

Postgraduální kurz karcinom prostaty od A do Z

sborník přednášek

+
bonus



USB flash disk

- kompletní přednášky
- biomarkery - *Expert Lecture*

7. dubna 2011, Kampus Masarykovy univerzity Brno

Postgraduální kurz: Karcinom prostaty od A do Z – sborník přednášek
prof. MUDr. Dalibor Pacík, CSc.

Záštita:
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc. – děkan LF MU



MUDr. Roman Kraus, MBA – ředitel FN Brno



Ve spolupráci s firmou IPSEN vydává Urologická klinika LF MU, Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, tel.: 532 233 860
První vydání, září 2011

ISBN 978-80-260-0526-1



Vážená paní kolegyně, vážený pane kolego,

dovolte mi představit abstract book z postgraduálního kurzu „Karcinom prostaty od A až do Z“, který 7. dubna 2011 uspořádala Urologická klinika LF MU, FN Brno.

Postgraduální vzdělávání je postupně přesouváno na bedra lékařských fakult a stává se tím pestřejším a snad i flexibilnějším. Kvalitní vzdělávání může být ale jen jedno a to se bez pochyby neobejde bez vzájemné spolupráce těch, kteří se na něm budou aktivně podílet – o to jsme se pokusili i v našem případě. Děkuji všem našim předním odborníkům, kteří přijali aktivní účast v odborném programu .

Dalibor Pacík
president kurzu



Možnosti primární prevence karcinomu prostaty – běžná klinická praxe, nereálná fikce či blízká budoucnost?

Vítězslav Vít

Urologická klinika FN Brno, LF MU

Karcinom prostaty (CaP) je druhý nejčastější zhoubný nádor a nejčastější urologická malignita ve vyspělých zemích. Toto onemocnění představuje nejen medicínský, ale i společenský a ekonomický problém. Diagnostika a léčba CaP (kurativní, paliativní, komplikace) klade vysoké nároky na pacienty i na zdravotnické systémy (organizační, personální, ekonomické). Ideálním řešením tohoto problému by bylo zabránit vzniku karcinomu prostaty. Podmínkou vývoje strategií prevence je znalost etiologických faktorů zodpovědných za vznik CaP. Přítomnost prekurzorových lézí dlouho před manifestací CaP představuje teoretickou možnost zvratu vzniku malignity.

Možnosti intervence – změny životního stylu, změny stravovacích návyků, chemoprevence (primární prevence) – užití přirozených/syntetických netoxických látek k zastavení nebo zabránění vzniku maligního onemocnění inhibicí specifických molekulárních změn v procesu kancerogenezy. Cílem primární prevence je snížení incidence maligního onemocnění, omezení nežádoucích účinků léčby a především snížení mortality.

Možnosti prevence CaP – ovlivnění etiologických faktorů:

Věk – pravděpodobnost výskytu CaP roste s věkem, avšak tento faktor nelze ovlivnit z hlediska primární prevence.

Hormonální prostředí – přítomnost androgenů je nezbytnou podmínkou, nikoliv však příčinou vzniku CaP. Absence androgenů má protektivní účinek proti vzniku CaP. Primárním intraprostatickým androgenem je DHT – jehož hladinu dokážeme snížit pomocí inhibitoru 5 α reduktázy – finasteridu. Podle závěrů Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) se však spíše než o prevenci jedná o hormonální léčbu s účinkem na CaP s nízkým Grade a s vymizením efektu léčby po cca 7 letech. Některé další studie (PLESS, MTOPS) zjistily signifikantní nežádoucí účinky v sexuální oblasti, proto užití finasteridu v prevenci CaP není jednoznačně doporučeno.

Etnické a geografické aspekty – epidemiologickými studiemi je prokázán nižší výskyt CaP u asijské populace (zemědělské oblasti, nízkokalorická, vegetariánská strava, sója, zelený čaj, ryby, expozice UV záření) naopak byla prokázána vysoká incidence u afroameričanů (červené maso, mléčné výrobky). Výskyt je však ovlivněn migrací (osvojení lokálních dietologických návyků) a imigranti z Asie tak mají po 25 letech stejné riziko CaP jako původní populace v jejich novém prostředí. Z hlediska rizika vzniku CaP jsou tedy v popředí spíše **dietologické návyky** spojené s určitými etniky a jejich geografickou lokalizací a s nimi spojená eventuelní **obezita**, u které dochází ke zvýšené konverzi steroidů v tukové tkáni.

V současné době je v souvislosti s dietologickými vlivy studována řada možných faktorů s cílem jejich využití v primární prevenci CaP:

Lykopen – karotenoid (rajče, grapefruit, červený meloun, bobulovité ovoce). Je prokázána schopnost inhibice růstu některých maligních bb in vitro. Některé studie prokázaly statisticky signifikantní snížení hladiny PSA a pozitivních okrajů u CaP.

Selen – esenciální stopový prvek (obilí, maso, vejce, mléčné produkty, anorganická forma v půdě). Je součástí antioxidantních enzymů a podílí se na inhibici časných kroků kancerogenezy – zablokování buněčného cyklu, indukce apoptózy, inhibice proliferace s možným protektivním vlivem na vznik CaP.

Vitamin E – antioxidantní vlastnosti (buněčné membrány).

Rostlinné estrogény – izoflavonoidy – Genistein, Daidzein (sojové boby, Tofu) – inhibice buněk CaP, inhibice Tyrozin kinázy, inhibice angiogenezy.

Zelený čaj a v něm obsažené polyfenoly – in vitro – indukce apoptózy, inhibice proliferace, blokáda buněčného cyklu.

Vitamin D – nízká hladina vitamínu D může zvyšovat riziko vzniku CaP (i malignit obecně).

Možnost zablokování buněčného cyklu, antiproliferativní účinek

Omega-3 – mastné kyseliny – komplexním zdrojem jsou mořské ryby – Ω -3 – mastné kyseliny, selen, vitamin D.

Genetické vlivy – hereditární CaP – výskyt CaP v pokrevní linii může vést ke zvýšení rizika vzniku CaP 5–11 \times , zvýšení rizika vzniku v mladším věku. Byla prokázána 4. nejčastější genetická závislost. V budoucnu je v této oblasti očekávána lepší možnost stanovení prognózy a především možnost cílené genové terapie.

Chronický zánět prostaty – jako jeden z možných etiologických faktorů vzniku CaP je v poslední době zvažováno oxidační poškození DNA (glutathion – S transferáza-d – ochrana před oxidací – prokázána deaktivace u CaP a PIN).

Chronický zánět prostaty je jednou z možných příčin oxidačního stresu (vznik vysoce proliferativní atrofie – PIA – souvislost s přítomností PIN a invazivního karcinomu).

Existují i snahy o identifikaci viru/bakterie (paralela k H. pylori).

Teorie aplikace antioxidantů a protizánětlivých látek v primární prevenci – NSAID, inhibitory COX 2 – prokázána indukce apoptózy buněk CaP.

Limitujícími faktory jsou však četné nežádoucí účinky – riziko hemorragie, neurologické potíže, kardiovaskulární potíže.

Závěr

Karcinom prostaty se jeví jako atraktivní cíl pro chemoprevenci. Jde o onemocnění s vysokou incidencí a prevalencí, s dlouhou latencí od premaligní léze k manifestnímu tumoru, s definovanou molekulární patogenezi.

Je testována široká škála medikamentů, potravinových doplňků – na bázi antioxidantů s ev antiandrogenním efektem s cílem jejich využití v primární prevenci CaP.

Na základě Evidence Based Medicine – nelze v současné době doporučit žádný medikamentózní, dietní, nutriční prostředek k prevenci karcinomu prostaty. Můžeme se snažit snížit riziko vzniku CaP a doporučit pacientům změnu životního stylu, dietní opatření – jednoznačně efektivní prostředek k zamezení vzniku CaP nemáme.

Proto hlavní strategií současnosti zůstává časná detekce karcinomu prostaty, která jediná umožní onemocnění – jehož vzniku nedokážeme zabránit – vyléčit.



Zánět a zhoubný nádor prostaty – příčinná souvislost nebo náhodná časová koincidence?

Jiří Heráček

Urologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Onkologický výzkum v posledním čtvrtstoletí prokázal nade vše pochybnost, že přibližně 15–20% lidských nádorů je infekčního původu. Mezi největší úspěchy patří potvrzení etiologického vztahu mezi lidskými papillomaviry a karcinomem děložního čípku, který vyvrcholil vývojem vysoce účinné očkovací látky. Kromě virů byly jako vyvolavatelé zhoubného bujení člověka poznány i některé bakterie. Nejznámější z nich je *Helicobacter pylori*, který hraje klíčovou roli při vzniku karcinomu žaludku. Karcinom prostaty (KP) je v současné době považován za jeden z hlavních medicínských problémů v mužské populaci. Populační incidence KP vykazuje závislost na celé řadě faktorů. Je velmi pravděpodobné, že jedním z důležitých etiologických faktorů je chronická infekce prostaty a z ní vyplývající zánětlivé procesy.

Již v 50. letech minulého století byla vyslovena domněnka, že pohlavní přenos kancerogenního činitele může přispět ke vzniku KP. Na starší studie vycházející z anamnestických dat získaných od pacientů navázaly moderní seroepidemiologické studie. Zkoumány byly především lidský papilomavirus, herpes simplex virus, lidský herpesvirus 8 a *Chlamydia trachomatis*. U pacientů s prostatickou intraneoplazií a KP byly detekovány nukleové kyseliny a genové produkty lidského cytomegaloviru. Pomocí imunohistochemických metod a polymerázové řetězové reakce byl ve vzorcích prostatické nádorové tkáně zjištěn také virus Epstein-Barrové. Nedávná meta-analýza zjistila zvýšené relativní riziko KP u mužů se symptomatickou prostatitidou v anamnéze. Navíc je jasné, že prostatitida v určité anatomické lokalizaci (periuretrálně či v tranzitorní zóně) spíše vyvolá klinické symptomy, než zánět v jiném místě žlázy.

Uvažuje se o několika mechanismech, kterými by mohla infekce vyvolat vznik nádorů:

- 1) Mikroorganismus persistující v hostiteli může vyvolat chronický zánět, při kterém vznikají reaktivní formy kyslíku a dusíku. Ty mohou poškozovat DNA, proteiny a buněčné membrány, ovlivňovat aktivitu enzymů a expresi genů a podporovat tak karcinogenezi. Dalším podpůrným faktorem může být zvýšená proliferace buněk, kterou je kompenzováno poškození tkáně zánětem.
- 2) Některé viry přímo transformují buňky hostitele tím, že do jejich genomů zabudovávají část svých genů, jejichž produkty inhibují tzv. nádorové supresory a stimulují dělení buněk.
- 3) Produkty některých virů (např. viru herpes simplex) mají mutagenní schopnost.
- 4) Některé mikroorganismy včetně virových mají významné imunopresivní účinky, které významně narušují „imunitní dohled“.



Karcinom prostaty – sekundární prevence, smysl časné diagnostiky, kdy ji zahájit a kdy ukončit. Technické aspekty operace I.

Dalibor Pacík

Urologická klinika FN Brno, LF MU

V době, kdy primární prevence karcinomu prostaty stojí zatím mimo dnešní klinickou realitu, máme v rukou pouze prevenci sekundární. Tedy diagnostikovat onemocnění včas (ve stadiu, kdy je vyléčitelné – tedy ohraničené na prostatickou žlázu) a vyléčit u muže, který vyléčení potřebuje (protože jeho konkrétní nádor by ho ohrozil na zdraví a životě).

Mechanismy k tomu vhodné k dispozici máme a PSA k nim nepochybně stále patří, jen je třeba k jeho použití zvolit ten správný mechanismus a algoritmus.

O tom, že radikální léčba tohoto onemocnění u správně indikovaného pacienta a ve správném stadiu není léčbou ani škodlivou ani zbytečnou, nás již přesvědčily publikace založené na důkazech vycházející z dat „skandinávské prostatické skupiny“ před několika lety.

I když otázka screeningu karcinomu prostaty není zdaleka uzavřená, výsledky evropské screeningové studie přinesly mimo vše pochybnost kladnou odpověď na otázku, na kterou strana oponentů screeningu vždy odpověď požadovala – screening karcinomu prostaty vede k signifikantnímu snížení mortality až o 27%.

Protože při aplikaci screeningu nepochybně dochází k detekování velkého podílu nádorů tzv. klinicky nesignifikantních, tedy těch se kterými a nikoliv kvůli kterým muž zemře, musíme být schopni je odlišit. Stejně tak je potřeba rozhodnout, u kterého muže a v jakém věku je možno bezpečně snahu o detekci nádoru v časném stadiu ukončit.

Všech těchto úkolů jsme dnes již, s poměrně vysokou přesností, schopni se úspěšně zhostit.

V této prezentaci je detailně diskutován správný výběr pacienta vhodného k provedení radikální prostatektomie, racionální argumenty vycházející z medicíny založené na důkazech ukazující, že ani laparoskopická ani roboticky asistovaná radikální prostatektomie nepřináší žádný benefit, pokud se týká invazivity operace, pooperační rekonvalescence, ale ani funkčních či dokonce onkologických výsledků, oproti operaci konvenční.

Dále je detailně a s praktickými ukázkami probrána technika jednotlivých kroků operace od kožního řezu, až po nasazení anastomotických stehů na pahýl uretry.



Karcinom prostaty a možnosti zobrazovacích vyšetření, histoscanning a kudy dál?

František Zát'ura

Urologická klinika FN Olomouc

Úvod

Vzhledem k možnosti časně detekce karcinomu prostaty na základě PSA a následující biopsie prostaty, stoupá význam zobrazení menší ložisek atypické tkáně v prostatě, abychom mohli cíleně biopsovat i tato ložiska. CT a NR mají pro tato malá ložiska dosud nedostatečnou sensitivitu a specifitu a cílená biopsie pod kontrolou těchto vyšetřovacích modalit není v reálném čase možná. Ultrasonografie umožňuje přímou kontrolu biopsie v reálném čase, echo-genita ložisek však není specifická i senzitivita zachycení zejména u izoechogenních malých ložisek je nedostatečná (44–86 %).

Materiál a metody

Při detekci menších ložisek jsme se soustředili na posouzení jednotlivých rovin řezu, dále na možnosti hodnocení ultraakustického signálu a na využití tkáňové analýzy. Při práci jsme použili triplane snímač 8818 BK medical, který umožňuje vyšetřovat v podélné a příčné rovině řezu prostatou a to i simultánně v reálném čase a lze přepnout na rovinu v ose snímače, označovanou jako enfire. Vyšetřovali jsme přístrojem BK medical Ultraview v klasickém B Mode, v dopplerovských módech, využili jsme moderní metody vyhodnocení obrazu (compound scan, Edge enhancement, IQpac) tkáňové i kontrastní harmonické zobrazení. Obraz jsme ukládali ve 3D formátu s vysokým rozlišením, signál přímo ze snímače před processingem (RAW) jsme vyhodnocovali tkáňovou analýzou – histoscanningem aparaturou AMD (Advandc Medical Diagnostics, Waterloo). Při studii jsme použili i poznatků z přesné histologické analýzy metodou " Whole mouth section" z bostwickových laboratoří v Londýně.

Výsledky

V multicentrické studii příčná rovina řezu poskytovala nejlepší informace o tkáni prostaty (91 %), výhodou byla i možnost srovnání obou laloků a detailní hodnocení periferní zóny. Pro biopsii je výhodou plánovat a sledovat vpich při zobrazení obou rovin v reálném čase, které umožňuje přesné cílení biopsií.

Většina ložisek počínajícího adenokarcinomu prostaty byla v histologických řezech jen v periferní zóně (86 %), pokud byla postižena další část prostaty, vždy bylo současně ložisko i v periferní zóně.

70 % ložisek bylo možné detekovat s použitím moderních metod postprocessingu, senzitivita a specifita konvenčního zobrazení je však stále limitována a neprokázali jsme zlepšení ani s využitím dopplerovských vyšetření či kontrastní harmonické sonografie. Naopak senzitivita histoscanningu byla velmi dobrá, při kontrole histologií byla u ložisek 0,2–0,5cm³ 89 %, ložiska 0,5cm³ a větší jsme zachytili ve 100 %. Význam histoscanningu jsme prokázali i ve studii hodnotící výsledky opakovaných biopsií pod hitoscanningem.

Závěr

Ze zobrazovacích metod při detekci malých ložisek adenokarcinomu prostaty má největší význam transrektální biopsie, nejlépe s analýzou obrazu pomocí tkáňové analýzy – histoscanningem. Nezbytná je biopsie, kterou ultrasonografické vyšetření zpřesňuje a umožňuje detailní vyšetření všech podezřelých ložisek. Důležitá je i správná technika vyšetření a hodnocení nálezu zkušeným sonografistou.



Biopsie prostaty – současná strategie, kde, kolik, jak odebírat vzorky?

Aleš Čermák

Urologická klinika FN Brno, LF MU

Cílem sdělení bylo definovat optimální postup při detekci karcinomu prostaty (KP), reálně zhodnotit možnosti transrektálního ultrazvukového vyšetření, předložit a diskutovat nové technologie a jejich reálné možnosti při detekci KP. Snahou bylo i zhodnotit dosavadní výsledky a přinést přehled nejnovějších technologií a jejich význam a v neposlední řadě definovat nový standard pro provádění transrektálně vedené biopsie pod UZ kontrolou. Dále byly diskutovány techniky, které mohou vést ke snížení morbidity a zvýšení pacientovy ochoty podstoupit biopsii a opakovanou biopsii.

Transrektálně vedené biopsie pod UZ kontrolou se rutinně provádí již více než 15 let a tato technika je stále důležitou částí procesu stanovení diagnózy a zařazení klasifikace onemocnění. Anatomické studie preparátů po radikální prostatektomii, které definovaly zonální dělení prostaty a zmapovaly lokalizaci tumorů pomohly lepšímu pochopení obrazu transrektálního ultrazvukového vyšetření a umožnily zlepšení strategie umístění bioptické jehly při odebírání jednotlivých vzorků. Screening na základě využití PSA a jeho frakcí ukázal, že lze detekovat řadu tumorů, které jsou signifikantní, ale nejsou palpačně hmatné. V „éře PSA“ tedy můžeme detekovat nehmátelné tumory a tumory UZ izoechogenní v časném stádiu.

TRUS umožňuje detekovat hypoechoenní léze, defekt prostatické kapsuly, vymizení prostatovezikálního úhlu, detekuje laterální vyklenutí a asymetrii pouzdra prostaty, umožňuje zaměření přechodové zóny prostaty (TZ).

Biopsie vedená pod transrektální ultrazvukovou kontrolou provést systematický odběr vzorků ze všech oblastí kde je vysoká pravděpodobnost výskytu tumoru, přestože tkáň vypadá normálně. Systematická sextantová biopsie zlepšila detekci oproti odběrům z hypoechoenních a palpačně hmatných ložisek. Nicméně u mužů s první negativní biopsií, druhý set sextantové biopsie bude pozitivní ve 20–30%. Řada studií prokázala, že sextantová biopsie je nedostatečná pro větší prostaty a jsou doporučeny další vzorky.

Byla diskutována otázka, zda zvýšení počtu vzorků zvýší diskomfort pacientů. V řadě studií bylo prokázáno, že zvýšení počtu odebíraných vzorků vede ke zvýšení diskomfortu pacienta i zvýšení morbidity. V současné době je standardně prováděn některý typ anestezie prostaty před biopsií, nejčastěji aplikací anestetika do oblasti v okolí neurovaskulárních svazků v trigonu mezi bází prostaty a semennými vajíčky.

Závěr a souhrn doporučení

- Transrektální sonografie (TRUS) se šedou škálou zobrazení umožňuje vizualizaci a změřením prostatické žlázy, zobrazí tvar prostaty, symetrii žlázy a kapsulky. TRUS zobrazí pouze některé karcinomy. TRUS umožňuje přesné naplánování a zacílení jednotlivých biopsií ze zvolené anatomické oblasti.
- Nález TRUS částečně koreluje s výsledky biopsií, mají pozitivní předpovědní hodnotu 13–58%.

- Nové techniky jako použití Dopplerovského vyšetření či použití kontrastní látky mohou zlepšit detekci KP.
- Počet bioptických vzorků a jejich strategie má vliv na zvýšení detekce KP.
- TRUS vedená biopsie má větší výtěžnost při detekci KP nad digitálně vedenou biopsií. Nicméně nelze zapomínat, že i v „éře PSA“ při pravidelném sledování pacientů má být s PSA současně pravidelně prováděno i digitální rektální vyšetření (DRV).
- Laterálně umístěné vzorky a vzorky extenzivní vyšetření apexu prostaty má větší četnost záchytu KP oproti mediálně umístěným biopsiím.
- Rozšířená biopsie (schéma 12 vzorků) má jednoznačně lepší výtěžnosti oproti systematické sextantové biopsii a měla by být prováděna jako standardní bioptický protokol.
- Lokální anestézie před biopsií snižuje diskomfort a bolest.
- Antibiotická příprava snižuje počet závažných komplikací v souvislosti s biopsií

Kdy provádět rebiopsii prostaty? (žádná biopsie neumí detekovat všechny KP)

Druhá biopsie by měla být provedena při první negativní biopsii v případě

PSA > 10 ng/ml

PSA 4 – 10 ng/ml i pokud f/t PSA 10–30%

PSAV > 0,75 ng/ml/rok u pacientů starších 60 let

PSAV > 0,4 ng/ml/rok. Hodnota PSAV > 0,75 ng/ml/rok je pro pacienty < 60 let vysoká (48% nedetekovaných KP)

Re-biopsie pro určení nebo zpřesnění charakteristiky tumoru.

ASAP – při detekci ASAP, by rebiopsie měla následovat do 3 měsíců od prvního odběru HGPIN.

Riziko KP 1 rok po zjištění HGPIN = 13,3%. Bez přítomnosti dalších parametrů suspekce na KP a pokud byla dobře provedena první PBP (systematická s laterálním umístěním vzorků) není nutné indikovat Re-biopsii do 1 roku.

Pokud byla v 1. PBP detekována monofokální HGPIN, je pravděpodobnost detekce KP v rebiopsii 10%. Rebiopsii stačí provést po roce. Pokud byla v 1. PBP detekována multifokální HGPIN, pravděpodobnost záchytu KP v rebiopsii je 70%. Je indikováno provedení minim 12–16 vzorků a 2. biopsie by měla být provedena do 6 měsíců.

Po 2× negativním výsledku z rozšířené biopsie (10–12 vz) obvykle v další PBP není KP detekován. Měla by následovat saturační biopsie. Stejně tak u „high-risk“ mužů by měla být provedena saturační biopsie.



Radikální prostatektomie – může zdokonalování techniky zlepšovat výsledky, hraje operační přístup roli? Technické aspekty operace II.

Dalibor Pacík

Urologická klinika FN Brno, LF MU

V této prezentaci je diskutován mimořádný přínos profesora P.C. Walshe k provádění radikální retropubické prostatektomie tak, aby přinášela na ni kladené požadavky – zbavit pacienta zhoubného nádoru, který by ho jinak ohrozil na životě, při zachování dostatečné kvality života. Na schématech a ukázkách z praktického klinického materiálu jsou probrána jednotlivá zlepšení k nimž v průběhu více než 2 desetiletí došlo a další technické aspekty jednotlivých kroků operace. Závěrem pak byly zhodnoceny možné komplikace operace včetně jejich prevence i řešení a dosažitelné výsledky.



Konvenční otevřená a roboticky asistovaná radikální prostatektomie – lze hovořit o tom, že některá je lepší?

Petr Filipenský

Urologické oddělení & Centrum Robotické Chirurgie FN u sv. Anny v Brně

Cíl: Autor srovnává výsledky robotických a otevřených radikálních prostatektomií pro lokalizovaný karcinom prostaty, provedených jedním operátorem. Pacienti podstoupili buď otevřenou, nebo robotickou radikální prostatektomii. Hodnocena byla délka operace, v časně pooperační fázi spotřeba analgetik a pooperační škála bolesti (POPPS- Postoperative Pain Scale), peroperační průběh, délka ponechání permanentního katetru, závažné komplikace do 28. pooperačního dne. Pacienti byli dále hodnoceni v těchto dvou skupinách stran obnovy kontinence ve 4., 8., 12., 24. a 66. pooperačním týdnu. Erektce byla hodnocena pomocí IIEF 5 dotazníku v 12., 24. a 36. pooperačním týdnu. Stran restituce erektilní funkce byli hodnoceni pouze předoperačně plně potentní pacienti.

Materiál a metoda: V období leden až květen 2008 bylo provedeno 33 robotických radikálních prostatektomií a 23 otevřených radikálních prostatektomií pro klinicky lokalizovaný karcinom prostaty zařazených do studie. Byla použita stejná technika vytvoření uretrovezikální anastomozy pomocí pokračujícího stehu, a doba ponechání permanentního katetru byla v obou skupinách 6–8 dní. Hodnocení POPPS bylo pomocí jednoduchého dotazníku. Do 28. pooperačního dne byly sledovány kardiovaskulární komplikace, především trombóza v hlubokém žilním systému dolních končetin. V I. skupině robotických radikálních prostatektomií PSA před operací bylo od 1,6 do 7,4 ng/ml v průměru 5,8 ng/ml, BMI 33 kg/m² a průměrný věk 54 let. V II. skupině otevřených radikálních prostatektomií PSA před operací bylo od 3,6 do 9,6 ng/ml v průměru 6,4 ng/ml, BMI 31 kg/m² a průměrný věk 61 let. Erektilní dysfunkce byla vyšetřena pomocí IIEF-5 dotazníku před operací, v I. skupině 24 pacientů dosahuje IIEF-5 > 20, ve skupině II. 18 pacientů má IIEF-5 > 20. Tito nemocní byli poté hodnoceni stran restituce erektilních funkcí bez použití medikamentózní nebo mechanické podpory. Pacienti byli hodnoceni jako kontinentní pokud používali maximálně jednu vložku za 24 hodin, z bezpečnostních důvodů.

Výsledky: Průměrná délka operace byla vždy hodnocena „skin to skin“ tedy od prvního řezu do posledního stehu. Ve skupině robotických radikálních prostatektomií byla délka operace 95–160 minut v průměru 135 minut, ve skupině otevřených radikálních prostatektomií 50–105 minut, v průměru 75 minut. Průměrná krevní ztráta ve skupině I byla 250 ml, ve skupině II 350 ml. Stran pooperační bolesti byla bolest vyžadující analgetika opiatového typu ve skupině I pouze v den operace, ve skupině II byla opiatová analgetika používána v průměru do 1.–2. pooperačního dne. POPPS vykazuje signifikantně nižší bolestivost od 2. pooperačního dne ve skupině I.

Ve skupině I. byly zaznamenány 2 případy hluboké žilní trombozy řešené antikoagulační terapií.

Ve skupině I. ve 4. týdnu je 79 % (26 pacientů) plně kontinentních, v 8. týdnu 87 % (29 pacientů) plně kontinentních, ve 12. týdnu 93 % (31 pacientů) plně kontinentních, ve 24. a také ve 36. týdnu 97 % (32 pacientů) plně kontinentních.

Ve skupině II ve 4. týdnu je 78 % (18 pacientů) plně kontinentních, v 8. týdnu 87 % (20 pacientů) plně kontinentních, ve 12. týdnu 91 % (21 pacientů) plně kontinentních, ve 24. 96 % (22 pacientů) a také ve 36. týdnu 96 % (22 pacientů) plně kontinentních.

Ve skupině I bylo stran obnovy erektilních funkcí hodnoceno pouze 24 pacientů předoperačně plně potentních. Ve 12. týdnu 46 % (11 pacientů) potentních jejichž erekce byla dostatečná k imisi, ve 24. týdnu 58 % (14 pacientů) ve 36. týdnu 67 % (16 pacientů) potentních.

Ve skupině II bylo stran obnovy erektilních funkcí hodnoceno pouze 18 pacientů předoperačně plně potentních. Ve 12. týdnu 33 % (6 pacientů) potentních jejichž erekce byla dostatečná k imisi, ve 24. týdnu 44 % (8 pacientů) ve 36. týdnu 61 % (11 pacientů) potentních.

Závěr: Lokalizovaný karcinom prostaty léčený robotickou nebo otevřenou radikální prostatektomií vykazuje přibližně stejný peroperační průběh, robotická radikální prostatektomie vykazuje signifikantně nižší POPPS skóre stran pooperační bolestivosti, ale také vykazuje vyšší riziko stran hluboké žilní trombozy. V obou skupinách byly zjištěny stejné funkční výsledky stran obnovy kontinence. Při hodnocení obnovy erektilní funkce skupina pacientů po robotické radikální prostatektomii vykazuje lepší výsledky v našem souboru.

Pro dobrý onkologický a funkční výsledek radikální léčby karcinomu prostaty není až tak podstatný výběr technologie jako výběr operátora. Je otázkou zda vstup Hi Tech na trh radikální prostatektomie výrazně ovlivní onkologické výsledky a zda cost benefit ratio v oblasti funkčních výsledků je signifikantní.



Inkontinence moče po radikální prostatektomii.

Tomáš Hanuš

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Kvalitu života mužů významně ovlivňuje inkontinence vzniklá v souvislosti s operacemi pro onemocnění prostaty.

Etiologie a epidemiologie

Incidence inkontinence moče po transuretrální resekcí prostaty (TURP) nebo transvezikální prostatektomii (PE) pro benigní hyperplázii prostaty se udává od 0,5 % do 10 %. Inkontinence po radikální retropubické prostatektomii (RRP) pro lokalizovaný karcinom prostaty je závažným medicínským i psychologickým problémem. Se stoupající incidencí karcinomu prostaty totiž stoupá počet indikací k radikální operaci nebo radioterapii a logickým důsledkem aktivního přístupu v léčbě je i narůstající incidence inkontinence moče po radikální prostatektomii nebo radioterapii. Udávaná incidence (2,5–87 %, většinou mezi 5–10 %) po radikální prostatektomii pro lokalizovaný karcinom prostaty se liší a vyvíjí v závislosti na operační technice a rozpoznání časnějších stádií onemocnění u mladších pacientů. Mezi potenciální faktory ovlivňující možný vznik pooperační inkontinence se řadí individuální variabilita při vývoji distálního uretrálního sfinkterového mechanismu, dále stádium onemocnění, velikost prostaty, pooperační ztráty krve, přítomnost tumoru v blízkosti apexu prostaty, pooperační krvácení, věk pacienta, hmotnost pacienta, rozvoj striktury anastomózy, předchozí transuretrální resekcí prostaty apod. Muži starší 65 let nebo s klinickým stádiem T1a-b a pacienti se strikturou anastomózy jsou inkontinencí ohroženi více.

Prevalence po RRP stoupá s ročním nárůstem počtu provedených operací, zatímco prevalence po TURP a PE klesá díky alternativní léčbě benigní hyperplázie prostaty.

Diagnostika

Nejpřesnější diagnostickou metodou k určení příčiny inkontinence moče je urodynamické vyšetření, zahrnující vyšetření průtoku moče, plnicí cystometrie a synchronní manometricko-průtokovou studii s elektromyografií sfinkteru. Urodynamické nálezy vykazují buď jen dysfunkci detruzoru nebo insuficienci nebo kombinaci obou složek.

Léčba

Léčba se řídí výsledkem urodynamického a klinického vyšetření. V případech hyperaktivity detruzoru je léčba farmakologická (anticholinergika, spasmolytika), při uretrální insuficienci chirurgická (transuretrální injekce kolagenu, autologního tuku, silikonu a.) nebo implantace umělého svěrače uretry či suburetrální bulbární pásky.

Farmakologická léčba je založena na znalostech o rozmístění a funkci vegetativních receptorů v dolních močových cestách. V případě hyperaktivního detruzoru jsou indikována angtimuskarinika a spasmolytika (např. oxybutynin, trospium, tolterodin, darifenacin, solifenacin aj.).

Správná rehabilitace a cvičení pánevního dna může ovlivnit každou dysfunkci močení včetně úniku moče po radikální prostatektomii. *Arteficiální sfinkter* (AMS 800) je optimální léčbou pro pacienty s těžší formou inkontinence po prostatektomii, účinnost je více jak 90 %. Efekt tzv.závěsných („sling“) operací je založen na principu komprese bulbouretrální části uretry. Používají se aloplastické pásky. Léčebný efekt je u 42–56 % pacientů, polovina udává perineální dyskomfort.



Radikální prostatektomie a zachování erekce. Jak dosahovat optimálních výsledků a jak předejít této kvalitě života narušující komplikaci?

Robert Grill

Urologická klinika 3. LF UK Praha a FN Královské Vinohrady

Při rozvaze o možnost zachování erekce u tohoto typu pacientů a výkonů zvažujeme řadu faktorů. Stále je nenaplněna potřeba jasně formulovaných prospektivních studií s velkými počty pacientů. Z toho plyne velká variabilita výsledků a doporučení.

Riziko poškození kontinence moči, stolice a erekce přichází obecně při operacích v pánevi. Významným pokrokem je práce prof. Walshe v anatomicko-fyziologickém rozpracování a v zavedení nervy šetřící radikální prostatektomie.

Výchozí je vždy pečlivé zhodnocení anamnesy pacienta (operace a úrazy pánve, léky, diabetes, lipidové poruchy, event. aktinoterapie atd.), medikamentosní léčby, rozsahu onemocnění karcinomem prostaty a volby operační techniky, vlivu event. neadjuvantní a předpokládané adjuvantní léčby a některé další.

Ze strany pacienta je vhodné užít standardní dotazník **IIEF-5** (international index of erectile function) a vyhodnotit pacientův aktuální stav a jeho představy o budoucnosti.

V plánu rehabilitace erektilní funkce po radikální prostatektomii bereme v potaz definitivní histopatologický nález, plán event. adjuvantní léčby (hormonální, aktinoterapie), pooperační průběh – hojení, infekce, kvalita mikce a kontinence, celkový fyzický a psychický stav pacienta a aktuální názory a přání pacienta (event. korekce předoperačních představ).

Mezi možné varianty rehabilitace patří aplikace inhibitorů iPDE5, intrakavernosní aplikace prostaglandinu E1, užití vakuové pumpy, aplikace penilní protězy, event kombinace některých metod.

Závěrem lze říci, že snaha o zachování erekce je založena na spolupráci a porozumění mezi lékařem a pacientem, měla by vycházet z aktuálního zdravotního i sexuálního stavu pacienta a možností z něho vyplývajících a měla by být v korelaci s onkologickou bezpečností.



Radioterapie karcinomu prostaty, komplikace, efektivita.

Pavel Šlampa

Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav

V léčebné strategii existují tři standardní metody využívané v léčbě časného klinicky lokalizovaného karcinomu prostaty (T1–2) – radikální prostatektomie, zevní radioterapie a intersticiální brachyterapie. U pacientů s nízkým rizikem (T1c, T2a a PSA ≤ 10 ng/ml a Gleasonovo skóre GS ≤ 6) nebyly mezi jednotlivými metodami zjištěny významné rozdíly v pětiletém přežití bez PSA relapsu. U pacientů se středním (T2b nebo GS 7 nebo PSA > 10 a ≤ 20 ng/ml) a vysokým rizikem (T2c nebo GS ≥ 8 nebo PSA > 20 ng/ml) je pětileté přežití bez PSA relapsu významně lepší při radikální prostatektomii a zevní radioterapii než při intersticiální implantaci. V praxi se aplikuje i kombinace obou metod radioterapie (zevní a brachyterapie). Paliativní radioterapie především kostních metastáz je jednou ze základních metod ovlivnění diseminovaného stadia onemocnění.

Zevní radioterapie s využitím 3D-CRT, IMRT je indikována u pacientů s nízkým a středním rizikem. U pacientů s vysokým rizikem je indikováno ozáření pánevních uzlin s přidáním neoadjuvantní hormonoterapie. Pacienti s lokálně pokročilým onemocněním (T3b,T4) jsou indikováni k androgenní ablaci (zlepšení celkového přežití) či androgenní ablaci a zevní radioterapii. Radioterapie může vést zejména k oddálení či zmírnění lokální symptomatologie.

Profylaktické ozáření (pánevních) lymfatických uzlin – postižení lymfatických uzlin je špatným prognostickým faktorem, avšak není konsensus stran jejich ozařování.

Výsledky radikální prostatektomie a zevní radioterapie jsou u lokalizovaného stadia srovnatelné. U pacientů s vysokým rizikem se nicméně dává přednost léčbě radioterapií. Metody se liší spektrem svých komplikací. Pacient by měl být seznámen s oběma alternativami. V indikovaných případech je přínosné zařazení neoadjuvantní aplikace hormonální léčby před zahájením ozařování. Lokální recidiva karcinomu prostaty po RAPE lze léčit a stabilizovat radioterapií, naopak recidiva karcinomu po předchozí kurativní radioterapii lze jen obtížně chirurgicky řešit vzhledem k přítomnosti chronických postradiačních fibrotických změn v malé pánvi; zpravidla se neprovádí a dále se aplikuje systémová terapie (hormonální či chemoterapie).

Pooperační ozáření lůžka prostaty po radikální prostatektomii (pozitivní okraje resekátu, infiltrace semenných váčků, pT3, perzistující nenulové hodnoty PSA) zvyšuje lokální kontrolu. Po roboticky asistovaných RAPE je pooperační radioterapie především pro pozitivní okraje indikována až u 30 % pacientů.

Přehled o chronické toxicitě konvenční radioterapie poskytuje analýza souboru 1020 pacientů zařazených do studií RTOG 75–06 a 77–06 při minimální době sledování 7 let. Incidence závažných gastrointestinálních (GI) komplikací 3. a vyššího stupně byla 3,3 %, přičemž obstrukce nebo perforace střeva se objevila v 0,6 % případů. Závažná genitourinární toxicita 3. a vyššího stupně byla zaznamenána u 7,7 % pacientů. Pouze v 0,5 % případů si morbidita vyžádala větší léčebnou intervenci (laparotomie, cystektomie, dlouhodobá hospitalizace).

Z ekonomického pohledu pooperační radioterapie po RAPE za použití 3D konformní radioterapie lineárním urychlovačem představuje přibližně výdaj 90–100 tis. Kč, kurativní radioterapie asi 110 tis. Kč, ovšem při použití techniky IMRT až 170–180 tis. Kč. Kombinace zevní radioterapie s intersticiální aplikací brachyterapie představuje náklad asi 180 tis. Kč a cena radioaktivních zrn pro permanentní aplikaci stojí orientačně 100 tis. Kč.



Biomarkery karcinomu prostaty – jejich role v diagnostice, efektu léčby i sledování onemocnění.

Marek Babjuk

Urologická klinika FN Motol a 2. LF UK

Jako biomarkery označujeme specifické geny, produkty genů, molekuly, enzymy nebo hormony, jejichž měřitelné hodnoty odrážejí průběh biologických procesů, patologických dějů i odpověď na použitou terapii. V současné době zůstává PSA jediným rutinně používaným biomarkerem u karcinomu prostaty, jeho využití pro primární diagnostiku je však limitováno omezenou specifičitou. Nadějně výsledky naznačují některé izofoty PSA i markery stanovované v moči (PCA3).



Pokročilý a diseminovaný karcinom prostaty, hormonálně senzitivní a rezistentní – kterou léčebnou modalitu racionálně zvolit a proč?

Jana Katolická

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u svaté Anny, Brno

V čase diagnózy je karcinom prostaty hormonálně sensitivním onemocněním.

Podání LHRH analog působí tzv. medikamentózní kastraci, která je stejně účinná jako orchiektomie. Podání LHRH analog je standardní terapií pro léčbu jak lokálně pokročilého tak metastatického onemocnění nebo v případě rekurence. Jejich používání se v posledních dvou dekádách výrazně zvýšilo. Hormonální léčba u karcinomu prostaty má některé nežádoucí účinky, zejména je potřeba vzít v úvahu metabolický syndrom. U mužů, takto léčených pro karcinom prostaty, je vyšší riziko vzniku diabetu a kardiovaskulárních onemocnění.

Nemocní léčení LHRH analogy jsou více obézní, tyto preparáty signifikantně snižují svalovou hmotu a zvyšují množství tuku u mužů léčených pro karcinom prostaty. Podporují ukládání tuku v podkoží a úbytek svalové hmoty je projeví během prvního roku léčby.

Také zvyšují sérovou hladinu cholesterolu a triglyceridů. Tyto změny jsou pozorovatelné již během prvních 3 měsíců terapie. LHRH analoga snižují u mužů s karcinomem prostaty marker inzulínové rezistence.

Hormonálně refrakterní karcinom prostaty byl dlouho považován za chemorezistentní onemocnění. První randomizované studie, které přinesli pozitivní výsledky v léčbě nemocných s diseminovaným karcinomem prostaty byly studie s docetaxelem. Studie TAX 327 s celkovým počtem 1006 pacientů měla 3 ramena – docetaxel 75 mg/m² jedenkrát za 3 týdny, docetaxel 30 mg/m² jedenkrát týdně po dobu 5 týdnů nebo mitoxantron 12 mg/m² každé 3 týdny. Všichni pacienti užívali dlouhodobě prednison v dávce 5 mg dvakrát denně. Docetaxel v třítydenním podání prodloužil přežití ve 24 % ve srovnání s mitoxantronem. Medián přežití nemocných léčených třítydenním docetaxelem byl 18,9 měsíce, u docetaxelu s týdenní aplikací 17,4 měsíce a ve skupině léčených mitoxantronem 16,5 měsíce. Také zlepšení kvality života bylo jednoznačně vyšší v obou ramenech s docetaxelem. Ústup algického syndromu byl zaznamenán u 35 % pacientů léčených třítydenním režimem, u 31 % nemocných s týdenním docetaxelem a pouze u 22 % v rameni s mitoxantronem. Americká studie SWOG 99-16 srovnávala docetaxel a estramustin s mitoxantronem a prednisonem. Medián doby přežití v rameni s taxanem byl 17,5 měsíce, v kontrolním rameni s mitoxantronem 15,6 měsíce. Byl prokázán 20 % pokles rizika úmrtí ve skupině s docetaxelem. Na základě výsledků těchto studií se kombinace prednisonu s docetaxelem v třítydenní aplikaci stala standardní léčbou pro nemocné s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty.

Paliativní efekt u nemocných s hormonálně rezistentním karcinomem prostaty prokázal i vinorelbin. Kombinovaná léčba zvyšuje léčebnou odpověď měřenou poklesem PSA o více než 50 %, a to v 30,1 % pro rameno s vinorelbínem versus 19,2 % pro rameno s hydrokortizonem. Urychluje nástup klinického efektu léčby a zvyšuje klinický benefit, ale neovlivňuje délku přežití.

Léčba druhé linie hormonálně refrakterního karcinomu prostaty nebyla prozatím definovaná, změnu přinesly až výsledky studie TROPIC, kde podání cabazitaxelu ve srovnání s mitoxantronem prokázalo 30% redukci úmrtí na diseminovaný karcinom prostaty.

Několik studií definovalo prognostické faktory pro přežití u mužů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty. Berry ve své studii definoval, že věk nad 65 let, mnohočetné metastatické postižení skeletu, anemie, špatný klinický stav, přítomnost měkko-tkáňových metastáz, anemie, zvýšená hladina alkalické fosfatidy, laktát dehydrogenázy zkracuje dobu přežití. Erich zase definoval i jiné další prognostické faktory: předchozí odpověď na hormonální terapii, anorexie, bolest, symptomy obstrukce.



Nové horizonty možností léčby kostního postižení spojeného s karcinomem prostaty.

Dalibor Pacík

Urologická klinika FN Brno, LF MU

V prezentaci je zhodnocen výskyt kostního postižení u pacientů s pokročilým karcinomem prostaty (vyvolaných jak přímo nádorovým postižením nebo důsledky hormonální léčby) a s tím spojená rizika.

Zvlášť je pak vyzvednut patogenetický mechanismus RANK ligandu a jeho blokády při vzniku, prevenci a zásahu do těchto skeletálních postižení, které ve svých důsledcích nejenom výrazně zhoršují kvalitu života, ale i délku života ve svých důsledcích nakonec zkracují.

Na výsledcích vlastního souboru 104 pacientů s pokročilým karcinomem prostaty léčených androgenní deprivací déle než rok ukazují, že pokles denzity kostního minerálu bederní paterě, kyčle a femuru na úroveň osteopenie a osteoporózy postihuje až 75 % takto léčených mužů a pokud přidáme hodnocení i distální třetiny kosti vřetenní je postiženo až 88 % mužů. Jestliže máme k dispozici léčbu, která těmto nepříznivým důsledkům může zabránit a komplikacím předejít, je to jistě nesmírně důležitá možnost a potenciál příznivého ovlivnění léčby a kvality života těchto pacientů.

Obsah příloženého USB flash disku



- Možnosti primární prevence karcinomu prostaty – běžná klinická praxe, nereálná fikce či blížká budoucnost?
Vítězslav Vít (Urologická klinika FN Brno, LF MU)
- Zánět a zhoubný nádor prostaty – příčinná souvislost nebo náhodná časová koincidence?
Jiří Heráček (Urologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha)
- Karcinom prostaty – sekundární prevence, smysl časné diagnostiky, kdy ji zahájit a kdy ukončit. Technické aspekty operace I.
Dalibor Pacík (Urologická klinika FN Brno, LF MU)
- Karcinom prostaty a možnosti zobrazovacích vyšetření, histoscaning a kudy dál?
František Zátūra (Urologická klinika FN Olomouc)
- Biopsie prostaty – současná strategie, kde, kolik, jak odebírat vzorky?
Aleš Čermák (Urologická klinika FN Brno, LF MU)
- Radikální prostatektomie – může zdokonalování techniky zlepšovat výsledky, hraje operační přístup roli? Technické aspekty operace II.
Dalibor Pacík (Urologická klinika FN Brno, LF MU)
- Konvenční otevřená a roboticky asistovaná radikální prostatektomie – lze hovořit o tom, že některá je lepší?
Petr Filipenský (Urologické oddělení & Centrum Robotické Chirurgie FN u sv. Anny v Brně)
- Inkontinence moče po radikální prostatektomii.
Tomáš Hanuš (Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze)
- Radikální prostatektomie a zachování erekce. Jak dosahovat optimálních výsledků a jak předejít této kvalitě života narušující komplikaci?
Robert Grill (Urologická klinika 3. LF UK Praha a FN Královské Vinohrady)
- Radioterapie karcinomu prostaty, komplikace, efektivita.
Pavel Šlampa (Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav)
- Biomarkery karcinomu prostaty – jejich role v diagnostice, efektu léčby i sledování onemocnění.
Marek Babjuk (Urologická klinika FN Motol a 2. LF UK)
- Pokročilý a diseminovaný karcinom prostaty, hormonálně senzitivní a rezistentní – kterou léčebnou modalitu racionálně zvolit a proč?
Jana Katolíková (Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u svaté Anny, Brno)
- Nové horizonty možností léčby kostního postižení spojeného s karcinomem prostaty.
Dalibor Pacík (Urologická klinika FN Brno, LF MU)
- Current Biomarkers Brochure and Slides - Alexandre de la Taille, Jack Schalken
- Future Biomarkers Brochure and Slides - Alexandre de la Taille, Jack Schalken
- How to Use Nomograms in Practice
- Nomograms Software
- PSA Doubling Time and its Calculation

3i Pathways

IDENTIFIKOVAT • INDIVIDUALIZOVAT • INOVOVAT




Diphereline® S.R. 11,25 mg
triptorelin

Zkrácená souhrnná informace o přípravku DIPHERELINE® S.R. 11,25 mg.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Prášek: 1 lahvička obsahuje: léčivá látka – Triptorelinum 15,0 mg, (odpovídá triptorelinu embonas 19,5 mg). 1 dávka obsahuje: 11,25 mg triptorelinu. Rozpouštědlo: 1 ampulka obsahuje: Mannitolum 16,00 mg, Aqua pro injectione q.s. ad. 2000,00 mg. **Indikace:** *Rakovina prostaty:* Léčba místně pokročilé nebo metastatické rakoviny prostaty. Pacienti, kteří dosud nedostávali hormonální terapii, vykazují markantnější odpověď na léčbu a odpovídají častěji. *Genitální a extragenitální endometrióza (stádium I až IV):* Léčba by neměla být podávána déle než 6 měsíců (viz Nežádoucí účinky). Nedoporučuje se provádět druhou léčebnou kúru triptorelinem či jiným GnRH analogem. *Předčasná puberta:* Před 8 lety věku u dívek a 9 lety u chlapců. **Dávkování a způsob podání:** Jedna intramuskulární injekce Diphereline S.R. 11,25 mg každé 3 měsíce. Viz Souhrnná informace o přípravku. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na GnRH, jeho analoga nebo kteroukoli složku léčivého přípravku (viz bod „Nežádoucí účinky“). **Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití:** U dospělých může dlouhodobá léčba analogy GnRH vést ke ztrátě kostní hmoty, což zvyšuje riziko osteoporózy. Úprava antihypertenzní léčby může být potřeba u pacientů s takovou léčbou. Před předepsáním triptorelinu by mělo být potvrzeno, že pacientka není těhotná. *Rakovina prostaty:* Triptorelin, tak jako jiná analoga GnRH, nejprve působí přechodně zvýšení hladiny sérového testosteronu a případnou následnou exacerbaci příznaků zpravidla spojených s rakovinou prostaty. Ke zrušení tohoto iničiálního vzestupu hladiny testosteronu je možné zvážit užití antiandrogenu na začátku léčby. Pacienti s močovou obstrukcí nebo kompresí míchy nebo pacienti s obzvláštním rizikem jejich rozvoje by měli být pozorně sledováni. Je užitečné pravidelně kontrolovat krevní hladiny testosteronu, které by neměly přesáhnout 1 ng/ml. *Předčasná puberta:* U dívek – počáteční ovariální stimulace na počátku léčby, následovaná léčbou způsobeným vyřazením estrogenů, může vést v prvním měsíci k vaginálnímu krvácení mírné nebo střední intenzity. *Endometrióza:* Při užití v doporučené dávce působí triptorelin konstantní hypogonadotropickou amenorrhou. Jestliže se krvácení objeví po prvním měsíci, měla by se změřit hladina plasmatického estradiolu a pokud je hladina pod 50 pg/ml, mělo by se pátrat po možné organické lézi. Po vysazení léčby se navrácí ovariální funkce a ovulace se objevuje přibližně 5 měsíců po poslední injekci. Nehormonální metoda antikoncepce by se měla užívat během léčby. **Interakce:** Nebyly hlášeny žádné klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky. **Těhotenství a kojení:** *Těhotenství:* Studie na zvířatech neodhalily žádné teratogenní účinky. Během postmarketingového sledování a u omezeného počtu těhotných žen vystavených triptorelinu nebyly zaznamenány malformace nebo fetotoxicita příslušitelná přípravku. Avšak jelikož je počet pacientů příliš malý na to, aby se dospělo k závěrům o rizicích fetální malformace nebo fetotoxicity, v případě otěhotnění pacientky léčené triptorelinem by měla být léčba zastavena. *Kojení:* Triptorelin se nedoporučuje užívat během kojení. **Nežádoucí účinky:** Všeobecná tolerance u dospělých: Velmi časté: mírné až závažné návaly a pocení, jež obvykle nevyžadují přerušování léčby. U dětí: Obecná tolerance u dětí: reakce hypersenzitivity, bolest hlavy, návaly horka a genitální krvácení. Viz Souhrnná informace o přípravku. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **Velikost balení:** Lahvička s lyofilizátem, lahvička s rozpouštědlem, 1 prázdná injekční stříkačka a 2 jehly v blistru. **Poznámka:** Dříve než předepíšete lék, seznamte se, prosím, pečlivě se Souhrnnou informací o přípravku (SPC). **Registrační číslo(a):** 56/009/03-C. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 22. 1. 2003/26. 5. 2010. **Datum revize textu:** 26. 5. 2010. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **Způsob hrazení:** Ke dni tisku tohoto materiálu je přípravek vázán na lékařský předpis, plně hrazení pojišťovnou dle podmínek režimu K/P.



 **Diphereline® S.R. 11,25 mg**
triptorelin

3
měsíce

Léčí muže
s lokálně pokročilým
a metastatickým
karcinomem prostaty

Mít možnost být u toho
je pro některé muže rozhodující

 **IPSEN**
Innovation for patient care

Pro další informace se, prosím, obraťte na adresu:
Ipsen Pharma o.s., Evropská 136, 160 00 Praha 6
tel.: 242 481 821, fax: 242 481 828
www.ipsen.cz