

LHRH ANALOGA V LÉČBĚ KARCINOMU PROSTATY (CAP) EAU GUIDELINES (EAUG) A REALITA DENNÍ PRAXE V EVROPĚ A V ČESKÉ REPUBLICE

M. Hanuš, M. Matoušková
Urocentrum, Praha

Souhrn

Vysoká incidence karcinomu prostaty je předmětem hledání optimálních způsobů léčby. Doporučené postupy EAU, vycházející z výsledků dosud provedených studií, by měly být vodítkem výběru, i když je možné, že probíhající globální studie mohou vést k dílčím změnám. Průzkum mezi 150 evropskými urology ukázal signifikantní rozdíly mezi EAU doporučenými postupy a léčbou užívanou v denní praxi. Vyplynula potřeba další edukace, především při volbě LHRH analog. Průzkum mezi českými urology též odhalil nesprávně malé používání LHRH analog, zejména v léčbě vyšších stadií karcinomu prostaty.

Klíčová slova: karcinom prostaty, léčba, LHRH analoga.

LHRH ANALOGUE IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER, EAU GUIDELINES AND THE REALITY OF EVERYDAY PRACTICE IN EUROPE AND CZECH REPUBLIC

Summary

High incidence of prostate cancer is a subject of continuous search for optimal therapeutic approach. EAU guidelines, based on the results of studies already being done, present generally recommended treatment modalities. But some partial changes derived from the results of ongoing global studies are admitted. Survey done among 150 european urologists has shown significant differences between guidelines recommendations and routine daily practice. Farther education seems to be necessary esp. in indication of LHRH analogs. The same survey given to Czech urologists similarly revealed an incorrect low use of LHRH analogs mainly in the therapy of the advanced disease.

Key words: prostate cancer, therapy, LHRH analogs.

Česká urologie 2007; 11(2): 98–102

Úvod

Karcinom prostaty (CaP) se dlouhodobě řadí k nejčastějším onkologickým onemocněním mužů a dosud má narůstající incidenci. Celkově představuje přes 11 % malignit mužské populace. Nárůst je dán plošnou snahou o časnou detekci a posun směrem k časnějším stádiím souvisí s rutinním zavedením vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA) do diagnostického algoritmu. Aktivní přístup k diagnostice CaP u nás vede k zachycení přibližně 1/3 pacientů v lokalizované formě onemocnění, kde předpokládáme možnost vyléčení radikální chirurgickou nebo radiační léčbou. U lokálně pokročilého onemocnění je na místě k dosažení stabilizace nemoci u velké části pacientů endokrinní léčba jako monoterapie, nebo jako součást multimodální léčby. Zlatým standardem hormonální léčby bývala chirurgická kastrace (orchiektomie). Dnes lze stejného efektu dosáhnout podáváním LHRH analog. Hovoříme o chemické kastraci. Hormonální léčba může kombinovat blokující efekt LHRH analog na Leydigovy buňky varlete (blokádou tvorby testosteronu) s obsazením androgenního receptoru v prostatické buňce neúčinným analogem (antiandrogenem), popřípadě ještě se snížením účinnosti 5 α -reduktázy (finasterid, dutasterid). Pak hovoříme o totální (maximální, komplexní) androgenní blokádě TAB, MAB, CAB.

Materiál a metodika

Alcaraz a Teilac (1) předložili na interaktivní sekci pořádané v rámci sympozia Nové horizonty v urologii (Maltá, 29.–30. října 2005) 150 přítomným urologům z evropských zemí 4 kazuistiky CaP s nabídkou léčebných variant vycházejících z EAU guidelines 2005 (EAUG) (2). Autoři hledali odpověď na otázku, jak se v denní praxi evropských urologů odrážejí doporučení EAU a připojují svůj komentář.

Protože český urolog řeší podobné případy a má k dispozici různé doporučené postupy, sestavili jsme vlastní dotazník, který zahrnul 4 zmíněné případy a dále obsahoval navíc několik otázek, jenž by mohly vysvětlit odlišnosti v postupu českých urologů. Ten jsme předložili k elektronickému hlasování 69 urologům přítomným na satelitním sympoziu, pořádaném onkologickou sekcí ČÚS, na konferenci ČÚS v říjnu 2006 v Českých Budějovicích.

Dále jsme, již před konferencí, na webu SAU provedli průzkum mezi 122 ambulantními urology, zaměřený na prováděnou onkologickou diagnostiku a léčbu.

Respondenti na Maltě indikovali léčbu u 4 nemocných s karcinomem prostaty v různých fázích onemocnění. Ve výsledcích předkládáme odpovědi 150 evropských urologů na Maltě a 69 českých v Českých Budějovicích.

Odpovědi dokumentují zvolený výběr léčby ambulantními urology v ČR a srovnávají jej s výběrem urologů v Evropské unii ke stejným kauzám.

Ve výsledcích nejprve uvádíme několik otázek, na které odpovídali jen čeští urologové.

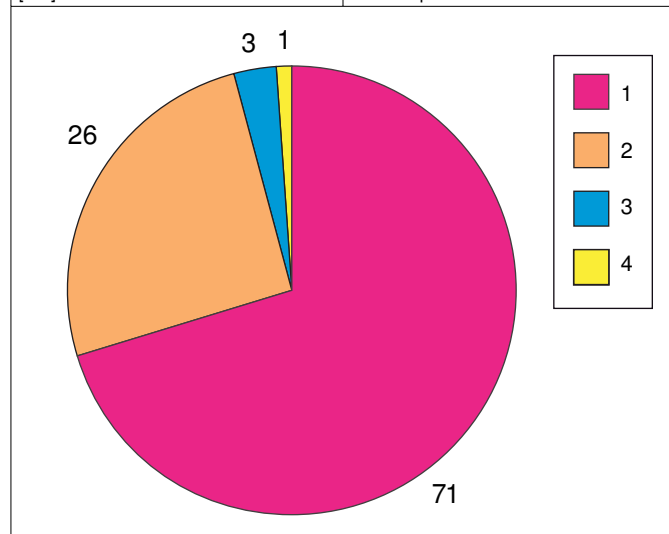
Výsledky

Otázky, na které odpovídalo v průzkumu SAU 122 českých urologů:

Používáte RHLH analoga v klinické praxi?

Tabulka 1. RHLH analoga v klinické praxi

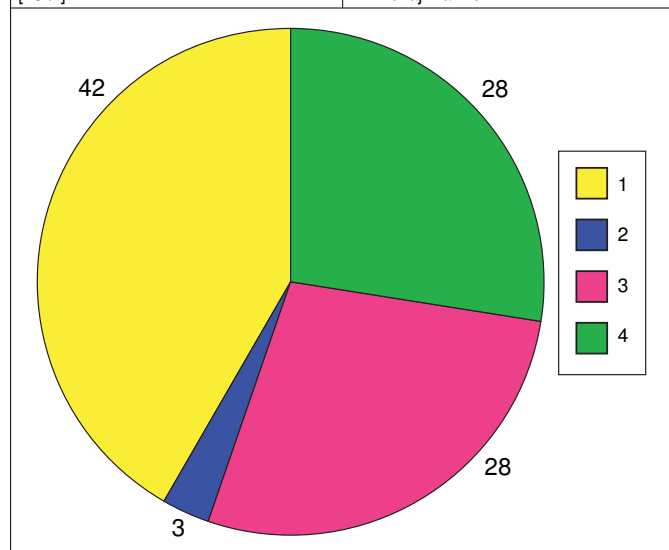
[71 %]	1 – nepoužívám
[26 %]	2 – < 3 aplikace/3 měsíce
[3 %]	3 – < 8 aplikací/3 měsíce
[0 %]	4 – > 8 aplikací/3 měsíce



Kdy zjišťujete hladinu testosteronu?

Tabulka 2. Testosteron zjišťuji v rámci

[42 %]	1 – LOH (Late Onset of Hypogonadism)
[3 %]	2 – CaP
[28 %]	3 – LOH i CaP
[28 %]	4 – nezajímá mě



Měla by koncepce uroonkologické péče zahrnovat samostatnou uroonkologickou péči poskytovanou urology na všech úrovních, s výjimkou systémové cytotoxické léčby?

[86,49 %] 1 – ANO

[13,51 %] 2 – NE

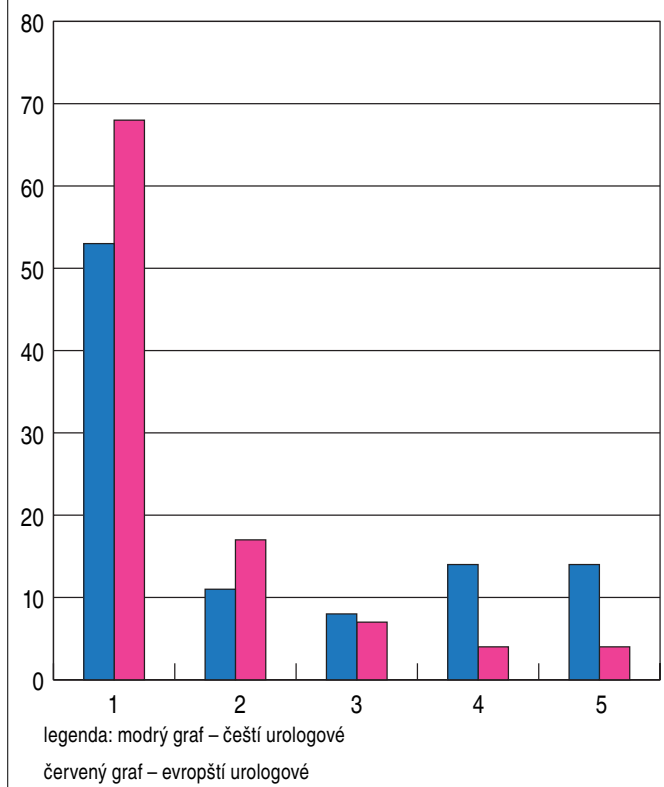
A nyní otázky, na které odpovídalo 150 evropských a 69 českých urologů (Malta a České Budějovice):

Případ první: lokálně ohraničený karcinom

- 70letý muž
- T2b
- Gleasonovo skóre 7 (4 + 3) v 6/10 vzorků
- Mírné příznaky
- Neschopen chirurgického výkonu

Tabulka 3. Srovnání odpovědí evropských a českých urologů

Česko %	Evropa %
[53]	1 – Radioterapie s hormony 68
[11]	2 – LHRH analoga 17
[8]	3 – Pečlivé sledování WW 7
[14]	4 – Antiandrogeny 4
[14]	5 – Ostatní 4



- Life expectancy asi 10 let
- PSA 16 ng/ml

Závěr: EAUG verzus praxe v případě lokalizovaného karcinomu: EAUG doporučují kombinovanou radioterapii. S nimi shodně převaha evropských urologů, nicméně

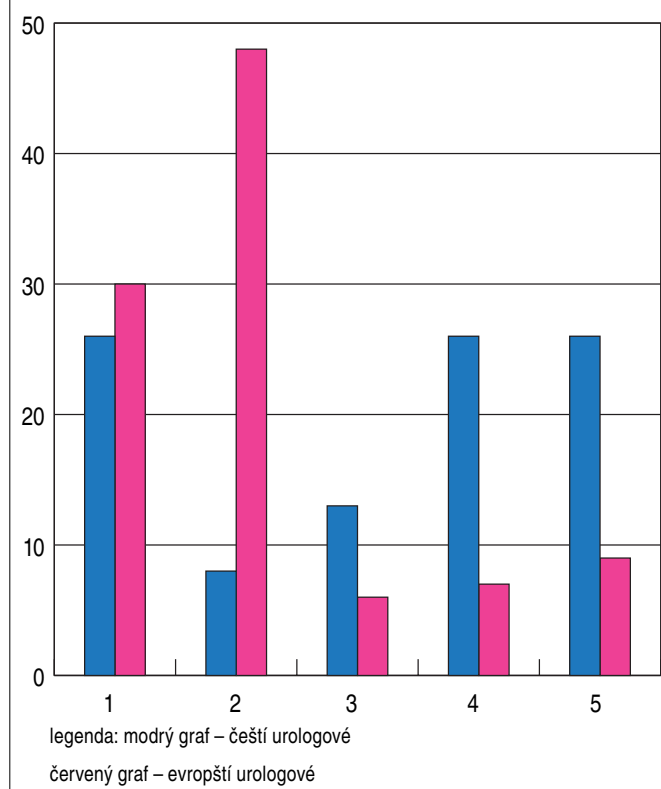
17% z nich by volilo LHRH analoga. Čeští urologové dávali přednost antiandrogenům.

Případ druhý: lokálně pokročilý karcinom

- 74letý muž
- T3b, N0, M0
- Mírné příznaky
- Neschopen chirurgického výkonu
- Gleason skóre 8 (4+4) v 8/10 vzorků
- Life expectancy asi 5–10 let
- PSA 20 ng/ml

Tabulka 4. Srovnání odpovědí evropských a českých urologů

Česko %	Evropa %
[26]	1 – Radioterapie plus hormony 30
[8]	2 – LHRH analoga 48
[13]	3 – Pečlivé sledování 6
[26]	4 – Antiandrogeny 7
[26]	5 – Ostatní 9



Závěr: EAUG doporučují u lokálně pokročilého nádoru: radioterapii a hormony u mladších (do 55 let) a LHRH analoga u starších mužů.

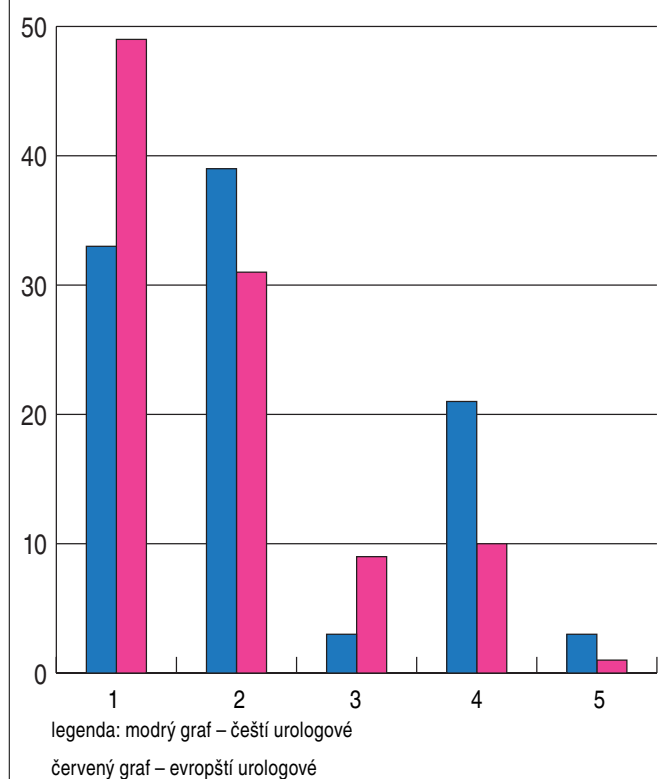
Evropští urologové se s přihlédnutím k věku více blíží pojetí EAUG, čeští se výrazně přiklánějí opět k antiandrogenům, analoga volí velmi zřídka.

Případ třetí: biochemická recidiva, 4 roky po RAPE

- 68letý muž

Tabulka 5. Srovnání odpovědí evropských a českých urologů

Česko %	Evropa
[33] 1 – Radioterapie	49
[39] 2 – LHRH analoga	31
[3] 3 – pečlivé sledování	9
[21] 4 – Antiandrogeny	10
[3] 5 – Ostatní	1



- PSA recidiva, 4 roky po RAPE (pT2a, PSA 7ng/mL, Gleasonovo skóre 6)
- PSA doubling time 15 měsíců

Závěr: EAU guidelines u biochemické recidivy po RAPE doporučuje salvage radioterapii při elevaci PSA > 1,5 ng/ml.

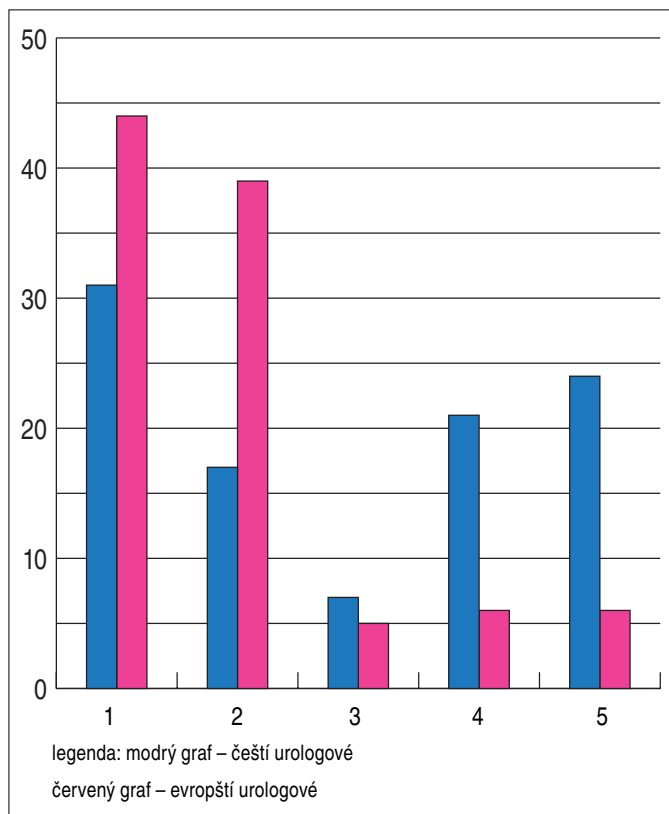
Salvage radioterapii ve shodě s EAUG indikovala asi polovina evropských urologů. 30% se rozhodlo pro LHRH analoga. Preferenci před přežitím měla kvalita života nemocných. Čeští urologové se opět více přikláněli k antiandrogenům.

Případ čtvrtý: metastazující karcinom

- 74letý muž
- Mírné příznaky

Tabulka 6. Srovnání odpovědí evropských a českých urologů

Česko %	Evropa %
[31] 1 – CAB	44
[17] 2 – LHRH analoga	39
[7] 3 – pečlivé sledování	5
[21] 4 – Antiandrogeny	6
[24] 5 – ostatní	6



- Biopsie 7/10 vzorků pozitivních
- Gleason 7(4+3)
- PSA 32 ng/ml
- Uzliny >2 cm na CT: N+, MX

Závěr: EAUG se přiklání k hormonální léčbě. Přes 40% evropských urologů volilo totální blokádu a nece-
lých 40% LHRH analogů. Čeští urologové dávali před-
nost antiandrogenům.

Diskuze

Indikaci k použití hormonální léčby a jejich modalit uvádějí různé doporučené postupy (EUA, AUA, ČUS, ČOS a další). Každý z těchto postupů má mírně odlišnou strukturu, vycházející ze specifických regionálních podmínek. Dá se říci, že se ale v ryze medicínském přístupu prakticky neliší. Hovoříme-li o regionálních podmínkách, zde mohou být rozdíly výrazné, např. dané tím, který lékař je oprávněn léčbu podávat, kdo ji indikuje, jaké limity lékaře omezují a další. V některých zemích mohou být doporučené postupy výraznou oporou pro smluvní ujednání (např. v České republice), jinde je tato otázka bezvýznamná. Nicméně ani vlastní postupy, vydané autoritami, nejsou závazné, natož vymahatelné a odlišný postup lékaře nelze právně napadnout. To vyplynulo z diskuze kolem výsledků odpovědí evropských urologů na konferenci na Maltě. Přítomní urologové zdůrazňovali, že se

v denní ambulantní praxi řeší složitost aspektů v konkrétních případech, které aplikace hledisek guidelines nemusí zcela pokrývat. Obecně byl vytýkán evropským postupům příliš velký akcent na přežití a malý důraz na kvalitu života.

Mezi českými urology je dosud viditelná preference podávání antiandrogenů tam, kde evropské postupy doporučují LHRH analogy. Zde jsme se významně odlišovali od urologů evropských, kteří analogy u vyšších stádií CaP podávají ve shodě s EAUG.

Pozvolna se v podvědomí českých urologů zabydluje modernější přístup indikací hormonální suprese odsunující do pozadí chirurgickou kastraci. Výkon nepochybně laciný a účinný, avšak nevratný. Pozvolný růst CaP a mnohdy velmi dobrá odezva na hormonální léčbu nám dovolí aplikovat léčbu přerušovaně s mnohaměsíčními přestávkami (IAS – intermitentní androgenní suprese). Taková přestávka umožní restituci funkcí patologicky změněných při medikamentózním hypogonadismu. Stav v podstatě fyziologicky probíhající u seniorů a označovaný jako LOH (late onset of hypogonadism). U nemocných se setkáváme po vysazení androgenní suprese s pocitem návratu psychické i fyzické svěžesti a oživení sexuálních funkcí. Tento aspekt – udržení kvality života – je zvláště u onkologických pacientů prioritní.

Biochemická kastrace neměla u nás též dostatečnou oporu ve znění zásad kategorizace léčiv. Ale novela Vyhlášky Ministerstva zdravotnictví o úhradách léčiv a potravin pro zvláštní lékařské účely (3) tuto diskrepanci mění a tím umožňuje v preskripci LHRH analog plnou shodu se zněním evropských guidelines. Vzhledem ke snížení cen analog je dokonce jejich používání i lacinější, a tudíž můžeme tento standard vyspělých evropských zemí podat většímu počtu našich nemocných.

Závěr

Alcazar a Teilac uzavírají, že je významný rozdíl mezi evropskými guidelines a denní praxí. Z diskuze na Maltě vyplynulo, že EAUG nedávávají jasná pravidla pro všechny nemocné, které v denní praxi urologové řeší. Autoři proto považují za potřebnou další edukaci evropské urologické obce.

Nicméně průzkum naznačil určité názorové odchylky v indikacích, kdy urologové více preferují aspekt kvality života nemocného proti aspektu délky přežívání. Zdá se, že tento přístup evropská urologie bude muset v dalších úpravách guidelines zohlednit.

V České republice je mezi urology velmi dobrá informovanost o doporučeních EAU, avšak legislativa a následně smluvní omezení zdravotních pojišťoven se nejspíše promítly do jiných preskripčních preferencí (antiandrogeny). Současná novela vyhlášky o úhradách léčiv již umožňuje poskytnout českým pacientům ev-

ropský standard, aniž by náš urolog narážel na smluvní omezení.

Zasláno redakci

1. 4. 2007

Akceptováno

9. 5. 2007

Literatura

1. Alcazar A, Teillac P. Hormone Therapy for Prostate Cancer: Guidelines versus Clinical Practice. Eur Uro Suppl 2006; 5: 362–368.
2. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2005; 48: 546–551.
3. Vyhláška MZ č. 63/2007 Sb. o úhradách léčiv a potravin pro zvláštní lékařské účely (účinnost od 1. 4. 2007).

doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.
Urocentrum
Karlovo náměstí 3, 120 00 Praha 2
e-mail: hanus@bon.cz