšuje se i podíl pacientů starších 75 let, u nichž je výkon indikován (obr. 10), což lze s největší pravděpodobností vysvětlit zlepšováním celkového zdravotního stavu populace, ale také vstupem robotických operací spojených s nižším rizikem morbidity výkonu.
Fakt, že indikační kritéria pro prostatektomii se významně nemění, potvrzuje podíl prostatektomií z celkového počtu diagnostikovaných zhoubných novotvarů prostaty (diagnóza C61), který se pohybuje mezi 31–36 %, jak ukazuje obr. 11. Téměř 90 % všech prostatektomií probíhá do půl roku od diagnózy, otázkou zůstává, jak se do hodnocení tohoto parametru promítnou důsledky pandemie COVID-19.

Obr. 10 Počet prostatektomií dle typu operace a věku pacienta; zdroj: cílený sběr dat + NRHZS

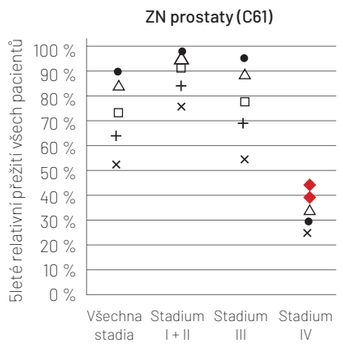


Obr. 11 Podíl pacientů s diagnózou C61 s provedenou prostatektomií; zdroj: NOR



V závěru přednášky se prof. Babjuk zaměřil na výsledky analýzy přežití pacientů s karcinomem prostaty. Dostupná data ukazují významné zlepšení relativního 5letého přežití všech pacientů se zhoubným nádorem prostaty ve všech stadiích. Pozitivní zprávou je, že 97–100 % pacientů s touto diagnózou ve stadiu I–III přežívá 5 let (obr. 12). Je to jistě důsledek pokročilých diagnostických metod vedoucích k záchytu časných stadií onemocnění u nově diagnostikovaných pacientů.

Obr. 12 Vývoj 5letého relativního přežití pacientů se zhoubným nádorem prostaty; zdroj NOR, ÚZIS



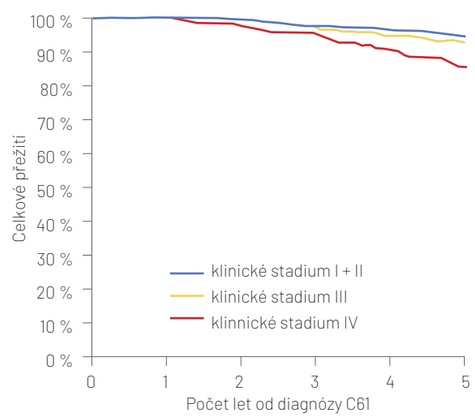
Stadia I + II byla sloučena z důvodu změn v TNM klasifikaci

Hodnoty 5letého přežití jsou uváděny pro všechny pacienty. Uváděné hodnoty 5-letého přežití jsou věkově standardizovány.

Perioda 2014–2018	5leté relativní přežití
Všechna stadia	91,9 %
Stadium I + II	99,9 %
Stadium III	96,7 %
Stadium IV	40,0 %

Jaká je délka přežití u pacientů s diagnózou C61, u nichž byla provedena prostatektomie? Pro odhad dlouhodobého přežití těchto pacientů v letech 2010–2018 sledovaných do konce roku 2019 byla použita Kaplan-Meierova křivka. Hodnoty celkového přežití byly věkově standardizovány, délka přežití byla hodnocena od data diagnózy (nikoli od data provedení výkonu), aby bylo možné srovnání s dříve uvedenými hodnotami celkového přežití léčených pacientů bez ohledu na typ léčby. Jak ukazuje obr. 13, 5letého přežití pacientů se zhoubným nádorem prostaty a provedenou prostatektomií se dosahuje v ČR u téměř 93 % pacientů ve všech stadiích tohoto onemocnění.

Obr. 13 5leté celkové přežití pacientů s prostatektomií pro zhoubný nádor prostaty; zdroj: cílený sběr dat, NRHZS, NOR, ÚZIS



	Celkové přežití		
	1leté	3leté	5leté
Celkem	**99,1 %**	**96,5 %**	**92,9 %**
Stadium 1+2	**99,1 %**	**96,8 %**	**93,8 %**
Stadium 3	**99,2 %**	**96,3 %**	**92,2 %**
Stadium 4	**98,9 %**	**94,3 %**	**85,1 %**

„Prospektivní sběr těchto dat bude i nadále pokračovat, neboť pro celou urologickou obec je velmi důležitá zpětná vazba o klíčových výkonech a dosažených výsledcích, které odrážejí výsledky naší každodenní práce," shrnul závěrem prof. Babjuk.

Připravila MUDr. Helena Linhartová

Literatura:

1. Abdollah, F., Gandaglia, G., Thuret, R., Schmitges, J., Tian, Z., Jeldres, C., Passoni, N. M., Briganti, A., Shariat, S. F., Perrotte, P., Montorsi, F., Karakiewicz, P. I., Sun, M. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. Cancer Epidemiol. 2013 Jun;37(3):219-25. doi: 10.1016/j.canep.2013.02.002. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23485480.
2. https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4
3. https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/bladder-patient.pdf
4. Chang, S. S., Boorjian, S. A., Chou, R., Clark, P. E., Daneshmand, S., Konety, B. R., Pruthi, R., Quale, D. Z., Ritch, C. R., Seigne, J. D., Skinner, E. C., Smith, N. D., McKiernan, J. M. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. J Urol. 2016 Oct;196(4):1021-9. doi: 10.1016/j.juro.2016.06.049. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27317986.
5. Shelley, M. D., Mason, M. D., Kynaston, H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomised trials and meta-analyses. Cancer Treat Rev. 2010 May;36(3):195-205. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.12.005. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20079574.
6. Zuiverloon, T. C., Nieuweboer, A. J., Vékony, H., Kirkels, W. J., Bangma, C. H., Zwarthoff, E. C. Markers predicting response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in high-risk bladder cancer patients: a systematic review. Eur Urol. 2012 Jan;61(1):128-45. doi: 10.1016/j.eururo.2011.09.026. Epub 2011 Oct 6. PMID: 22000498.
7. van den Bosch, S., Alfred Witjes, J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. Eur Urol. 2011 Sep;60(3):493-500. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.045. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21664041.
8. Moschini, M., Sharma, V., Dell'oglio, P., Cucchiara, V., Gandaglia, G., Cantiello, F., Zattoni, F., Pellucchi, F., Briganti, A., Damiano, R., Montorsi, F., Salonia, A., Colombo, R. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. BJU Int. 2016 Apr;117(4):604-10. doi: 10.1111/bju.13146. Epub 2015 Jun 3. PMID: 25851271.
9. Hautmann, R. E., de Petriconi, R. C., Pfeiffer, C., Volkmer, B. G. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol. 2012 May;61(5):1039-47. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.028. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22381169.
10. Sylvester, R. J., van der Meijden, A. P. M., Oosterlinck, W., Witjes, J. A., Bouffi oux, C., Denis, L., Newling, D. W. W. and Kurth. K. H. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. Eur Urol 2006; 49(3): 466–477.
11. Fernandez-Gomez. J., Madero, R., Solsona, E., Unda, M., Martinez-Piñeiro, L., Gonzalez, M., Portillo, J., Ojea, A., Pertusa, C., Rodriguez--Molina, J., Camacho, J. E., Rabadan, M., Astobieta, A., Montesinos, M., Isorna, S., Muntañola, P., Gimeno, A., Blas, M., Martinez-Piñeiro, J. A. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J Urol. 2009; 182(5): 2195–2203.
12. Sylvester, R. J., Rodríguez, O., Hernández, V., Turturica, D., Bauerová, L., Bruins, H. M., Bründl, J., van der Kwast, T. H., Brisuda, A., Rubio-Briones, J., Seles, M., Hentschel, A. E., Kusuma, V. R. M., Huebner, N., Cotte, J., Mertens, L. S., Volanis, D., Cussenot, O., Subiela Henríquez, J. D., de la Peña, E., Pisano, F., Pešl, M., van der Heijden, A. G., Herdegen, S., Zlotta, A. R., Hacek, J., Calatrava, A., Mannweiler, S., Bosschieter, J., Ashabere, D., Haitel, A., Côté, J. F., El Sheikh, S., Lunelli, L., Algaba, F., Alemany, I., Soria, F., Runneboom, W., Breyer, J., Nieuwenhuijzen, J. A., Llorente, C., Molinaro, L., Hulsbergen-van de Kaa, C. A., Evert, M., Kiemeney, L. A. L. M., N'Dow, J., Plass, K., Čapoun, O., Soukup, V., Dominguez-Escrig, J. L., Cohen, D., Palou, J., Gontero, P., Burger, M., Zigeuner, R., Mostafid, A. H., Shariat, S. F., Rouprêt, M., Compérat, E. M., Babjuk, M., van Rhijn, B. W. G. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. Eur Urol. 2021 Apr;79(4):480-488. doi: 10.1016/j.eururo.2020.12.033. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33419683.

13. Huguet, J., Crego, M., Sabaté, S., Salvador, J., Palou, J., Villavicencio, H. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. Eur Urol. 2005 Jul;48(1):53-9; discussion 59. doi: 10.1016/j.eururo.2005.03.021. Epub 2005 Apr 7. PMID: 15967252.
14. Martin-Doyle, W., Leow, J. J., Orsola, A., Chang, S. L., Bellmunt, J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):643-50. doi: 10.1200/JCO.2014.57.6967. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25559810.
15. Gupta, A., Lotan, Y., Bastian, P. J., Palapattu, G. S., Karakiewicz, P. I., Raj, G. V., Schoenberg, M. P., Lerner, S. P., Sagalowsky, A. I., Shariat, S. F.; Bladder Cancer Research Consortium. Outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial cell bladder carcinoma treated with radical cystectomy. Urology. 2008 Feb;71(2):302-7. doi: 10.1016/j.urology.2007.10.041. PMID: 18308108.
16. Denzinger, S., Fritsche, H. M., Otto, W., Blana, A., Wieland, W. F., Burger, M. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? Eur Urol. 2008 Jan;53(1):146-52. doi: 10.1016/j.eururo.2007.06.030. Epub 2007 Jun 27. PMID: 17624657.
17. Witjes, J. A., Babjuk, M., Bellmunt, J., Bruins, H. M., De Reijke, T. M., De Santis, M., Gillessen, S., James, N., Maclennan, S., Palou, J., Powles, T., Ribal, M. J., Shariat, S. F., Der Kwast, T. V., Xylinas, E., Agarwal, N., Arends, T., Bamias, A., Birtle, A., Black, P. C., Bochner, B. H., Bolla, M., Boormans, J. L., Bossi, A., Briganti, A., Brummelhuis, I., Burger, M., Castellano, D., Cathomas, R., Chiti, A., Choudhury, A., Compérat, E., Crabb, S., Culine, S., De Bari, B., De Blok, W., J L De Visschere, P., Decaestecker, K., Dimitropoulos, K., Dominguez-Escrig, J. L., Fanti, S., Fonteyne, V., Frydenberg, M., Futterer, J. J., Gakis, G., Geavlete, B., Gontero, P., Grubmüller, B., Hafeez, S., Hansel, D. E., Hartmann, A., Hayne, D., Henry, A. M., Hernandez, V., Herr, H., Herrmann, K., Hoskin, P., Huguet, J., Jereczek-Fossa, B. A., Jones, R., Kamat, A. M., Khoo, V., Kiltie, A. E., Krege, S., Ladoire, S., Lara, P. C., Leliveld, A., Linares-Espinós, E., Løgager, V., Lorch, A., Loriot, Y., Meijer, R., Mir, M. C., Moschini, M., Mostafid, H., Müller, A. C., Müller, C. R., N'Dow, J., Necchi, A., Neuzillet, Y., Oddens, J. R., Oldenburg, J., Osanto, S., J G Oyen, W., Pacheco-Figueiredo, L., Pappot, H., Patel, M. I., Pieters, B. R., Plass, K., Remzi, M., Retz, M., Richenberg, J., Rink, M., Roghmann, F., Rosenberg, J. E., Rouprêt, M., Rouvière, O., Salembier, C., Salminen, A., Sargos, P., Sengupta, S., Sherif, A., Smeenk, R. J., Smits, A., Stenzl, A., Thalmann, G. N., Tombal, B., Turkbey, B., Lauridsen, S. V., Valdagni, R., Van Der Heijden, A. G., Van Poppel, H., Vartolomei, M. D., Veskimäe, E., Vilaseca, A., Rivera, F. A. V., Wiegel, T., Wiklund, P., Williams, A., Zigeuner, R., Horwich, A. EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort†: Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. Eur Urol. 2020 Feb;77(2):223-250. doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.035. Epub 2019 Nov 19. Erratum in: Eur Urol. 2020 Jul;78(1):e48-e50. PMID: 31753752.
18. Soria, F., Giordano, A., Shariat, S. F., Gontero, P. Bladder sparing landscape for bacillus Calmette-Guérin unresponsive bladder cancer. Curr Opin Urol. 2020 Jul;30(4):542-546. doi: 10.1097/MOU.0000000000000789. PMID: 32427633.
19. Khaled, D., Taylor, J., Holzbeierlein, J. Salvage Therapy for Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Novel Intravesical Agents. Urol Clin North Am. 2020 Feb;47(1):119-128. doi: 10.1016/j.ucl.2019.09.014. PMID: 31757295.
20. van der Heijden, A. G., Mengual, L., Lozano, J. J., Ingelmo-Torres, M., Ribal, M. J., Fernández, P. L., Oosterwijk, E., Schalken, J. A., Alcaraz, A., Witjes, J. A. A five-gene expression signature to predict progression in T1G3 bladder cancer. Eur J Cancer. 2016 Sep;64:127-36. doi: 10.1016/j.ejca.2016.06.003. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27414486.
21. Dyrskjøt, L., Reinert, T., Algaba, F., Christensen, E., Nieboer, D., Hermann, G. G, Mogensen, K., Beukers, W., Marquez, M., Segersten, U., Høyer, S., Ulhøi, B. P., Hartmann, A., Stöhr, R., Wach, S., Nawroth, R., Schwamborn, K., Tulic, C., Simic, T., Junker, K., Harving, N., Petersen, A. C., Jensen, J. B., Keck, B., Grimm, M. O., Horstmann, M., Maurer, T., Steyerberg, E. W., Zwarthoff, E. C., Real, F. X., Malats, N., Malmström, P. U., Ørntoft, T. F. Prognostic Impact of a 12-gene Progression Score in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Validation Study. Eur Urol. 2017 Sep;72(3):461-469. doi: 10.1016/j.eururo.2017.05.040. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28583312.
22. Bellmunt, J., Kim, J., Reardon, B., Perera-Bel, J., Orsola, A., Rodriguez-Vida, A., Wankowicz, S. A., Bowden, M., Barletta, J. A., Morote, J., de Torres, I., Juanpere, N., Lloreta-Trull, J., Hernandez, S., Mouw, K. W., Taplin, M. E., Cejas, P., Long, H. W., Van Allen, E. M., Getz, G., Kwiatkowski, D. J. Genomic Predictors of Good Outcome, Recurrence, or Progression in High-Grade T1 Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. Cancer Res. 2020 Oct 15;80(20):4476-4486. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0977. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32868381.

Funkční urologie a infekce

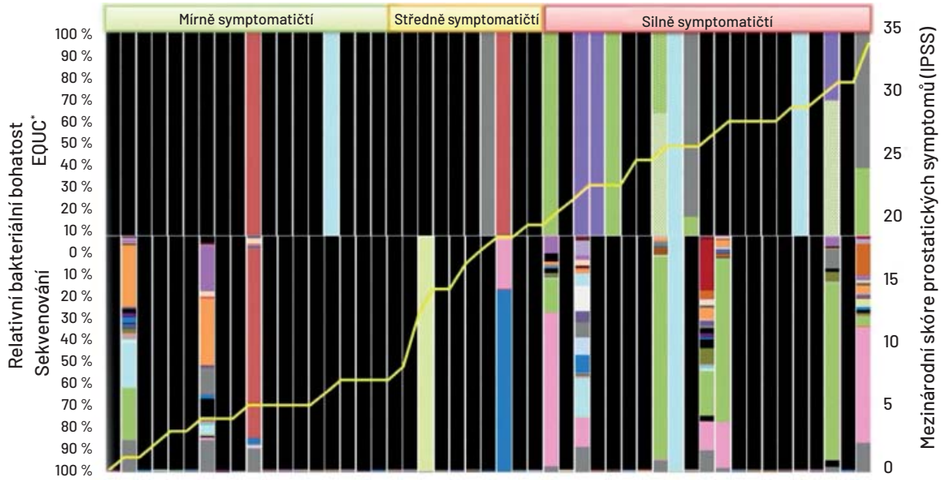
Prof. Krhut **předsedal sekci věnované funkční urologii, ve které zazněly 3 přednášky.**
MUDr. Hrbáček **se zaměřil na močový mikrobiom. Jak ukázal, nové poznatky v této oblasti boří dosavadní dogmata a v brzké budoucnosti by mohly přinést změny v urologické péči. Bylo již doloženo, že moč není sterilní materiál. Stále přicházejí nové důkazy o souvislosti mezi diverzitou močového mikrobiomu a různými poruchami, jako jsou příznaky dolních močových cest (LUTS), urgentní inkontinence, syndrom chronické pánevní bolesti, intersticiální cystitida, karcinom močového měchýře, ale i diabetes a hypercholesterolémie. Zdá se, že mikrobiom plní v močových cestách řadu důležitých fyziologických rolí.**
Prof. Zachoval **ve své přednášce popsal novou technologii miniinvazivní lokální léčby benigní hyperplazie prostaty – Rezúm. Vysvětlil, že konvektivní vedení energie při použití horké páry vede u této metody k rovnoměrnému uvolnění tepelné energie a jemné koagulační nekróze v cílené anatomické zóně prostaty. Pětileté výsledky studie hodnotící tuto technologii ukázaly významný přínos z hlediska zlepšení průtoku moči, zmírnění LUTS a zlepšení kvality života s minimálním rizikem reoperace, a to při velmi dobré bezpečnosti včetně zachování sexuálních funkcí. Prof. Pacík doplnil vlastní zkušenosti s touto metodou jednak z mezinárodní pilotní studie, které se brněnské pracoviště účastnilo, a jednak z běžné praxe v posledních 2 letech. Ty potvrzují významný klinický přínos zákroku s technologií Rezúm a velmi dobré hodnocení ze strany pacientů.**

Močový mikrobiom

MUDr. Jan Hrbáček, Ph.D. (Urologická klinika 3. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha)

Řadu let jsme se domnívali, že moč je sterilní. V posledních 10 letech ale toto dogma dostalo povážlivé trhliny. Práce publikovaná v roce 2011 popsala izolaci bakteriální DNA zejména bakterií rodu Lactobacillus a Gardnerella z moči 8 zdravých žen s negativním kultivačním vyšetřením.[1] Přítomnost bakteriální flóry v moči žen s negativním výsledkem kultivačního vyšetření zjištěnou po dlouhodobé kultivaci ukázala i další práce.[2]
Močový mikrobiom lze zjišťovat pomocí tzv. rozšířené kultivace trvající 5–7 dní s použitím různých agarů, různého složení okolního prostředí při teplotě 35 °C. Využívanější metodou je sekvenování bakteriálních nukleových kyselin. Využívá se gen 16S kódující podjednotku ribozomu, který má každá bakterie a podle nějž lze bakterii taxonomicky zařadit. Ve vzorcích moči je možné hodnotit množství přítomných bakteriálních druhů a jejich zastoupení (tj. bohatost a rovnoměrnost zastoupení). Ty určují diverzitu močového mikrobiomu. K jeho popisu využíváme také přítomnost konkrétních přítomných druhů bakterií.
Porovnání močového mikrobiomu u pacientů s karcinomem močového měchýře a u zdravých jedinců ukázalo větší diverzitu mikrobiomu i druhy častěji se vyskytujících bakterií u pacientů s nádorem močového měchýře.[3] Zajímavá je jistě souvislost močového mikrobiomu s příznaky dolních močových cest. Bylo zjištěno, že u žen s urgentní inkontinencí je častěji zastoupen rod Gardnerella a u zdravých žen rod Lactobacillus.[4] Tento jev byl vysvětlen i patofyziologicky. Bylo zjištěno, že některé bakterie, např. E. coli, jsou schopny uvolňovat do okolí ATP, což vede k přestupu Ca+ do hladké svaloviny močového měchýře a následné kontrakci detruzoru.[5] K podobným výsledkům došla také studie provedená u mužů. Ukázala, že intenzita příznaků dolních močových cest u pacientů s benigní hyperplazií prostaty pozitivně koreluje s diverzitou močového mikrobiomu (obr. 1).[6] Větší diverzita močového mikrobiomu byla zjištěna také u pacientů se syndromem chronické pánevní bolesti. Podařilo se identifikovat i konkrétní druhy bakterií spojené s tímto onemocněním.[7] Dále bylo prokázáno, že pacientky s intersticiální cystitidou mají nižší diverzitu mikrobiomu než zdravé kontroly.[8] Práce provedená ve Fakultní Thomayerově nemocnici ukázala, že pacienti s diabetem a pacienti s hypercholesterolémií mají nižší diverzitu močového mikrobiomu než osoby bez těchto onemocnění. Potenciální role močového mikrobiomu zahrnují pomoc při udržování epiteliálních junkcí, obranyschopnost urotelu, kompetici o zdroje s patogenními mikroorganismy a podle některých autorů i tvorbu neurotransmiterů.[9] Dosavadní i budoucí poznatky v této oblasti velmi pravděpodobně v blízké budoucnosti ovlivní některé přístupy v urologii.

Obr. 1. Souvislost diverzity močového mikrobiomu s intenzitou příznaků dolních cest močových u mužů s benigní hyperplazií prostaty.[6]



* Rozšířená kvantitativní kultivace moči

Technologie metody Rezúm a výsledky mezinárodních studií

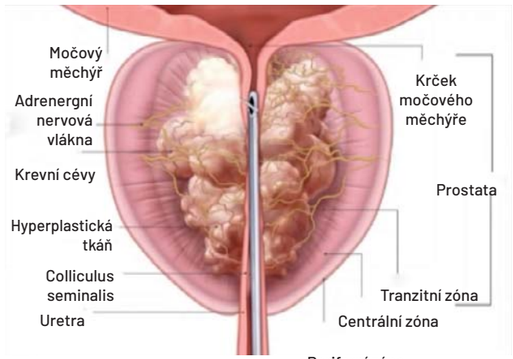
Prof. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., MBA (Urologická klinika 3. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha)

V léčbě benigní hyperplazie prostaty (BHP) je nyní k dispozici nová miniinvazivní operační metoda s prokázaným přínosem. Jde o technologii Rezúm, která spočívá v aplikaci horké páry do cílené oblasti prostaty. Tato technologie se zásadně odlišuje způsobem aplikace energie do tkáně prostaty. Využití energie vodní páry totiž vede ke konvektivnímu přenosu energie a metoda navíc respektuje anatomii prostaty.

Při změně skupenství z vodní páry na vodu se uvolní 540 cal/ml uložené tepelné energie. Během konvektivní aplikace vodní páry o teplotě 103 °C do tkáně o teplotě 37 °C dochází k zahřátí tkáně na 70 °C po dobu 9 s. Teplota >70 °C způsobuje okamžitou (za 0,001 s) a nevratnou buněčnou smrt. U této metody byly využity anatomické znalosti k provádění cílené léčby. Vodní pára nedokáže překročit hranice jednotlivých zón prostaty (tranzitní, centrální a periferní) a působí jen v zóně, do níž byla injikována.

Konvektivní vedení energie používané u technologie Rezúm se liší od konduktivního vedení, ke kterému dochází u všech předchozích metod miniinvazivní lokální terapie BHP. Při konvektivním vedení se vstřikuje 0,42 ml vodní páry do tkáně prostaty pod tlakem mírně převyšujícím intersticiální tlak (obr. 2). Pára je konvektivně rozptýlena meziprostorem a její kondenzací se stejnoměrně uvolňuje termální energie. Dochází k denaturaci buněčné membrány, poranění organel a buněčné smrti. Jedná se o jemnou koagulační nekrózu. Tkáň se následně rozpadá enzymatickou autolýzou a následuje běžný proces hojení a vstřebání odumřelé tkáně. Zóna ablace je charakterizována úplnou buněčnou smrtí. Konduktivně je u dosavadních metod teplo vedeno od buňky k buňce. Nerovnoměrné uvolňování tepla způsobuje větší zahřátí buněk blíže ke zdroji. Teplo může navíc zasáhnout i další části prostatické tkáně.

Obr. 2. Cílená aplikace horké páry do tkáně prostaty metodou Rezúm jako miniinvazivní lokální léčba benigní hyperplazie prostaty.



Účinek léčby metodou Rezúm nastupuje za 3–8 týdnů po aplikaci. Jak ukazují výsledky zobrazovacího vyšetření, asi za týden po aplikaci horké páry dochází ke kolikvaci ošetřené tkáně v lalocích prostaty a za 3 měsíce po aplikaci je tkáň kompletně zhojená, je dosaženo zmenšení prostaty, uvolnění prostatické uretry a zvýšení kapacity močového měchýře. Nežádoucí účinky, které se objevují krátce po aplikaci, zahrnují nejčastěji dysurii a hematurii, vzácněji hematospermii, urgence, časté močení, retenci moči, infekce močových cest či pokles objemu ejakulace.

Důležitý je správný výběr pacienta. Metoda Rezúm je indikována ke zmírnění příznaků spojených s obstrukcí při BHP. Používá se k léčbě hyperplazie centrální zóny nebo středního laloku při objemu prostaty 30–80 ml. Kontraindikována je u mužů s implantátem umělého svěrače uretry, s penilní protézou a s akutní infekcí močových cest.

ELVA

Emselex®

(darifenacin hydrobromide)

...stihnete všechno?

Symptomatická léčba

nutkavé inkontinence nebo zvýšení frekvence a naléhavosti močení

Snížení počtu inkontinenčních příhod již po 2 týdnech

‹ Užívání 1× denně ›

Zkrácená informace o léčivém přípravku Emselex

Název léčivého přípravku: Emselex 7,5 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. Emselex 15 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. **Složení a léková forma:** Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 7,5 mg nebo 15 mg darifenacinu. **Indikace:** Symptomatická léčba nutkavé inkontinence a/nebo zvýšená frekvence močení a naléhavost močení, která se může vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: Doporučená zahajovací dávka je 7,5 mg denně. Za dva týdny od zahájení léčby by měli být pacienti znovu vyšetřeni. U pacientů, kteří vyžadují větší zmírnění příznaků, je možné podle individuální odpovědi denní dávku zvýšit na 15 mg denně. Pediatrická populace: Podávání Emselexu dětem do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. Porucha funkce jater: Pacienti se středně zhoršenou funkcí jater (Child Pugh B) by měli být léčeni pouze v případě, pokud přínos léčby převáží její riziko a dávka by měla být omezena na 7,5 mg jednou denně. Způsob podání: Emselex je určen k perorálnímu podání. Tablety se užívají jednou denně a zapíjí se tekutinou. Mohou se užívat s jídlem nebo nalačno, musí se polykat celé, nekousou se, nedělí se, ani se nedrtí. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Retence moče. Žaludeční retence. Nekorigovaný glaukom úzkého úhlu. Myasthenia gravis. Závažné poškození jaterních funkcí (Child Pugh C). Závažná ulcerózní kolitida. Toxický megakolon. Souběžná léčba účinnými inhibitory CYP3A4. **Zvláštní upozornění a opatření:** Emselex musí být podáván opatrně pacientům s autonomní neuropatií, hiátovou hernií, klinicky významnou obstrukcí vyprazdňování močového měchýře, rizikem retence moče, závažnou zácpou nebo obstrukčními poruchami v zažívacím traktu (např. stenózou pyloru), pacientům léčených pro glaukom s úzkým úhlem. Před zahájením léčby Emselexem je nutné vyšetřit jiné případy častého močení (srdeční selhání nebo onemocnění ledvin). U pacientů s rizikem snížení gastrointestinální motility, gastro-ezofageálního refluxu a/nebo u pacientů, kteří užívají současně léky (perorální bisfosfonáty), které mohou vyvolat nebo exacerbovat esofagitidu, musí být Emselex podáván velmi opatrně. Antimuskarinika musí být předepisována s obezřetností pacientům s preexistujícími srdečními chorobami. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Darifenacin je přednostně metabolizován cytochromem P450, enzymy CYP2D6 a CYP3A4. Inhibitory těchto enzymů mohou proto zvyšovat expozici k darifenacinu. Účinné inhibitory CYP2D6 jsou např. paroxetin, terbinafin, cimetidin nebo chinidin. Středně silné inhibitory CYP3A4 jsou např. erytromycin, klaritromycin, telitromycin, flukonazol a grapefruitový džus. Darifenacin nesmí být podáván společně s účinnými inhibitory CYP3A4, jako jsou např. inhibitory proteázy (např. ritonavir), ketokonazol a itrakonazol. Také je třeba se vyvarovat podávání účinných inhibitorů P-glykoproteinu, např. cyklosporinu nebo verapamilu. Látky, které indukují CYP3A4 pravděpodobně sníží plazmatické koncentrace darifenacinu (např. rifampicin, karbamazepin, barbituráty a třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum). Vliv darifenacinu na jiné léčivé přípravky: Darifenacin je středně silným inhibitorem enzymu CYP2D6. Při současném podávání darifenacinu s léky, které jsou přednostně metabolizovány CYP2D6 a které mají úzkou terapeutickou šíři, např. flekainid, thioridazin nebo tricyklická antidepresiva, jako je imipramin, je nutná zvýšená opatrnost. Souběžná aplikace léčivých přípravků, které mají antimuskarinové účinky, jako je oxybutynin, tolterodin a flavoxát, může vyvolat zesílení terapeutických a nežádoucích účinků. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o vlivu darifenacinu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku je nutné informovat o neexistenci fertilitních údajů a Emselex smí být podán pouze po zvážení individuálních rizik a prospěchu. K dispozici jsou pouze omezené údaje o užití darifenacinu u těhotných žen. Podávání přípravku Emselex se v těhotenství nedoporučuje. Není známo, zda se darifenacin vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Emselex může způsobovat závratě a rozmazané vidění, nespavost nebo ospalost. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Zácpa, sucho v ústech. Časté: Bolest hlavy, suchost očí, suchost nosní sliznice, bolest břicha, nauzea, dyspepsie. Méně časté: Infekce močových cest, nespavost, abnormální myšlení, závratě, dysgeuzie, somnolence, abnormální vidění včetně rozmazaného vidění, hypertenze, dyspnoe, kašel, rinitida, nadýmání, průjem, tvoření vředů v ústech, vyrážka, suchost kůže, svědění, hyperhidróza, retence moči, onemocnění močových cest, bolest v oblasti močového měchýře, erektilní dysfunkce, vaginitida, periferní otoky, astenie, otok tváře, otoky, zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy a alaninaminotransferázy, poranění. Není známo: Angioedém. **Předávkování:** Předávkování darifenacinem může potenciálně vést k závažným anticholinergním účinkům, které musí být léčeny adekvátně. Léčba musí být zaměřena na odstranění anticholinergních projevů, použití např. fysostigminu může pomoci tyto projevy odstranit. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte blistry v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merus Labs Luxco S.à R.L. 26-28, rue Edward Steichen L-2540 Lucembursko. **Registrační číslo:** Emselex 7,5 mg: EU/1/04/294/001-006, EU/1/04/294/013, EU/1/04/294/015-020, EU/1/04/294/027, Emselex 15 mg: EU/1/04/294/007-012, EU/1/04/294/014, EU/1/04/294/021-026, EU/1/04/294/028. **Poslední revize SPC:** 10/2009. Výdej přípravku Emselex je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění Souhrnu údajů o přípravku.** Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu.

CZ-EMSE-005

Multicentrická randomizovaná studie publikovaná v The Journal of Urology v září 2021 přinesla 5leté výsledky termální léčby vodní párou.[10] Cílem této americké práce bylo ověřit bezpečnost a účinnost metody léčby systémem Rezúm a určit míru jejího efektu na symptomy provázející BHP. Výsledky ukázaly zvýšení maximálního průtoku moči o 44 %, pokles hodnoty Mezinárodního skóre prostatických symptomů (IPSS) o 48 %, zlepšení kvality života dle IPSS (IPSS-QoL) o 45 % a pokles indexu dopadu BHP na pacienta (BPHII) o 48 %. Studie Rezúm II doložila, že miniinvazivní chirurgická léčba BHP přináší dobré funkční výsledky s minimálním dopadem na sexuální funkce. Výše popsané nežádoucí účinky se objevily celkem u 49,2 % pacientů a zpravidla ustoupily do 8 týdnů po zákroku. Reoperace byla nutná ve 4,4 % případů. 83 % reoperací bylo provedeno během 2 let po prvním výkonu a žádná neproběhla po 3. roce sledování. Medikamentózní léčbu potřebovalo během sledování 11,1 % pacientů.

Miniinvazivní operace BHP technologií Rezúm je vhodná u pacientů, kteří si nepřejí užívat medikamentózní léčbu, mají obavu o zachování sexuálních funkcí, nechtějí řešit BHP klasickými chirurgickými metodami nebo nemohou podstoupit celkovou anestezii.

Technologie Rezúm – od myšlenky přes experimentální a klinické studie po každodenní klinickou praxi

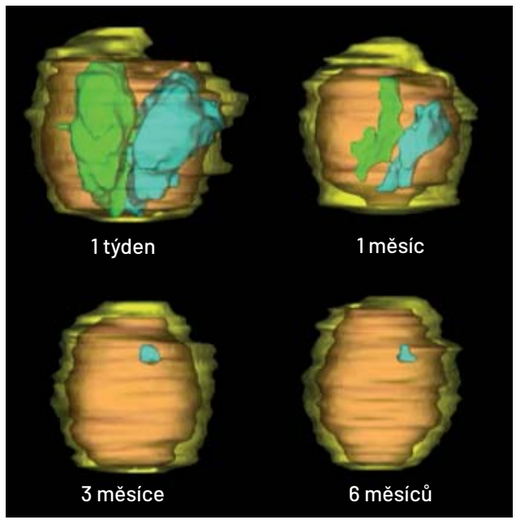
Prof. MUDr. Dalibor Pacík, CSc. (Urologická ambulance, Brno)

Trvalo 20 let, než metoda Rezúm zaujala pevné místo mezi ostatními modalitami léčby BPH zahrnujícími medikamentózní léčbu a konvenční operační postupy, jako je transuretrální resekce prostaty, laserová ablace, radiofrekvenční ablace a mikrovlnná ablace. Jde o miniinvazivní metodu s délkou ošetření do 1 minuty a celkovým trváním zákroku 5–7 min, která je použitelná i u hyperplazie středních laloků, nevyžaduje anestezii a je provázena minimální bolestivostí a rychlou úlevou.

Prvotní nápad o využití horké páry v léčbě BHP pochází od MUDr. Michaela Honeyho. Hlavním záměrem bylo šíření tepelné energie konvektivním způsobem. Kondenzace 0,5 ml aplikované horké páry vede k uvolnění tepelné energie s teplotou nepřevyšující 70 °C, k denaturaci buněčných membrán a k apoptóze buněk, která zůstává omezena na žádoucí zónu prostaty. Na rozdíl od metod využívajících konduktivní vedení energie zde nedochází k nežádoucím jevům v podobě karbonizace a jizvení tkáně v důsledku teplot převyšujících 100 °C. Koagulační apoptóza buněk nastává během 9 s.

Pilotní studie s využitím magnetické rezonance ukázala postupně zmenšování termicky navozené léze, se kterou se organismus vypořádal svými vlastními reparačními mechanismy a enzymatickými pochody, s výsledným zmenšením prostaty zhruba o 40 % (obr. 3).[11]

Obr. 3. Vývoj termické léze a objemu prostaty u pacienta s BHP po zákroku technologií Rezúm na magnetické rezonanci.[11]



U zrodu této úspěšné metody stálo i brněnské pracoviště. Bylo jedním z center pilotní studie, která hodnotila technologii Rezúm. Jednalo se prospektivní studii s jediným ramenem zahrnující 65 pacientů starších 45 let s IPSS ≥13 a průtokem moči £15 ml/s včetně 18 českých nemocných. Hodnocení probíhalo v letech 2012 a 2013 a jeho výsledky byly potvrzeny v dalších klinických studiích. V této pilotní práci došlo ke zlepšení průtoku moči, snížení symptomatického skóre IPSS a zlepšení kvality života již za 3 měsíce po zákroku. Toto zlepšení přetrvávalo po celé 4 roky sledování.

Metoda Rezúm byla v ČR představena na podzim 2019 na kongresu ČUS. Výkony probíhají na brněnském pracovišti od prosince 2019. První výsledky souboru prvních 76 pacientů sledovaných 3 měsíce byly publikovány v časopise Urology Journal v roce 2021.[12] Článek popisující výsledky získané u rozšířeného souboru čítajícího 177 pacientů včetně 136 mužů sledovaných nejméně 1 rok byl přijat k publikaci v časopise Česká urologie. Medián věku pacientů z tohoto rozšířeného souboru je 67 let a medián objemu prostaty před zákrokem 52 ml. 94 % pacientů podstoupilo zákrok v lokální anestezii + analgosedaci a většina z nich byla propuštěna z nemocnice do 24 hodin. Jejich IPSS skóre se před zákrokem pohybovalo v rozmezí 8–30 (medián 21) a IPSS QoL 1–6 (medián 4). Již za 3 měsíce po operaci došlo k významnému poklesu IPSS, IPSS QoL i skóre dotazníku OABv8, které přetrvávalo i po 1 roce sledování. Zlepšení bylo pozorováno i z hlediska průtoku moči a postmikčního rezidua, které časově korelovalo se zmírněním příznaků. Podobné výsledky byly získány i u celkového objemu prostaty a hodnoty prostatického specifického antigenu (PSA).

Nežádoucí účinky byl mírné až střední intenzity, přechodné a vymizely během 3–4 týdnů. Jednalo se především o asymptomatickou hematurii u 17 % operovaných, která si u 2,8 % vyžádala proplach katétru, uroinfekci u 7,9 % operovaných s febrilií a ambulantní antibiotickou léčbou u 1,2 %, urgenci u 6,8 % pacientů a akutní retenci moči u 5,5 % pacientů. U 1,7 % operovaných nedošlo k obnově močení a byla nutná totální resekce prostaty.

Důležité je také hodnocení ze strany pacienta za 3 měsíce po výkonu. Na otázky, zda zákrok splnil očekávání pacienta, zda považuje svoji investici za adekvátní a zda by doporučil zákrok svému příbuznému/známému, odpovědělo 96 % operovaných kladně.

Analýza nákladové efektivity provedená v USA ukázala nejlepší výsledky z méně invazivních metod léčby BHP právě u technologie Rezúm.[13]

Závěr

Lokální léčba BHP metodou Rezúm přináší nejen statisticky, ale i klinicky významné zlepšení proudu moči, IPSS a kvality života přetrvávající až 5 let. Navíc zachovává sexuální funkce a je provázena jen mírnými a přechodnými nežádoucími účinky. Jde o atraktivní metodu pro široké spektrum pacientů se symptomatickou BHP včetně mužů s hyperplazií středního laloku/centrální zóny.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Literatura

1. Siddiqui, H., Nederbragt, A. J., Lagesen, K. et al. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. BMC Microbiol. 2011 Nov 2; 11: 244.
2. Hilt, E. E., McKinley, K., Pearce, M. M. et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. J Clin Microbiol. 2014 Mar; 52(3): 871-876.
3. Wu, P., Zhang, G., Zhao, J. et al. Profiling the Urinary Microbiota in Male Patients With Bladder Cancer in China. Front Cell Infect Microbiol. 2018 May 31; 8: 167.
4. Pearce, M. M., Hilt, E. E., Rosenfeld, A. B. et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. mBio. 2014 Jul 8; 5(4): e01283-14.
5. Abbasian, B., Shair, A., O'Gorman, D. B. et al. Potential Role of Extracellular ATP Released by Bacteria in Bladder Infection and Contractility. mSphere. 2019 Sep 4; 4(5): e00439-19.
6. Bajic, P., Van Kuiken, M. E., Burge, B. K. et al. Male Bladder Microbiome Relates to Lower Urinary Tract Symptoms. Eur Urol Focus. 2020 Mar 15; 6(2): 376-382.
7. Shoskes, D. A., Altemus, J., Polackwich, A. S. et al. The Urinary Microbiome Differs Significantly Between Patients With Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and Controls as Well as Between Patients With Different Clinical Phenotypes. Urology. 2016 Jun; 92: 26-32.
8. Siddiqui, H., Lagesen, K., Nederbragt, A. J. et al. Alterations of microbiota in urine from women with interstitial cystitis. BMC Microbiol. 2012 Sep 13; 12: 205.
9. Whiteside, S. A., Razvi, H., Dave, S. et alP. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. Nat Rev Urol. 2015 Feb; 12(2): 81-90.
10. McVary, K. T., Gittelman, M. C., Goldberg, K. A. et al. Final 5-Year Outcomes of the Multicenter Randomized Sham-Controlled Trial of a Water Vapor Thermal Therapy for Treatment of Moderate to Severe Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol. 2021 Sep; 206(3): 715-724.
11. Mynders, L. A., Hanson, D., Robb, R. A. et al. Rezūm System Water Vapor Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia: Validation of Convective Thermal Energy Transfer and Characterization With Magnetic Resonance Imaging and 3-Dimensional Renderings. Urology. 2015 Jul; 86(1): 122-127.
12. Wasserbauer, R., Pacik, D., Varga, G. et al. Short-term Outcomes of Water Vapor Therapy (Rezūm) for BPH/LUTS in the First Czech Cohort. Urol J. 2021 Sep 20.
13. Ulchaker, J. C., Martinson, M. S. Cost-effectiveness analysis of six therapies for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Clinicoecon Outcomes Res. 2017 Dec 29; 10: 29-43.

Přednášející a diskutující v bloku Funkční urologie a infekce (zleva): MUDr. V. Šámal, prof. D. Pacík, prof. R. Zachoval, MUDr. J. Hrbáček, MUDr. M. Matoušková a prof. J. Krhut

67 ONKOUROLOGIE III

V sekci Onkourologie III byly přijaté postery prezentovány samotnými autory v podobě zvukových nahrávek nebo práce komentoval panel expertů ve složení: prof. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D., (Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové), prim. MUDr. Michaela Matoušková (Urocentrum Praha a Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha), prim. MUDr. Petr Klézl, MBA, (Urologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha), MUDr. Barbora Žemličková (Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha), MUDr. Vladimír Študent ml., Ph.D., FEBU, (Urologická klinika LF UP a FN Olomouc). Shrnujeme design a výsledky prací z různých urologických pracovišť v ČR a doplňujeme je o případnou krátkou diskusi z řad panelistů.

Vyšetření cirkulujících nádorových buněk u pacientů podstupujících operační výkon v důsledku urologických malignit

MUDr. Petr Klézl[1]
Ing. Eliška Pospíšilová[2]
MUDr. Jindřich Šonský[1], *FEBU,*
MUDr. Alexandra Gregušová[1]
Mgr. Katarína Kološtová, Ph.D.[2]
prof. MUDr. Vladimír Bobek, Ph.D.[2,3]
doc. MUDr. Robert Grill, Ph.D., MHA[1]

[1]*Urologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha*
[2]*Laboratoř personalizované medicíny, Radioterapeutická a Onkologická klinika 3. LF UK a FN KV*
[3]*III. Chirurgická klinika 1. LF UK a FN Motol*

Za autorský kolektiv FN Královské Vinohrady a FN Motol představil prim. MUDr. Klézl práci zaměřenou na sledování nádorové dynamiky pomocí tekuté biopsie (liquid biopsy, LB) u 412 pacientů, kteří podstoupili chirurgický výkon pro nádor ledviny, močového měchýře nebo varlat v období 2017–2021. LB zahrnuje kromě vyšetření volné cirkulující DNA také detekci cirkulujících nádorových buněk (CTC), které jsou přímým zrcadlením účinků léčby. Pacientům byla odebrána periferní krev před operací a dále 4 dny, 6 týdnů a 6–12 měsíců po operaci z důvodu sledování dynamiky změn CTC hodnocené na základě cytomorfologických, molekulárních analýz a genové exprese. Celkem bylo vyhodnoceno 1030 vzorků krve. Podíl vzorků s pozitivní nálezem CTC činil 86 % u nádoru ledviny, 85 % u nádoru varlat a 95 % u karcinomu močového měchýře. Analýza genové exprese identifikovala zvýšenou genovou expresi ve skupině CTC v porovnání s frakcí bílých krvinek pro geny KRT18, VIM. Tyto geny je možné použít pro identifikaci CTC v dalších analýzách. Za nejzajímavější z terapeutického pohledu považují autoři změněnou expresi VEGF a PD-L1 u některých pacientů s karcinomem ledviny, kterou je možné využít k indikaci anti-VEGF a anti-PD-L1 léčby.

Peroperační sonografie v diagnostice cystického tumoru ledviny – kazuistika

MUDr. Vít Paldus[1]
MUDr. Vladimír Šámal, Ph.D.[1,2]
MUDr. Jan Mečl[1]

[1]*Urologické oddělení Krajské nemocnice Liberec,*
[2]*Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové*

Diagnostika a následný terapeutický management cystických renálních lézí vychází z klasifikace dle Bosniaka na podkladě CT vyšetření. Přístup k cystám stádia IIF a III dle Bosniaka je pro kliniky v některých případech stále problematický a jejich řešení zůstává výzvou. V případě nejasného CT nálezu lze doplnit vyšetření MRI nebo kontrastní sonografií. Při absenci těchto metod lze v některých případech použít ke zpřesnění diagnostiky peroperační sonografii s využitím vysokofrekvenční lineární sondy, jak tomu bylo i v případě 47letého symptomatického pacienta s anamnézou bolestí beder vlevo, hmatnou rezistencí v podžebří, který byl primárně indikován k laparoskopické marsupializaci objemné cysty levé ledviny. CT nález ukázal lehce zesílené stěny cysty, klasifikované jako Bosniak IIF. Kontrolní sonografie před výkonem poukázala na podezření na solidní složku, a proto došlo ke změně operačního přístupu. Při absenci laparoskopické sonografické sondy přistoupil operatér k provedení otevřené revize s peroperačním užitím normální UZ sondy, která potvrdila nález cystického tumoru. Po zajištění renální arterie byla provedena enkapsulace široce přisedlého cystického tumoru o průměru 15 cm bez nutnosti ischemie a uzavření renální arterie. Samotný výkon a pooperační stav proběhl bez komplikací. Histologické vyšetření prokázalo ve stěně cysty solidní složku papilárního renálního karcinomu typu 1, pT2bN0M0.

Bamlanivimab v prevenci symptomatického průběhu SARS-CoV-2 u pacientů s imunochemoterapií uroonkologických malignit

MUDr. Michaela Matoušková[1,2]
doc. MUDr. Tomáš Buchler, Ph.D.[2]
Ing. Jaroslava Skálová[2]

[1]Urocentrum Praha,
[2]Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice Praha

MUDr. Matoušková v úvodu uvedla, že při léčbě uroonkologických malignit došlo v uplynulých letech k nebývalému posunu, kdy jsou v rámci běžné klinické praxe i klinických protokolů stále více využívány léčebné režimy, jejichž součástí je imunoterapie. Změněná reakce na imunitní podněty u SARS-CoV-2 pozitivních pacientů na onkologické léčbě, zejména imunoterapii, vedla k obtížnému rozhodování, zda u takových pacientů pokračovat v léčbě základního onemocnění, nebo přistoupit k vakcinaci. Především před zahájením léčby stál lékař před obtížným rozhodováním o prioritách léčby a nebezpečí z prodlení při jejím odkládání.
Autorka sdílela zkušenosti s léčbou tří SARS-CoV-2 pozitivních nemocných s RCC nebo zhoubným nádorem prostaty léčených imunoterapií, kterým byla z důvodu prevence závažného průběhu onemocnění podána monoklonální protilátka bamlanivimab. Bamlanivimab byl podáván ambulantně pacientům s mírným průběhem, s vysokým rizikem progrese do závažné formy onemocnění COVID-19 v intravenózní infúzi. Všichni nemocní tolerovali léčbu bez obtíží, nedošlo u nich k rozvoji závažné formy infekce a další cyklus léčby základního onemocnění nemusel být významně odložen. Závěrem MUDr. Matoušková shrnula, že největší benefit přináší léčba monoklonálními protilátkami u SARS-CoV-2 pozitivních pacientů v případě, že je zahájená co nejdříve po průkazu pozitivity při minimální symptomatologii onemocnění. V souvislosti se současnou další vlnou epidemie COVID-19 narůstá i význam tohoto sdělení.

Dynamická biopsie sentinelové uzliny a její role v invazivním stagingu u cN0 karcinomu penisu. Zkušenosti jednoho pracoviště za 10 let.

MUDr. Ivan Trávníček, Ph.D.[1]
MUDr. Matúš Mlynarčík[1]
prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.[2]
MUDr. Alexander Malán[2]
doc. MUDr. Květoslava Michalová, Ph.D.[3]
doc. MUDr. Denisa Kacerovská, Ph.D.[3]
prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D.[1]

[1]Urologická klinika,
[2]Klinika zobrazovacích metod
[3]Šiklův ústav patologie FN Plzeň a LF UK v Plzni

Předsedající sekce, prof. Broďák, v úvodu zmínil, že invazivní staging lymfatických uzlin u karcinomu penisu je indikován u středně a vysoce rizikových nádorů (T1 G2 a vyšší). Mezi používané metody patří dynamická biopsie sentinelové uzliny (DSNB) se značením uzlin radiokoloidem nebo speciálními barvivy, modifikovaná inguinální lymfadenektomie (MILND) a video-endoskopická/roboticky asistovaná inguinální lymfadenektomie (VEILND/RAILND). Cílem práce plzeňských autorů bylo zhodnocení metody DSNB za dobu více než 10 let používání na jejich pracovišti (viz tab. 1).
K invazivnímu stagingu lymfatických uzlin bylo indikováno celkem 62 pacientů, z nichž u 50 byla zvolena metoda DSNB, pomocí níž bylo zacíleno 92 tříselných oblastí u stadia cN0. Dobře scintigraficky označeno bylo 68 z 92 všech tříselných oblastí (73,9 %), ve 2 případech byla správně nalezena metastáza karcinomu a výkon byl rozšířen o radikální lymfadenektomii (2,9 %). Ve 2 případech však bylo vyšetření falešně negativní s rozvojem metastatického postižení třísla po předchozí negativní DSNB (2,9 %; viz tab. 1).
Autoři závěrem shrnuli, že DSNB má ve sledovaném souboru nízkou senzitivitu, navíc ve více než ¼ případů nebylo možné metodu použít pro neoznačení uzliny. V invazivním stagingu u karcinomu penisu bude na pracovišti preferována MILND a dále rozvíjena miniinvazivní video-endoskopická nebo roboticky asistovaná lymfadenektomie (VEILND/RAILND).

Četnost benigních tumorů po resekcích ledvin a spojitost mezi nálezem maligního tumoru a předoperačními klinickými parametry

MUDr. Veronika Lounová
MUDr. Vladimír Študent ml., Ph.D., FEBU
MUDr. Dana Purová
prof. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Urologická klinika FN Olomouc a LF UP Olomouc

Cílem retrospektivní studie autorského kolektivu z FN Olomouc bylo analyzovat počet benigních nálezů po resekci ledviny dle definitivní histologie a vyhodnotit, zda existuje korelace mezi nálezem maligního tumoru a dalšími parametry, jako je věk, pohlaví, velikost tumoru či kategorie RENAL nefrometrické skóre. Hodnocený soubor tvořilo 555 pacientů, kteří podstoupili otevřenou nebo roboticky-asistovanou resekci ledviny pro tumor ledviny v období 2013–2020. V 83 % byl prokázán maligní renální karcinom, v 17 % se jednalo o benigní nález (histologicky převažoval onkocytom). Univariantní analýza ukázala, že mužské pohlaví, velikost tumoru nad 20 mm a střední nebo vysoká komplexita dle RENAL nefrometrického skóre jsou statisticky významnými prediktory nálezu maligního tumoru. V rámci diskuse zaznělo, že závěry studie jsou v souladu se současným trendem, kdy u malých tumorů je možné zvolit aktivní sledování (u starších nemocných či náhodných nálezů na CT) před agresivním chirurgickým řešením.

Tab. 1 Invazivní staging lymfatických uzlin u stadia cN0 karcinomu penisu DSNB

pacienti s karcinomem penisu	celkem	112	100,0 %
	indikováni k invazivnímu stagingu LU	62	55,4 %
	použita DSNB	50	44,6 %
třísla cílena DSNB	celkem	92	100,0 %
	třísla neoznačena	24	26,1 %
	nalezena metastáza	2	2,2 %
	falešně negativní	2	2,2 %

Má remanentní tumor v časné re-resekci vysoce rizikového uroteliálního karcinomu močového měchýře vliv na prognózu pacienta?

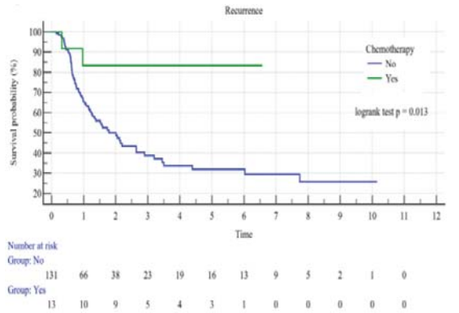
MUDr. Barbora Žemličková
MUDr. Antonín Brisuda, Ph.D.
MUDr. Jakub Horňák
MUDr. Richard Ondrejček
MUDr. Pavel Dušek, Ph.D.
doc. MUDr. Štěpán Veselý, Ph.D.
prof. MUDr. Marek Babjuk, Ph.D.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

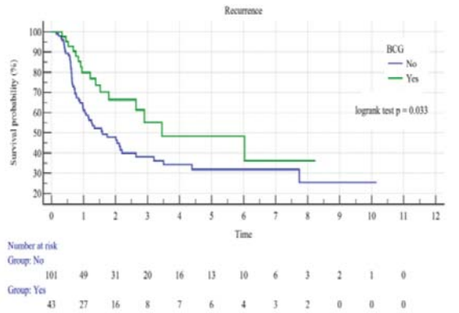
Uroteliální karcinom močového měchýře infiltrující submukózu představuje nádor s vysokým rizikem progrese do invazivního onemocnění, u něhož má histologický nález v časné re-resekci prognostický význam. MUDr. Žemličková zastupující autorský kolektiv z FN Motol prezentovala výsledky retrospektivní analýzy dat u 146 pacientů s primárním záchytem nádoru močového měchýře bez invaze detruzoru (NMIBC), kteří na pracovišti ve FN Motol podstoupili transuretrální resekci močového měchýře (TURBT) a časný reTURBT v letech 2010–2021.

Recidiva, resp. progrese byla zaznamenána u 72 (49,3 %), resp. 12 (8,2 %) pacientů. Cystektomii podstoupilo celkem 21 (14,4 %) pacientů, z toho 9 (42,8 %) pro progresi do invazivního onemocnění, 1 (4,8 %) pro nález invazivního tumoru v reTURBT a 11 (52,4 %) pro recidivující NMIBC přes intravezikální terapii. Medián přežití bez recidivy (Recurrence free survival, RFS) byl 2,15 roku. Přežití bez progrese (Progression free survival, PFS) bylo ve sledovaném souboru v 1 roce 93,5 % a ve 3 letech 88,4 %. Dle očekávání korelovalo mužské pohlaví (p = 0,053), podání intravezikální chemoterapie (p = 0,013) a BCG terapie (p = 0,033) s delším přežitím bez recidivy (obr. 1). Naopak negativním prognostickým faktorem PFS byl remanentní nádor při reTURBT, přítomnost CIS při reTURBT (univariační analýza, p = 0,007) a nález nádoru pT1, pT2 či CIS v reTURBT (multivariační analýza; p < 0,0008; obr. 2).
Hlavní závěry retrospektivní analýzy souboru nemocných s NMIBC vysokého a velmi vysokého rizika jsou: 1) nález T0 v časné reTURBT významně koreluje s prognózou pacienta. 2) Jakýkoliv remanentní nádor v časné reTURBT je nezávislým prediktorem přežívání bez recidivy a bez cystektomie. 3) Jakýkoliv remanentní nádor v reTURBT mimo nádory. Ta koreluje s délkou přežívání bez progrese.

Obr. 1 Vliv chemoterapie a intravesikální BCG terapie na přežití bez recidivy (RFS)

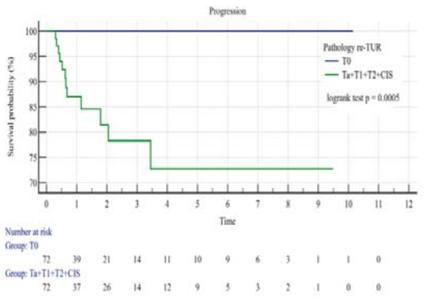


Medián do události:	1leté RFS:	3leté RFS:
Ne 1.79 (1.25–2.9)	Ne 65.3 %	Ne 38.8 %
Ano –	Ano 83.3 %	Ano 83.3 %

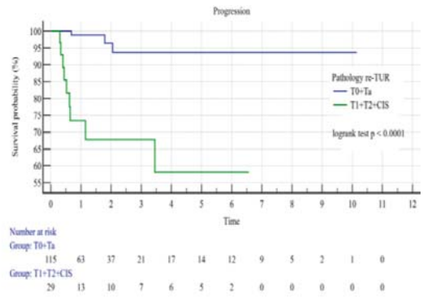


Medián do události:	1leté RFS:	3leté RFS:
Ne 1.59 (1.04–2.64)	Ne 61.1 %	Ne 38.0 %
Ano 3.45 (1.79–6.03)	Ano 79.9 %	Ano 55.1 %

Obr. 2 Vliv reTURBT na přežití bez progrese (PFS)



Medián do události:	1leté PFS:	3leté PFS:
T0 10.15 (10.15–10.15)	T0 100.0 %	T0 100.0 %
Ta+T1+T2+CIS 7.31 (6.16–8.46)	Ta+T1+T2+CIS 87.0 %	Ta+T1+T2+CIS 78.3 %



Medián do události	1leté PFS:	3leté PFS:
T0+Ta 9.62 (9.02–10.22)	T0+Ta 98.8 %	T0+Ta 93.7 %
T1+T2+CIS 4.34 (3.17–5.52)	T1+T2+CIS 73.5 %	T1+T2+CIS 67.8 %

Přesnost operatérova odhadu finální histologie při transuretrální resekci tumoru močového měchýře (TURBT)

MUDr. Jakub Horňák
MUDr. Antonín Brisuda, Ph.D.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Autor posteru se zabýval velmi zajímavým tématem odhadu histologické povahy nádoru během provádění TURBT. Včasně zjištěné podezření na MIBC může operatérovi usnadnit rozhodnutí ukončit operaci a pacienta směřovat k následné radikální cystektomii namísto pokračování v resekčním výkonu. Dalším příkladem jsou pacienti s „odhadnutým" low risk tumorem, kteří jsou indikováni k pooperační jednorázové instilaci cytostatika na rozdíl od těch s více rizikovými tumory. Nakolik je odhad finální histologie v průběhu operace přesný na pracovišti FN Motol? Parametry související s operací (80 výkonů TURBT), které celkem 13 operatérů zaznamenávalo do protokolu, byly porovnány s výsledky definitivní histologie. Ke správnému odhadu stagingu i gradingu nádoru došlo v 62,5 % případů, samotný grading, resp. staging byl správně posouzen v 19 %, resp. 7 %. Ani jeden ze sledovaných parametrů nebyl posouzen správně v 11,5 % případů. Autor uzavřel sdělení s tím, že některá stadia onemocnění je velice obtížné určit (pT0 a pT1), stejně tak se nelze spoléhat na znalost předchozí histologie. Významný vliv na provedení výkonu roli hraje i zkušenost operatéra. Zejména u méně zkušených lékařů se přimlouvá pro přítomnost zkušeného endoskopisty při výkonu.

Imunitně navozená kolitida u pacienta s metastatickým renálním karcinomem (mRCC)

MUDr. Michaela Matoušková[1,2]
doc. MUDr. Tomáš Buchler, Ph.D.[2]
Ing. Jaroslava Skálová[2]

[1]Urocentrum, Praha,
[2]Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Imunoterapie přestavuje vysoce inovativní léčbu nádorových onemocnění, mnohdy dříve jen málo ovlivnitelných farmakologicky. Léčbu však mnohdy provázejí nežádoucí účinky různého stupně toxicity až stavy připomínající autoimunitní onemocnění – tzv. imunitně podmíněné vedlejší účinky (immune related adverse events – irAEs), které na kazuistice pacienta s průjmem indukovaným ipilimumabem prezentovala MUDr. Matoušková. U 54letého muže s mRCC po radioterapii kostní léze v oblasti malé pánve se po druhém cyklu imunoterapie ipilimumabem + nivolumabem rozvinula významná GIT toxicita s krvavými průjmy (8–10 stolic denně). Byl nasazen loperamid 2 mg po 4 hodinách a prednison v dávce 80 mg (1 mg/kg hmotnosti). Kolonoskopie potvrdila nález těžké kolitidy. Zatímco vysazení ipilimumabu vedlo k úpravě stavu, snížení dávky kortikoidů mělo za následek zhoršení klinických příznaků. PET/CT scan potvrdil kromě kolitidy prakticky kompletní remisi. Pro nedostatečnou účinnost kortikoidů byla zahájena léčba infliximabem v dávce 5 mg/kg hmotnosti spolu s parenterální výživou. Podání monoklonální protilátky typu IgG1 proti tumor nekrotizujícímu faktoru α v D0, D14 a D42 vedlo již po druhé aplikaci ke zlepšení klinického stavu s možným pozvolným vysazováním kortikoidů. Aplikace ipilimumabu však již dále nebyla možná, po jeho nasazení se kolitida znovu zhoršila a pro progresi bylo přistoupeno k totální kolektomii.
MUDr. Matoušková závěrem zdůraznila, že vzhledem k vysoké četnosti irAEs s možným rizikem rozvoje život ohrožujících komplikací je nezbytná edukace pacienta, rodiny, ale i spolupracujících lékařů. Průjem indukovaný ipilimumabem je druhou nejčastější autoimunitně podmíněnou vedlejší příhodou, závažný průběh bývá u 5–8 % léčených.

Anatomická komplexita renálních tumorů dle RENAL a jejich vztah k peroperačním výsledkům u roboticky asistované resekce ledvin

MUDr. Vladimír Študent ml., Ph.D., FEBU[1]
MUDr. Dana Purová[2]
MUDr. Veronika Lounová[1]
prof. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.[1]

[1]Urologická klinika LF UP a FN Olomouc,
[2]Lékařská fakulta LF UP Olomouc

Cílem práce olomouckého kolektivu, kterou komentoval MUDr. Vladimír Študent ml., bylo zhodnotit vliv roboticky asistované parciální nefrektomie (RAPN) ve vztahu k tumorům s malou a střední až velkou komplexitou dle RENAL nefrometrického skóre. Ve skupině pacientů podstupujících RAPN bylo 173 pacientů s tumory označenými jako málo komplexní dle RENAL (4–6 bodů; skupina A) a 150 pacientů s lézemi označenými jako středně až vysoce komplexní (7–12 bodů, skupina B). Výsledky ukázaly, že u tumorů s nízkým RENAL skóre (skupina A) se častěji vyskytovaly benigní léze, pokud se jednalo o maligní léze, byly v této skupině častěji zjištěny pozitivní chirurgické okraje s méně častou nutností provedení ischemie ledviny během resekce. Ve sledovaném souboru nebyly zjištěny významné rozdíly v perioperačních výsledcích RAPN u málo komplexních vs. středně a vysoce komplexních tumorů ledvin dle RENAL. Málo komplexní tumory lze operovat bezpečně bez nutnosti ischemie ledviny. V diskusi prof. Broďák podpořil význam RENAL skóre a dodal, že současným trendem je preferovat parciální resekce před rozsáhlými výkony, jak z funkčních, tak i kardiovaskulárních důvodů. Na dotaz, kdo provádí vyhodnocení RENAL skóre, MUDr. Študent odpověděl, že ho provádí urolog. Dodal, že na pracovišti provedli šetření, kdy skóre nezávisle vyhodnocoval tým sestávající se z urologa, radiologa a mediků s velmi dobrou korelací, tedy vyhodnocení skóre nepovažuje za obtížné.

Vliv jodové kontrastní látky na výsledek cytologie moči a dopad pro klinickou praxi

MUDr. Milan Král, Ph.D.[1]
MUDr. Daniela Kurfürstová[2]
MUDr. Hynek Skoták[1]
MUDr. Pavel Žemla[1]
MUDr. David Hradil[1]
MUDr. Pavel Kratochvíl[1]
MUDr. Vladimír Študent ml., Ph.D., FEBU[1]

[1]Urologická klinika LF UP a FN Olomouc,
[2]Ústav patologické anatomie LF UP a FN Olomouc

Kolektiv urologické kliniky z FN Olomouc se zaměřil na hodnocení a interpretaci cytologických výsledků v naivní moči a v moči po podání kontrastní látky. Cytologie moči patří mezi klíčové diagnostické metody k posouzení nádorů horních i dolních cest močových, a to i přes všeobecně známou intra a interindividuální variabilitu. V průběhu endoskopických vyšetření (zejména tumorů horních močových cest) je často nezbytné použít jodovou kontrastní látku. V rámci prospektivní, patologem zaslepené studie analyzující vzorky moči od 65 zdravých dobrovolníků a 24 pacientů s uroteliálním karcinomem, byly zjištěny signifikantní rozdíly ve výsledcích rozboru naivní moči a moči po podání kontrastní látky u zdravých dobrovolníků (51 % shodné vs. ve 49 % neshodné výsledky v obou vzorcích moči) oproti 79% shodě u pacientů s uroteliálním karcinomem. Další signifikantní změny se týkaly cytologických známek (buněčnost preparátu, přehlednost buněk, stupeň cytolýzy, barva cytoplasmy), které byly nejvíce patrné právě v kontrolní skupině. Výsledky studie potvrdily zásadní změny v cytologickém hodnocení naivní moči a moči po podání kontrastní látky do močových cest a potvrzují domněnku, že moč je po podání kontrastní látky častěji hodnocena jako cytologicky abnormální, suspektní z uroteliálního karcinomu, nebo naopak nediagnostická. Autoři doporučují vyvarovat se před odběrem moči na cytologii podání kontrastní látky do močového systému a odebrat vzorek moči na cytologické hodnocení separátně.

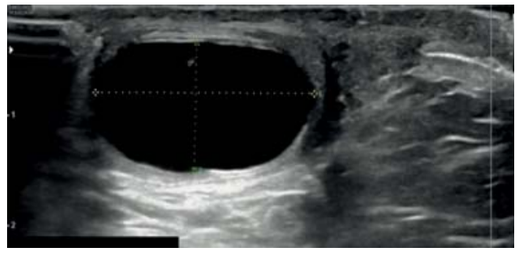
Synchronní oboustranný tumor varlete u kojence

MUDr. Jan Šarapatka, Ph.D.
MUDr. Marika Nesvadbová
doc. MUDr. Oldřich Šmakal, Ph.D.

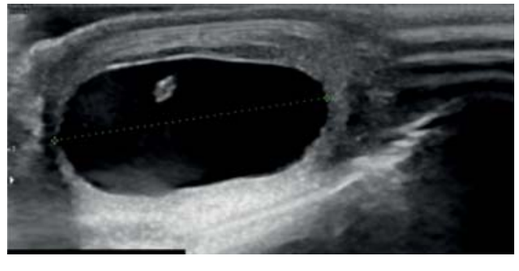
Urologická klinika LF UP a FN v Olomouci

Zajímavou kazuisitiku prezentoval poster olomouckých autorů. Dvouměsíční chlapec byl vyšetřen pro nebolestivé zvětšení levého hemiscrota, palpačně větší a tužší oproti pravému. UZ vyšetření odhalilo cystický útvar ve varleti, jehož tkáň byla utlačena do srpku na periferii (obr. 1). Hladina AFP odpovídala věku a pravé varle bylo bez UZ patologie. Během sledování došlo k nárůstu stejného cystického útvaru v pravém varleti (obr. 2), Hladina AFP postupně klesala a byla v hladině odpovídající věku. V 6 měsících věku dítěte byla provedena revize varlat z třísla s perioperační histologií. Po ověření benigního charakteru léze byly oboustranně enukleovány cystické útvary varlat. Definitivní histologie potvrdila nález prepubertálního teratomu. Tři měsíce po výkonu byla na UZ patrná oboustranně tkáň varlete vel. 8 x 5 mm bez patrného cystického útvaru (obr. 3). Lze shrnout, že testikulární tumor u dětí v prepubertálním věku je vzácným nálezem. Diagnostika je stanovena na základě UZ vyšetření a stanovení hladiny onkomarkerů, především hodnoty AFP. Při oboustranném postižení varlete bývá častěji metachronní výskyt, synchronně se tumor varlete vyskytuje vzácněji. Při nálezu reziduální tkáně varlete na ultrazvuku a při potvrzení benigní povahy tumoru z perioperační histologie je léčebnou metodou volby varle šetřící výkon.

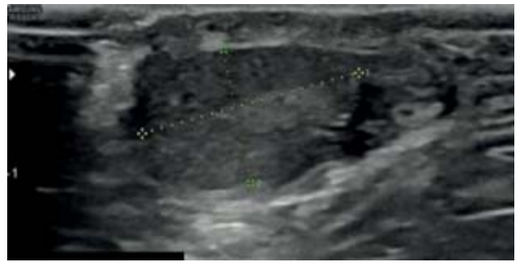
Obr. 1 UZ obraz prepubertálního teratomu levého varlete



Obr. 2 UZ obraz prepubertálního teratomu pravého varlete



Obr. 3 UZ obraz prepubertálního teratomu pravého varlete



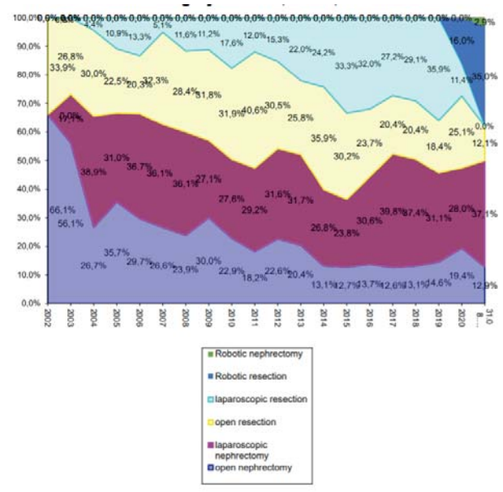
Spektrum operačních výkonů pro nádory ledvin

Prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D.
MUDr. Petr Stránský, Ph.D.
Bc. Blanka Drápelová
MUDr. Ivan Trávníček
Ph.D., MUDr. Hana Sedláčková
MUDr. Tomáš Pitra, Ph.D.
MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
prof. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D.

Kolektiv LF UK v Plzni a FN Plzeň

Autoři z plzeňského pracoviště představili zajímavé sdělení zaměřené na stratifikaci chirurgických výkonů pro nádory ledviny po zavedení robotické chirurgie v červnu v roce 2020 na jejich pracovišti. Jak nefrektomii, tak i resekci ledviny lze provést otevřeně, nebo miniinvazivně – laparoskopicky či roboticky. Zavedení robotické chirurgie skýtá potenciál nahradit část otevřených resekcí pro komplexní tumory ledvin miniinvazivní variantou.
Dostupná data ukázala, že v období leden 2019 – červen 2021 se zvýšil počet nefrektomií ze 45,6 % v roce 2019 na 52,9 % v roce 2021. Ve stejném období přibylo i nefrektomií laparoskopických na úkor otevřených. V mezidobí stoupla průměrná velikost tumoru z 50,4 na 54,0 mm a podíl miniinvazivních resekcí (laparoskopie či robotika) se zvýšil z 66,1 % na 74,2 %. Vývoj operačních výkonů v letech 2002–2021 ukazuje obr. 1.

Obr.1 Vývoj operačních výkonů v letech 2002–2021 pro nádory ledvin ve FN Plzeň



Závěrem lze konstatovat, že zavedení robotické chirurgie vedlo k signifikantnímu zvýšení počtu laparoskopických resekcí robotickou variantou. Současně stoupá i procento miniinvazivních resekcí ledvin. Prof. Broďák v diskusi dodal, že závěry sdělení potvrzují současný trend preferující parciální nefrekto-

mie a nástup minimálně invazivních technik. Zvyšující se trend velikosti tumoru může v budoucnu v souvislosti s pandemií COVID-19 ještě pokračovat vzhledem k záchytu pokročilejších forem onemocnění.

Depistáž Lynchova syndromu u pacientů s uroteliálním karcinomem horních cest močových

MUDr. Tomáš Pitra, Ph.D.[1]
K. Buchová[2]
MUDr. Kristýna Pivovarčíková, Ph.D.[2]
prof. MUDr. Milan Hora, Ph.D.[1]

[1]*Urologická klinika LF UK v Plzni a FN Plzeň,*
[2]*Šiklův ústav patologie LF UK v Plzni a FN Plzeň*

Lynchův syndrom (LS) je autosomálně dominantně dědičné onemocnění manifestující se většinou již v mladém/středním věku vznikem mnohočetných neoplázií v různých orgánech (nejčastěji v oblasti kolorektální či v endometriu), ale je spojován i s výskytem uroteliálního karcinomu (UC) horních cest močových (UUTUC), který je považován za třetí nejčastější typ nádoru u těchto pacientů. Jak co nejspolehlivěji vytipovat pacienty s UUTUC suspektní z diagnózy LS, kteří by měli podstoupit další genetické testování, k definitivnímu potvrzení diagnózy, se zabývala práce plzeňských autorů.
U 156 pacientů s UUTUC (UC ledvinné pánvičky nebo močovodu) bylo provedeno imunohistochemické barvení MMR (mismatch repair) proteinů. Ztráta exprese některého z MMR proteinů upozorňující na možnost genetické mutace některého z genů zodpovědných za LS byla prokázána u 11 z nich. Následné vyšetření periferní krve pro průkaz zárodečné mutace daného genu bylo provedeno u 6 pacientů. U 4 z nich byl potvrzen LS (2 pacienti stále čekají na potvrzení/vyloučení diagnózy). Autoři doporučují u každého pacienta s UUTUC, bez ohledu na věk a anamnézu, rutinní provádění imunohistochemického screeningu, který umožní spolehlivě vytipovat suspektní pacienty, kteří by měli podstoupit další genetická vyšetření. Důležité je si uvědomit, že UUTUC může být zcela první manifestací LS.

Benigní retroperitoneální zralý cystický teratom – vzácný nález u 67letého muže

MUDr. Lucie Vacková
MUDr. Otakar Mareš

Urologické oddělení Nemocnice Na Bulovce Praha

Neobvyklou kazuistiku vzácného nálezu zralého retroperitoneálního teratomu u 67letého muže, který byl odeslán praktickým lékařem k urologickému vyšetření po epizodě jednorázové nebolestivé makroskopické hematurie bez subjektivních obtíží, prezentoval kolektiv z FN Bulovka. Sonografické vyšetření odhalilo oboustranný nález cyst, navic extrarenálně se propagující cysty o průmětu 22 mm se suspektním hyperechogenním obsahem na dolním pólu levé ledviny. Vyšetření bylo doplněno o CT břicha s nálezem exofytické cysty se sytící se stěnou o velikosti 30 mm na předním labiu v dolní polovině levé ledviny (Bosniak IIF-III). Pacient byl indikován k laparoskopické resekci útvaru. Makroskopicky byl resekován kulovitý útvar s hladkým pouzdrem o průměru 25 mm z oblasti tukového pouzdra levé ledviny, po jehož rozstřihnutí byla patrná cysta s hladkým vnitřním povrchem vyplněná čirou serózní tekutinou. Histologicky se jednalo o benigní retroperitoneální zralý cystický teratom. Operační výkon i pooperační průběh nekomplikovaný, pacient propuštěn pátý pooperační den. Retroperitoneální teratomy jsou velmi vzácné, primárně extragonadální germinální tumory a představují 1–10 % všech primárních retroperitoneálních nádorů. Základem diagnostiky je CT, na jehož základě lze vyslovit podezření na malignitu. Typicky se teratom na CT jeví jako ohraničená léze obsahující tekutinu, tukovou tkáň a kalcifikaci. Základem léčby je radikální chirurgická resekce. Prognóza závisí na histologické povaze teratomu. Pacienti s úplnou resekcí benigního teratomu (jako v případě této kazuistiky) mají prognózu mimořádně příznivou.

Derivace moče při roboticky asistované radikální cystektomii

MUDr. Michal Balík
MUDr. Jiří Špaček
MUDr. Petr Hušek, Ph.D.
MUDr. Marie Hurtová
doc. MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.
prof. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.

Urologická klinika LF a FN Hradec Králové

Autoři z Hradce Králové se zabývali možnostmi derivace moče minimálně invazivním přístupem u radikální cystektomie. Přestože se jedná o náročný výkon, který klade vysoké nároky na celý operační tým, přináší své nesporné výhody. Nevýhodou je delší operační čas, absence úhrady robotického výkonu pojišťovnou a cena robotických nástrojů, které prozatím silně limitují robotický přístup pro širší využití. O variantě derivace moči rozhoduje mj. přání poučeného pacienta, prognóza onemocnění (zejm. rizikové faktory recidivy) a v neposlední době zkušenosti pracoviště. Autoři se na posteru podrobně věnují různým variantám derivace moči (ureterostomii, kterou využívají u pacientů se solitární ledvinou, Brickerově conduitu, který je nejčastěji používaným způsobem derivace moči při roboticky asistované radikální cystektomii na pracovišti autorů) a prezentují další varianty výkonů (ortotopické neoveziky, J neovezika, Hautmann – W neovezika).
Závěrem autoři konstatují, že dosud publikované výsledky ze špičkových center nepřinesly větší rozdíly ve sledovaných parametrech mezi robotickou a otevřenou variantou výkonu. Nutno však podotknout, že mnohdy byly porovnávány výsledky při extrakorporální tvorbě derivace (Bochner) nebo jejich kombinace. A právě intrakorporální tvorba derivace se zdá být klíčová pro zlepšení výsledků. Ve velkém očekávání jsou proto výsledky probíhajících studií.

Připravila MUDr. Helena Linhartová

astellas

VÁŠ PARTNER
V ONKOUROLOGII

Astellas Pharma s.r.o., Rohanské nábřeží 678/29, 186 00 Praha 8, Karlín. www.astellas.cz
Datum vyhotovení materiálu: 01/2022 | ONC_2022_0001_CZ

JEDNEJTE VČAS. PRODLUŽTE ŽIVOT.[1]

Erleada® ▽
apalutamid

PŘEDSTAVUJEME PŘÍPRAVEK ERLEADA® PRO VYSOCE RIZIKOVÉ PACIENTY S nmCRPC*

ERLEADA® HRAZENÁ TERAPIE PRO PACIENTY S NEMETASTATICKÝM CRPC[1]

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

JEDNODUCHÉ PODÁVÁNÍ JEDNOU DENNĚ[1]

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:** apalutamidum. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** K léčbě dospělých mužů s nemetastazujícím, kastračně 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 ≥ stupně 3 nebo netolerovatelný nežádoucí účinek, má být podávání přípravku spíše pozastaveno, než trvale vysazeno, do té doby než se příznaky nezlepší na ≤ stupeň 1 nebo na stupeň původní. Potom má být léčba obnovena ve stejné 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 jí 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 sledováni a léčeni. *Ischemická choroba srdeční a ischemické cerebrovaskulární poruchy:* U pacientů léčených apalutamidem se vyskytla ischemická choroba srdeční a ischemické cerebrovaskulární poruchy, včetně příhod vedoucích k úmrtí. Většina pacientů měla srdeční rizikové faktory/rizikové faktory cerebrovaskulární ischemické choroby. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky ischemické choroby srdeční a ischemické cerebrovaskulární poruchy. Standardní péčí má být optimalizována léčba 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 antikoagulancii. Pokud se přípravek Erleada podává současně s antikoagulanciem metabolizovaným prostřednictvím CYP2C9 (jako je warfarin nebo acenokumarol), je nutno provádět dodatečné sledování mezinárodního normalizovaného poměru. *Nedávné 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 signifikantním kardiovaskulárním onemocněním sledovat rizikové faktory, jako jsou hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie 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 anamnéze 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. Jestliže byla léčba započata, je nutné pacienty sledovat s ohledem na nežádoucí účinky a dávku snižte 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, kastračně 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 lékových 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 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 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. levothyroxin, 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 transportéru organického kationtu 2 (OCT2), transportéru organického aniontu 3 (OAT3) a extruzních transportérů léčiv a toxinů (multidrug and toxin extrusion - MATE) apalutamidem a jeho N desmethyl metabolitem. *Léčivé přípravky, které prodlužují interval QT:* Jelikož ADT může prodlužovat QT interval, je nutno současné podávání přípravku Erleada s léčivými přípravky, o nichž je známo, že interval QT prodlužují, 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:* Erleada je kontraindikována u žen, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. Pokud se Erleada podá těhotné ženě, může, na základě reprodukční studie na zvířatech a jejího mechanismu účinku, vyvolat poškození plodu a ztrátu těhotenství. Ohledně používání přípravku Erleada v těhotenství nejsou k dispozici žádné údaje. *Kojení:* Není známo, zda se apalutamid/metabolity vylučují do lidského mléka. Riziko pro kojence 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 hypotyreózu (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 podpůrná 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 potahovanými tabletami. Krabička na 28 dní se 112 potahovanými tabletami ve 4 kartonových pouzdrech po 28 potahovaných tabletách. Krabička na 30 dní se 120 potahovanými tabletami v 5 kartonových pouzdrech po 24 potahovaných tabletách. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/18/1342/001, EU/1/18/1342/002, EU/1/18/1342/003. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:*** 18/11/2021 **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 (MF5) a statisticky signifikantní prodloužení přežití s přípravkem ERLEADA® + ADT vs. ADT samotná u pacientů s vysoce rizikovým nemetastatickým CRPC.[1]

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

Reference: 1. ERLEADA® Souhrn údajů o přípravku 11/2021.

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

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Datum schválení: 7. 1. 2022

CP-286882