

KARCINOM PROSTATY

MUDr. Martin Lukeš

Urologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

1 Úvod a epidemiologie

Karcinom prostaty (KP) je v současné době považován za jeden z hlavních medicínských problémů v mužské populaci. V posledních letech došlo k významnému nárůstu incidence KP. V Evropě tvoří 11 % všech karcinomů u mužů, v EU umírá na KP 9 % ze všech pacientů, kteří na karcinom umírají. Je však třeba zmínit, že existují poměrně velké regionální odlišnosti.

V České republice zaujímal KP v roce 2003 12 % z celkového počtu hlášených novotvarů, čímž se zařadil na třetí místo po novotvarech tlustého střeva a plic (graf 1). Z celkové mortality na zhoubné novotvary zaujímal karcinom prostaty 9 % (graf 2). Incidence i mortalita mužské populace na toto onemocnění stoupá (graf 3, 4). Podle dat uvedených v Národním onkologickém registru z roku 2003 se incidence KP od roku 1970 do roku 2003 zvýšila ze 17,7/100000 obyvatel na 75/100000 obyvatel. Současně s incidencí má vzestupný trend i mortalita na tento novotvar. Od roku 1970 vystoupala tato mortalita ze 14/100000 na 29,3/100000 zemřelých obyvatel v roce 2003 (www.uzis.cz).

Pro KP je typický nárůst incidence s věkem, zatímco mortalita s věkem klesá. Pokles mortality ve vyšších věkových skupinách lze vysvětlit tím, že muži z těchto věkových skupin zemřou dříve na jiná přidružená onemocnění (především kardiovaskulárního systému). Diagnóza KP se posunuje k nižším věkovým skupinám.

2 Patologie a patofyziologie

2.1 Prostatická intraepiteliální neoplazie (PIN)

Jedná se o intraepiteliální neoplastické změny vývodů a acinů prostaty, které dělíme na PIN nízkého stupně a PIN vysokého stupně. Změny tohoto typu jsou obecně uznávány za předchůdce vlastního karcinomu prostaty. Předpokládá se, že tyto změny přicházejí přibližně o 10 let dříve než dojde k rozvoji vlastního karcinomu prostaty.

Incidence PIN se zvyšuje s věkem. Změny epitelu, které charakterizují PIN, jsou hormonálně dependentní. Nález PIN vysokého stupně v bioptickém vzorku je indikací pro další vyšetření.

2.2 Karcinom prostaty (KP)

Nejčastějším histologickým nálezem je adenokarcinom s různým stupněm diferenciací buněk. **Adenokarcinom** tvoří více než 95 % maligních nádorů prostaty. Adenokarcinom prostaty vzniká z epiteliálních buněk prostatických acinů (acinární karcinom) nebo vzácněji ve velkých periuretrálních prostatických vývodech (duktální karcinom). Mezi další vzácné varianty karcinomu prostaty patří např. mucinózní karcinom, malobuněčný karcinom, karcinom z prstěnitých buněk, adenoidně bazocelulární karcinom, sarkomatoidní karcinom či karcinom z přechodního epitelu. Zásadní význam pro stanovení diagnózy je **absence bazálních buněk, nález infiltrativního růstu a nádorové invaze**.

Nádor vzniká většinou multifokálně s výraznou predikcí pro periferní zónu, kde se vyskytuje přibližně 70-80 % všech karcinomů prostaty. Adenokarcinom patří mezi hormonálně dependentní nádory. Prostata je jedním z cílových orgánů androgenů. Volný testosteron (T) se dostává krví do prostaty a po vstupu do buňky se mění na účinnější dihydrotestosteron (DHT) pomocí enzymu 5 α -reduktázy. Prostata roste celý život a zvětšování objemu je závislé na androgenech. Nejvíce androgenních receptorů se nachází v epiteliálních buňkách prostaty. V epiteliálních buňkách prostatických žlázek se tvoří růstové faktory (např. EGF – epithelial growth factor, TGF-beta – transforming growth factor-beta, FbGF – fibroblast growth factor), jejichž sekrece ovlivňuje zejména androgeny a nepřímo tak působí na metabolismus, proliferaci a diferenciaci tkáně prostaty. Androgeny většinou působí stimulačně na sekreci růstových faktorů, což vysvětluje inhibiční účinek androgenní deprivace, která způsobuje urychlení apoptózy normálních a nádorových buněk prostaty citlivých na androgeny.

3 Klasifikace

Aby bylo možné hodnotit a porovnávat průběh onemocnění, výsledky léčby a stejně tak i prognózu pacientů, je nutný jednotný klasifikační systém. U adenokarcinomu prostaty se nejčastěji užívá pro určování stupně histologické diferenciací nádoru Gleasonovo skóre, a dále pak mezinárodní klasifikace TNM pro popis klinického stádia nádoru.

3.1 Grading karcinomu prostaty

Provádění gradingu karcinomu prostaty má zásadní význam z hlediska prognostického, neboť dobře diferencované karcinomy progredují pozvolna a málo diferencované karcinomy naopak rychle zakládají metastázy a prognóza je špatná. Je známo několik systémů pro grading KP, v současné době je nejčastěji aplikován **Gleasonův gradingový systém**. U tohoto systému se **hodnotí architektonické uspořádání nádorových ložisek** (obr. 1). Dle stupně diferenciace jsou nádory klasifikovány do pěti stupňů od G1 (dobře diferencovaný acinární karcinom) až po G5 (disociovaný karcinom). Vzhledem k tomu, že KP často obsahuje minimálně dva typy různě diferencovaných okrsků buněk, stupeň nejvíce zastoupeného typu se uvede jako první, druhý nejvíce zastoupený jako druhý. Součet těchto dvou stupňů se označuje jako **Gleasonovo skóre**. Relativně příznivé skóre je v rozpětí 2-4, rizikové 5-7, nepříznivé 8-10.

3.2 TNM klasifikace karcinomu prostaty

T Primární tumor

- Tx Primární tumor nelze hodnotit
- T0 Žádný důkaz primárního tumoru
- T1 Klinicky němý, nehmatný nebo pomocí vyšetření nezobrazitelný tumor
 - T1a Histologický nález tumoru v < 5 % resekované tkáně
 - T1b Histologický nález tumoru v > 5 % resekované tkáně
 - T1c Tumor zjištěný jehlovou biopsií (při zvýšeném PSA)
- T2 Tumor ohraničený na prostatu
 - T2a Tumor postihující polovinu jednoho laloku nebo méně
 - T2b Tumor postihující více než polovinu jednoho laloku, ale ne oba laloky
 - T2c Tumor postihující oba laloky
- T3 Tumor přesahující pouzdro prostaty
 - T3a Extrakapsulární šíření (jednostranné nebo oboustranné)
 - T3b Tumor prorůstá do jednoho nebo obou semenných váčků
- T4 Tumor je fixovaný nebo prorůstá do okolních struktur (kromě semenných váčků): hrdla močového měchýře, zevního svěrače, zdvihačů dna pánevního, rekta, pánevní stěny

N Regionální lymfatické uzliny

- NX Regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit
- N0 Metastázy v regionálních lymfatických uzlinách nejsou přítomny

N1 Přítomnost metastáz v regionálních lymfatických uzlinách

M Vzdálené metastázy

MX Přítomnost vzdálených metastáz nelze hodnotit

M0 Vzdálené metastázy nejsou přítomny

M1 Přítomnost vzdálených metastáz

M1a Metastázy mimo regionální mízní uzlinu/y

M1b Kostní metastázy

M1c Metastázy v jiných orgánech

4 Rizikové faktory

Faktory určující riziko rozvoje klinického karcinomu prostaty nejsou dobře známy, několik jich však bylo identifikováno.

Významným rizikovým faktorem je zřejmě **dědičnost**. Jestliže je nemocí postižený přímý příbuzný v 1. linii (bratr nebo otec), riziko se minimálně zdvojnásobí. Při onemocnění dvou nebo více přímých příbuzných vzrůstá riziko 5-11krát. Malá část mužů s KP (cca 9 %) má skutečně hereditární karcinom prostaty, definovaný jako postižení 3 nebo více příbuzných nebo alespoň 2 příbuzných, u nichž onemocnění propuklo před 55. rokem života.

Výskyt KP zjištěného při pitvě je v různých částech světa přibližně stejný. Toto zjištění je v rozporu s incidencí klinického KP, která je v různých geografických oblastech odlišná. Incidence je vysoká zejména v USA a v severní Evropě a nízká v jihovýchodní Asii. Pokud se však obyvatelstvo asijského původu přestěhuje do západní oblasti USA, riziko KP se zvýší a přiblíží se riziku postižení u Američanů.

Tyto nálezy potvrzují domněnku, že riziko progresu z tzv. latentního ke klinickému KP je ovlivněno **exogenními faktory**. Povaha těchto faktorů není doposud jasná, na zvýšeném riziku KP se však může podílet vysoký obsah živočišného tuku ve stravě. Dalším možným faktorem je nízký příjem vitamínu E, selenu, lignanů a izoflavonoidů či vitamínu D.

5 Klinický obraz

V počátku onemocnění je pacient zcela **asymptomatický**, nezdědka se onemocnění projeví až vzdálenými metastázemi. I lokální či lokoregionální příznaky jsou známkou pokročilého onemocnění.

Lokoregionální příznaky:

- mikční příznaky (jímací i vypuzovací)

- hematurie (makro i mikroskopická), hemosperma
- erektilní dysfunkce, priapismus

Celkové příznaky:

- algický syndrom při metastázách do skeletu
- anémie při myelosupresi při metastázách do skeletu
- únava, nechutenství, úbytek hmotnosti, febrility, kachexie
- diseminovaná intravaskulární koagulace

6 Diagnostika

Mezi základní diagnostické metody užívané při pátrání po přítomnosti karcinomu prostaty patří vyšetření per rectum (DRE), určení hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) v séru a transrektální ultrasonografie (TRUS). Diagnóza se opírá o prokázaný karcinom ve vzorcích získaných při operaci prostaty nebo ve vzorcích biopsie prostaty. K určení stadia resp. rozsahu onemocnění doplňujeme vyšetření o scintigrafii skeletu, rtg snímek hrudníku a za určitých okolností o CT (počítačovou tomografii) či MR (magnetickou rezonanci).

Indikace ke stanovení diagnózy by měly být v souladu s kvalitou života nemocných a očekávaným přežitím.

6.1 Vyšetření per rectum (DRE)

U každého pacienta provedeme klinické **fyzikální vyšetření, vyšetření moče chemicky a močového sedimentu**. Vyšetření per rectum je nebolestivé a začíná stanovením tvaru a odhadem velikosti prostaty. Normální prostata má velikost a tvar kaštanu a její hmotnost je kolem 15-20 g. Je hladká, elastická, nebolestivá, ohraničená proti okolí a s lehkým žlábkem uprostřed.

Vyšetření per rectum u malých karcinomů není průkazné, u větších či pokročilejších nádorů hodnotíme rozsah postižení podle změn konzistence žlázy (např. hmatný uzlík či uzel, tužší, tuhá či kamenná konzistence, nerovná, asymetrická, neohraničená proti okolí ...). Pozitivní nález DRE však nemusí vždy znamenat karcinom; o tom rozhodne teprve hodnota PSA a následně event. biopsie prostaty.

6.2 Prostatický specifický antigen (PSA)

Prostatický specifický antigen (PSA) je v současnosti klinicky nejvýznamnějším nádorovým markerem karcinomu prostaty. Prostatický specifický antigen je glykoprotein,

složený z 237 aminokyselin, který produkují epiteliální buňky zdravé i nádorové prostatické tkáně. PSA tedy není specifický pro karcinom a sérové hodnoty PSA mohou být zvýšené i při benigní hyperplazii prostaty, prostatitidě nebo u dalších nemaligních onemocnění. Za normální hodnotu se považuje PSA < 4 ng/ml. Hodnota PSA v rozmezí 4-10 ng/ml se považuje za tzv. šedou zónu. Při hodnotách PSA > 4 ng/ml by měla následovat punkční biopsie prostaty.

Faktory ovlivňující hodnoty sérové koncentrace PSA

Zvýšenou hladinu celkového PSA v séru můžeme pozorovat u KP, avšak i u jiných onemocnění, např. **benigní hyperplazie prostaty (BHP), zánětu prostaty, při akutní retenci moče, po některých urologických manipulacích, ale též i po pohlavním styku.**

Vyšší hodnoty PSA při akutní močové retenci klesnou po odhalení a zaléčení retence během 24-48 hodin o 50%. Zvýšené hodnoty PSA při akutní prostatitidě se po adekvátním přeléčení vrací k normě během 6-8 týdnů. Po biopsii prostaty je nutno na objektivní výsledek počkat přibližně 6 týdnů. Vyšší přítomnost PSA zřejmě souvisí s porušením bazální membrány epitelu prostatických buněk a kontaktem obsahu prostatických tubulů s krevním řečištěm. Přestože poločas PSA v séru je 1,9-3,2 dny, v případě biopsie jde o doprovodnou zánětlivou reakci, která hladinu PSA drží na vyšší úrovni ještě po několik týdnů. Po transuretrální resekci prostaty se koncentrace sérového PSA zvyšuje, návrat k bazální hladině trvá přibližně 20 dnů.

Vyšetření per rektum již v současnosti není pokládáno za zdroj zvýšeného PSA. Většina autorů se též přiklání k názoru, že ani běžná katetrizace, cystoskopie a transrektální sonografie klinicky signifikantně nezvyšují hodnoty PSA.

Senzitivita PSA je ve vztahu k detekci KP uváděna mezi 68-80% a specifita mezi 49-90%. Hledaly se proto a dále hledají další způsoby, jak zvýšit senzitivitu a specifitu PSA vyšetření a zpřesnit tak diagnostiku KP. Doposud byly popsány následující modifikace sérových hodnot PSA, které mohou při časně detekci KP zlepšit specifitu PSA:

- **Věkově specifické PSA.** Hladina PSA se zvyšuje s věkem. U mužů ve věku 40-49 let je za normální považováno PSA $\leq 2,5$ ng/ml, ve věku 50-59 $\leq 3,5$ ng/ml, ve věku 60-69 $\leq 4,5$ ng/ml a u mužů ve věku 70-79 $\leq 6,5$ ng/ml.
- **Poměr volného a celkového PSA (f/t PSA).** Poměr volný/celkový prostatický specifický antigen (f/t PSA) je u pacientů s KP signifikantně nižší, než u pacientů

s benigní hyperplazií prostaty. Určení hraniční hodnoty podílu volného PSA pro klinickou praxi je komplikováno částečnou závislostí podílu volného PSA na věku pacienta, velikosti prostaty a koncentraci celkového PSA. Doporučená hraniční hodnota f/t PSA je 0,25 (25 % volného PSA).

- **PSA denzita (PSAD).** PSAD je definována jako podíl hodnoty celkového PSA (ng/ml) a objemu prostaty (cm³). PSAD je u pacientů s KP vyšší oproti nemocným bez nálezu KP. Doporučená hraniční hodnota je 0,15.
- **PSA denzita přechodné zóny (PSAD-TZ).** Obdobně jako PSAD lze stanovit také parametr PSAD-TZ (poměr PSA a objemu přechodné zóny). Doporučená hraniční hodnota je 0,35.
- **PSA velocita (PSAV).** PSAV vyjadřuje vzestup hladiny PSA v určitém časovém období. Doporučená hraniční hodnota je 0,75 ng/ml/rok.
- **PSA doubling time (PSADT).** PSADT je čas během kterého dojde ke zdvojnásobení koncentrace PSA v séru. Ve srovnání s PSA velocitou je PSADT parametr nezávislý na původní hodnotě PSA. Je využíván zejména při monitorování recidivy KP po definitivní terapii (radikální prostatektomie, radioterapie).

Všechny výše uvedené modifikace mohou být pomůckou pro odlišení KP od benigního onemocnění prostaty, zvláště pak v tzv. šedé zóně při hodnotách PSA 4-10 ng/ml. Ve využití těchto modifikací v běžné praxi však nebylo dosaženo všeobecné shody.

PSA je nejvýznamnějším nádorovým markerem KP. V klinické praxi lze PSA stanovit snadno dostupným vyšetřením, které vede k detekci klinicky signifikantních KP nízkého a tedy potenciálně kurabilního stadia. Ačkoliv není ideálním nádorovým markerem, jeho citlivost výrazně převyšuje ostatní diagnostická vyšetření.

6.3 Transrektální ultrasonografie (TRUS)

Ultrasonografický obraz nádoru prostaty závisí v různé míře na velikosti léze, na její lokalizaci a charakteristikách sondy. Nejčastějším USG obrazem karcinomu je nález hypoechogenní léze v periferní zóně prostaty (obr. 2). Je třeba zdůraznit, že nález hypoechogenní léze není specifický pro nádor, a že až 40 % nádorových lézí je izoechogenních, a tudíž nejsou detekovatelné TRUS vyšetřením. Hyperechogenní léze jsou vzácné.

Při diagnostikování KP může hrát TRUS dvojí roli:

1. identifikovat léze podezřelé z malignity
2. zvýšit přesnost biopsie prostaty.

6.4 Biopsie prostaty

Standardní metodou k získání materiálu pro histopatologické vyšetření se stala **transrektální biopsie prováděná jehlou 18 G a řízená ultrazvukem** (obr. 3). Při profylaktickém podání antibiotik lze s nízkým rizikem komplikací odebrat mnohočetné vzorky. Biopsie prostaty je nezbytná ke stanovení diagnózy. Indikujeme ji při suspektním nálezu per rectum, vyšších hodnotách PSA či vyšší PSA velocitě. Obvykle odebíráme 6-12 vzorků (dle velikosti prostaty), u jednoznačných nálezů je dostatečný odběr méně vzorků, v časně diagnostice naopak počet odebraných vzorků zvyšujeme. Pokud je třeba, indikujeme rebiopsii v odstupu 3-6 měsíců. Volíme pak jiné schéma odběru vzorků, přidáváme odběr biopsie z periferie žlázy a z tranzitorní zóny. Bez bioptického průkazu KP není možné pacienta léčit.

6.5 Další zobrazovací metody

KP metastazuje hematogenní cestou především vertebrálním řečištěm do kostí, kde tvoří osteoplastické metastázy. Kostní metastázy má téměř 5 % mužů s nově diagnostikovaným nádorem a 80-85 % mužů, kteří na nádor prostaty zemřeli. **Scintigrafie skeletu** je poměrně citlivá metoda ke zjištění kostních metastáz. Nesprávně negativní výsledky se vyskytují v méně než 1 % případů. Postižení kostí nádorem se na scintigrafii projeví akumulací radiofarmaka v axiálním nebo končetinovém skeletu (obr. 4).

Na základě **transabdominální ultrasonografie**, která hodnotí stav nitrobřišních a pánevních orgánů a spolu s **rtg plic** může vyloučit vzdálené metastázy.

CT malé pánve nezpřesňuje diagnózu a proto vyšetření provádíme pouze před plánováním radiační léčby. Stejně tak **MR** nevede ke zpřesnění diagnózy. K definitivnímu posouzení stavu pánevních uzlin přispěje pouze pánevní lymfadenektomie (obr. 5).

7 Léčba

Léčba karcinomu prostaty je závislá na rozsahu onemocnění, histopatologickém nálezu (Gleasonovo skóre), hladině PSA a předpokládané době života.

7.1 Léčba lokalizovaného KP (T1-2 N0 M0)

Radikální prostatektomie (RAPE)

Spočívá v odstranění celé žlázy s pouzdrém a semennými vajíčky (obr. 6) a v následné anastomóze močového měchýře se zadní močovou trubicí. U pacientů s PSA > 10 ng/ml se standardně provádí také pánevní lymfadenektomie. Podle přístupu rozlišujeme radikální retropubickou prostatektomii, radikální perineální prostatektomii a laparoskopickou či robotickou radikální prostatektomii.

Radikální radioterapie (RT)

Většinou je indikována u starších, rizikovějších pacientů, či u pacientů, kteří dají RT přednost před operačním řešením. Pro aplikaci vysokodávkované radioterapie prostaty existují tři možnosti – **teleradioterapie** (zevní ozařování, u nás nejrozšířenější metoda RT, lokální dávka až 76 Gy), **brachyradioterapie** (zářič je zaveden přímo do nádoru, vhodné pouze u tumorů malého objemu T1-T2a) a **kombinace** obou možností.

Při desetiletém sledování má RAPE a RT téměř srovnatelné výsledky, v delším horizontu má jednoznačně lepší výsledky operační léčba. Nejčastějšími nežádoucími účinky radikální léčby jsou inkontinence moče, erektilní dysfunkce, striktura anastomózy resp. hrdla močového měchýře.

Přísné sledování (watchful waiting)

Je alternativou u pacientů s dobře diferencovanými tumory stadia T1a s předpokládanou dobou života > 10 let a T1b-T2b s předpokládanou dobou života < 10 let.

Adjuvantní léčba

U pacientů po RAPE s rizikovými faktory (GS \geq 7, pozitivní chirurgické okraje, tumor pT3 ...) indikujeme následně **hormonální terapii** (HT) (bicalutamid 150mg/den) nebo **radioterapii** nebo jejich kombinaci (HT+RT).

7.2 Léčba lokálně pokročilého KP (T3-4 N0-1 M0)

U pacientů s lokálně pokročilým KP nejčastěji indikujeme **radioterapii** společně s **hormonální terapií**. U mladých mužů s PSA 10ng/ml a GS 7 indikujeme RAPE, je však třeba následně pokračovat v adjuvantní léčbě (viz adjuvantní léčba).

Další možností léčby je hormonální ablace (viz léčba metastazujícího KP).

7.3 Léčba metastazujícího KP (Tx Nx M1)

Asi 80 % KP je hormonálně dependentních a pouze 20 % jich je hormonálně independentních. Léčba hormonálně dependentních KP je založena na **androgenní ablací** (obr. 7). „Zlatým standardem“ v léčbě pokročilého onemocnění je oboustranná **orchiektomie** (obr. 8) s odovědí v 60-80 %. Dosažené kastrální hodnoty testosteronu jsou trvalé, výkon lze provést i ambulantně v lokální anestézii. Další možností léčby je aplikace **LH-RH agonistů** (tzv reverzibilní medikamentózní kastrace) (obr. 9). LH-RH agonisté zajišťují supresi hypofyzárního gonadotropinu (luteinizačního hormonu – LH). Zpočátku stimulují výdej LH a hladina testosteronu se zvyšuje. Následně proběhne „down“ regulace přes LHRH receptory v hypofýze a hladina testosteronu klesá během 1 měsíce na kastrální hodnoty. Prvotní vzestup testosteronu omezujeme v prvních několika týdnech podáním antiandrogenů.

Antiandrogeny (obr. 10) kompetitivně inhibují efekt androgenů v cílové buňce vazbou na androgenní receptory, některé (steroidní antiandrogeny) navíc inhibují také androgenní syntézu. Rozlišujeme dva typy antiandrogenů, steroidní (cyproteronacetát) a nesteroidní (bicalutamid, flutamid). **Estrogeny** (obr. 11) (diethylstilbestrol, polyestradiolfosfát) prostřednictvím negativní zpětné vazby blokují sekreci LHRH. Pokles LH a redukci testosteronu způsobí během 14 dnů. Mají vyšší mortalitu na kardiovaskulární komplikace a tromboembolickou nemoc.

Androgenní ablace má však své nežádoucí účinky, mezi které patří návaly horka, pocení, ztráta libida, ztráta potence, úbytek kostní a svalové hmoty a u některých způsobů androgenní deprivace také gynekomastie.

Důležitým momentem v léčbě těchto nádorů je načasování léčby. Důvodem je skutečnost, že hormonálně dependentní nádory se zhruba po 2-3 letech stávají k hormonální léčbě refrakterní. Účinnost hormonální léčby je tedy časově omezená. Léčba může být nasazena ihned (**časná terapie**) nebo až v době, kdy nádor působí obtíže (**odložená terapie**) nebo může být intermitentní (**intermitentní androgenní blokáda**). Symptomatický karcinom je třeba léčit ihned, otázkou je zahájení léčby u nádorů asymptomatických. Cílem intermitentní léčby je prodloužit život a oddálení progresu do androgenní independence a

zlepšit kvality života pacientů tím, že odstraníme vedlejší nežádoucí účinky kontinuální androgenní ablace.

7.4 Léčba hormonálně independentního KP

Hormonálně independentní KP je definován kontinuálním nárůstem PSA při kastročních hladinách testosteronu. Jedná se o nevyléčitelné konečné stadium, střední doba, kdy přežití od okamžiku progresu je 23-25 měsíců.

Sekundární hormonální manipulace představuje přidání antiandrogenů k primární kastraci nebo přidání kastrace k primární monoterapii antiandrogeny. Další možností je u pacientů s totální androgenní bloádou (kastrace + antiandrogeny) zaměnit nebo vysadit antiandrogen („withdrawal fenomén“). Doba trvání odpovědi je však krátká – medián do 6 měsíců.

Léky s kombinovaným účinkem – estramustinfosfát (Estracyt) s kombinovaným účinkem estrogením a cytostatickým. Používají se v monoterapii nebo v kombinaci s vinblastinem či taxany. **Chemoterapie** cytostatiky je minimálně účinná, nejčastěji se používá kombinace mitoxantron + prednizon nebo taxany + prednizon.

7.5 Léčba symptomatická

Jedná se o **desobstrukční výkony na prostatě (transuretrální resekce prostaty)**, o zajištění **derivace horních močových cest, korekce anémie, psychoterapie a zejména léčbu bolesti**. Zde využíváme bifosfonáty, aplikaci radionuklidů či analgetické ozáření, kortikoidy, nesteroidní analgetik, anodyna, opioidy.