

Včasný karcinóm prostaty: osobitosti liečby

Doc. MUDr. Frederico Goncalves, PhD.

CUIMED, s. r. o., Urologická ambulancia, Bratislava

Urologické oddelenie Nemocnice sv. Michala, a. s., Bratislava

Po zavedení PSA skríningu do klinickej praxe sa zvýšila incidencia malých, lokalizovaných, dobre diferencovaných karcinómov prostaty. V súčasnosti sa aj tieto nádory liečia radikálnymi postupmi, často spojenými so závažnými komplikáciami. Alternatívny postup predstavuje aktívne sledovanie. Autor poukazuje na osobitosti včasne diagnostikovaného karcinómu prostaty a potrebu stratifikácie pacientov a používania nomogramov na návrh optimálneho liečebného postupu. Rozoberá rôzne aspekty osobitostí pacientov so zreteľom na ich predpokladaný čas prežívania a biologickú povahu nádoru. Poukazuje na súčasné trendy liečby podľa stratifikačných skupín. Kriticky sa vyjadruje k novým, zatiaľ experimentálnym postupom žiarenia v liečbe karcinómu prostaty.

Kľúčové slová: včasný karcinóm prostaty, nomogramy, stratifikácia pacientov, aktívne sledovanie, liečba

Early prostate cancer: particularities of treatment

Introduction of prostate cancer screening using PSA leads to a disproportional increase of cancer incidence. Most of those tumors are small and indolent in behavior. When diagnosed, they are usually managed by radical treatment modalities despite the growth of serious adverse events of such therapy. Active surveillance appears to be an alternative treatment approach for the majority of those patients. Author stresses on the particularities of the prostate cancer diagnosed in the PSA era. Show the importance of patient stratification and the utility of the use of nomograms in clinical praxis. The clinical importance of treatment choices based on patient's life expectancy, concomitant diseases on one side and cancer biological behavior in the other side is discussed. Critically discuss the new approach of radiation with proton beams advertising that it remains an experimental therapeutic choice.

Key words: early prostate cancer, nomograms, patient stratification, active surveillance, therapy

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(1): 38–41

Úvod

V ostatných rokoch rozsiahle používanie PSA dramaticky zvýšilo incidenciu karcinómu prostaty. Napriek tomu mortalita na karcinóm prostaty ostala nezmenená, eventuálne poklesla iba málo. Vysoká prevalencia tohto ochorenia v populácii nad 50 rokov necháva tušiť, že karcinóm prostaty predstavuje široké spektrum malígneho ochorenia. Jeho biologické správanie je rôznorodé, väčšinou však ide o indolentný karcinóm, ktorý sa za života svojho hostiteľa nemusí klinicky manifestovať. Malá časť mužov má klinicky manifestný karcinóm a pri týchto s ohľadom na závažnosť sprievodných ochoreníach je toto ochorenie zväčša letálne, toto nazývame „paradoxný nádor“ (1).

V roku 2015 sa v USA odhadovalo 220 800 nových diagnostikovaných prípadov karcinómu prostaty, čo predstavovalo 26 % všetkých malígnych nádorov u mužov. Ročne sa zaznamenáva pokles v úmrtnosti približne o 3,8 %. V roku 2015 sa predpokladalo 27 540 úmrtí na ochorenie. Incidencia karcinómu prostaty však v posledných rokoch klesá a v roku 2016 sa odhaduje na 180 890 nových karcinómov a 26 120 prípadov úmrtí. Pokles incidence možno vysvetľovať tak, že sa v ostatnom čase sprísnilo kritériá na vyšetrenie PSA a na indikácie biopsie prostaty (2). Odber PSA sa u pacientov nad 75 rokov

v rámci skríninového programu neodporúča, pretože sa nepredpokladajú potenciálne výhody z diagnostiky ochorenia u asymptomatického pacienta vo vzťahu k prežívaniu jedinca. V Európe sa očakával v roku 2012 výskyt 399 956 nových prípadov karcinómu prostaty, čo predstavovalo 19,1/100 000 mužov a úmrtnosť sa odhadovala na 92 247 prípadov, čo predstavovalo 19,3/100 000 mužov (3). Podobne ako v USA je veľká diskrepancia medzi výskytom a úmrtnosťou na karcinóm prostaty. Na ilustráciu, karcinóm pľúc mal v Európe v roku 2012 výskyt 409 900 prípadov a 354 400 úmrtí. Z toho vyplýva, že väčšina karcinómov prostaty nie je počas života muža potenciálne letálna. Problém však je, že nejstuuje marker, ktorý by vedel odhadnúť biologické správanie karcinómu prostaty a jeho potenciálnu letalitu u jednotlivcov. V tomto kontexte sa ukazuje naliehavá potreba vývoja nových markerov karcinómu prostaty. Ak sa nevie správne identifikovať biologické správanie jednotlivých karcinómov prostaty pomocou jednoduchej metódy, potom budeme svedkami pokračujúcej nadbytočnej diagnózy, ale najmä nadbytočnej liečby. Rozsiahle skríninové populačné programy takisto vedú k odhaleniu zvýšeného počtu mužov s nesignifikantným karcinómom prostaty. Výsledky štúdie ERSPC jasne ukázali zvýšený výskyt nesignifikantných karcinómov prostaty. Autori

poukázali aj na fakt, že skríninový populačný program odhalí karcinóm až o 12,3 roka skôr (lead time bias). Najpodstatnejšie poznanie tejto štúdie je v odhalení, že PSA nie je ideálny marker pre populačné skríninové programy. Až 50 % diagnostikovaných karcinómov bolo nesignifikantných a výzva pre budúcnosť bude zabraňovať diagnózu indolentných karcinómov (4).

V ére PSA sa odhaduje, že až 98 % radikálnych chirurgických zákrokov pre karcinóm prostaty bolo indikovaných zbytočne. Nadbytočná diagnóza a liečba prinášajú so sebou zvýšený výskyt vedľajších účinkov liečby. Pacientom nepriaznivé účinky znižujú kvalitu života, ako aj narúšajú ich psychický komfort. Netreba zabudnúť, že nadbytočná liečba neúmerne zvyšuje náklady nielen na liečbu ochorenia, ale aj vedľajších účinkov (krvácenie – krvné deriváty, inkontinencia moču – hygienické pomôcky, eventuálne antimuskariniká alebo oboje, erektilná dysfunkcia). V ostatných rokoch vďaka poznaniu, že chaotické skríninové používanie PSA vedie k nadbytočnej diagnóze a liečbe inak nesignifikantných karcinómov prostaty, sme svedkami postupného poklesu incidence karcinómu prostaty (5, 6).

V ostatných rokoch sa najviac diagnostikuje karcinóm prostaty vo včasnom štádiu ochorenia. S ohľadom na to, čo s daným ochorením robiť po stanovení diagnózy a pri nedostatku adekvát-

neho markera biologického správania ochorenia sa vyvinuli stratifikačne kategórie ochorenia vo vzťahu k riziku progresie a úmrtia na následky choroby. Stratifikácia rizika ochorenia v čase diagnózy najlepšie pomáha pri stanovení optimálneho liečebného postupu.

Predpokladané prežívanie

Pred plánovaním stratégie liečby včasného karcinómu prostaty sa treba vždy zamyslieť nad predpokladaným obdobím prežívania pacienta. Modely určenia predpokladaného času prežívania u mužov sú komplexné a rôzne. Väčšinou vychádzajú zo sociálnych modelov používaných komerčnými poisťovňami zaoberajúcimi sa životným poistením, ako aj sociálnou poisťovňou pri plánovaní politiky dôchodkového poistenia. Na zjednodušenie sa môžu použiť WHO tabuľky prežívania podľa jednotlivých krajín (7). Predpokladané obdobie prežívania individuálneho pacienta sa potom určí tak, že k hodnote z tabuľky sa pripočíta alebo odčíta 50 % podľa toho, či pacienta priradíme k hornému kvartilu zdravia (považujeme ho za zdravého) alebo k dolnému kvartilu (považujeme ho za chorého) (8). Predpokladané dožitie pacienta sa stáva dôležitou premennou, aby sa s ním aj s jeho rodinou naplánovala následná optimálna liečba. Ak však predpokladané obdobie dožitia je v dôsledku iných závažných ochorení maximálne 5 rokov, na mieste je odložená liečba.

Nomogramy a rizikové skupiny

Výraznou pomocou na plánovanie a odporúčanie optimálnej liečby sa ukazujú nomogramy. V ostatnom čase sa vyvinuli nomogramy na jednotlivé typy liečebných postupov a na rôzne štádiá ochorenia.

V poslednom období viaceré pracovné skupiny v USA vytvorili modely štatistických predpovedí, tzv. nomogramy, ktoré predpovedajú priebeh choroby u individuálneho pacienta. Pre známu heterogénnosť prirodzenej povahy karcinómu prostaty prevažujúci počet nomogramov autori navrhli pre karcinóm prostaty. Používanie nomogramov u pacientov s karcinómom prostaty môže už pred samotnou liečbou spresniť odhad prognózy pre daný liečebný postup. Nomogramy interpretujú lekári a pri výbere liečby informujú pacientov a rodinu o pravdepodobnej prognóze choroby pri danom liečebnom postupe (9). Lekár pri odporúčaní liečby u pacienta s diagnostikovaným karcinómom prostaty musí zvažovať očakávanú dĺžku života, sprievodné choroby, charakteristiku nádoru (Gleasonovo kombinované skóre, klinické štádium – TNM, PSA), účinnosť,

možné komplikácie a vedľajšie účinky vybranej liečby. Odborník musí predpokladať, či zvolený liečebný postup vylieči chorobu a zväžiť jeho krátkodobé a dlhodobé účinky na kvalitu života. Nomogramy používajú všetky tieto premenné, ktoré sa spracovali na základe údajov získaných od tisíc pacientov, ktorí postúpili jednotlivé liečebné postupy a u ktorých sú známe ich dlhodobé osudy z hľadiska správania ochorenia (čas do progresie, čas do vzniku metastáz a celkové a špecifické prežívanie). Model klinických stavov je dynamický, poskytuje predpoveď pre každý individuálny stav, ktorý pomáha lekárovi a pacientovi pri výbere vhodnej liečby (10). Napríklad v čase diagnózy lokalizovaného karcinómu treba vybrať liečbu s najväčšími vyhliadkami na vyliečenie a s najpriateľnejším vplyvom na kvalitu života. Po definitívnej lokálnej liečbe sa môže použiť iný nomogram na rozhodnutie za alebo proti adjuvantnej liečbe. Pri narastaní hladín PSA po definitívnej liečbe možno použiť ďalšie nomogramy rozhodujúce o záchranej liečbe. Teda liečebné ciele pre pacienta s lokalizovanou chorobou sú úplne odlišné od cieľov pre pacienta s pokročilou chorobou. Pre prvého je koncový cieľ predísť biochemickej recidíve, pre druhého predĺženie života alebo prevencia príznakov. Ideálny koncový cieľ je prežívanie pacientov (11). Najznámejšie nomogramy sú Partinove tabuľky a Katanov nomogram (12, 13). Používanie nomogramov však nie je v klinickej ambulantnej praxi jednoduché a vyžaduje pomerne veľa času stráveného hľadaním optimálneho nomogramu a diskusiou s pacientom a jeho rodinou.

Stratifikácia pacientov pred liečbou

V poslednom období sa i napriek nižšej presnosti uprednostňuje stratifikácia pacientov do rizikových skupín. Riziková stratifikácia pacientov s lokalizovaným ochorením používa nasledujúce faktory: štádium ochorenia, stupeň diferenciácie nádoru (Gleasonovo skóre) a hladina PSA v čase diagnózy. Rizikové skupiny podobne ako nomogramy sledujú stratifikáciu pacientov vo vzťahu k optimálnej liečbe a predovšetkým k pravdepodobnosti biochemickej progresie po definitívnej liečbe. Rizikové skupiny sa opakovane validovali a všeobecne sa uznáva, že tvoria lepší základ na odporúčanie liečby ako samotné klinické štádium ochorenia (14, 15).

V súčasnosti sa vytvárali štyri rizikové skupiny:

- **Skupina veľmi nízkeho rizika** sú pacienti diagnostikovaní v klinickom štádiu T1c, Gleasonovo skóre 6 alebo menej, PSA v čase

diagnózy nižšie ako 10 ng/ml. Pacient má pozitívne najviac tri bioptické valčeky a ani v jednom z nich nádorové tkanivo nepostihuje viac ako 50 % objemu valčeka. V neposlednom rade hustota PSA nesmie presahovať 0,15 ng/ml/g.

- **Skupina s nízkym rizikom progresie**, do ktorej patria pacienti s ochorením v štádiu T1 – T2a, Gleasonovo skóre 6 a menej a PSA menej ako 10 ng/ml.
- Do **skupiny so stredným rizikom** zaradíme mužov, ktorí sú v čase diagnózy v štádiu T2b a T2c alebo majú hladinu PSA v sére v rozmedzí od 10 – 20 ng/ml, alebo Gleasonovo skóre 7.
- **Skupinu s vysokým rizikom** predstavujú muži v klinickom štádiu T3a alebo s Gleasonovým skóre 8 – 10, alebo s PSA vyšším ako 20 ng/ml.
- Muži patriaci **do skupiny s veľmi vysokým rizikom** majú ochorenie v klinickom štádiu T3b a T4 alebo Gleasonov primárny stupeň 5, alebo viac ako 4 valčeky s Gleasonovým skóre 8 – 10.

Napriek tomu, že pri sledovaní pacientov (odložená liečba) alebo pri tzv. aktívnom sledovaní (AS) sa ozaj nedá hovoriť o liečbe, ale o postupe pri manažmente ochorenia. Tento prístup vznikol po rokoch usilovnej analýzy výsledkov rôznych liečebných postupov a sledovaní osudu pacientov s ohľadom na ich charakteristiky a na parametre samotného nádoru (16, 17).

AS treba odlišiť od sledovania „watchful waiting“, v literatúre známeho aj pod termínom odložená liečba, ktorá nastúpi po vzniku príznakov (tabuľka). Ide o aktívne rozhodnutie pacienta za pomoci rád lekára špecialistu neliečiť sa, ale radšej byť pozorne sledovaný a v prípade klinickej progresie nádoru s alebo bez príznakov začať liečbu (18). Táto stratégia je optimálna pre pacientov s veľmi nízkym rizikom progresie ochorenia i pre pacientov s predpokladaným obdobím prežitia 20 a viac rokov. Táto skupina pacientov bude profitovať z AS, ako aj z radikálnej liečby (chirurgická liečba, externá rádioterapia a brachyterapia). Primárny postup pre pacientov s predpokladaným obdobím prežívania od 10 – 20 rokov predstavuje AS. Ak sa predpokladá, že pacient pre iné pridružené ochorenia alebo pre biologický vek má pravdepodobné prežívanie menej ako 10 rokov, odporúča sa skôr odložená liečba (19).

Pre skupinu s nízkym rizikom a predpokladaným obdobím prežívania rovným 10 rokov a viac sa odporúča AS, ako aj liečebné postupy s úmyslom pacienta vyliečiť. Ak má pacient vážnejšie pridružené ochorenia alebo vysoký

Tabuľka. Rozdiel medzi aktívnym sledovaním a odloženou liečbou (watchful waiting) podľa Parkera (18)

	Aktívne sledovanie	Odložená liečba
Cieľ	individualizovať liečbu	vyhnúť sa liečbe
Charakteristika pacienta	vhodný na radikálnu liečbu vek 50 – 80 rokov	vek > 70 rokov alebo očakávaná dĺžka života < 15 rokov
Charakteristika nádoru	T1c – T2a Gleasonovo skóre ≤ 6 začiatkové PSA < 10 ng/ml	akékoľvek štádium Gleasonovo skóre ≤ 7 akékoľvek PSA
Sledovanie	PSA každé tri mesiace opakované biopsie	nie je dôležité bez opakovaných biopsií
Indikácie liečby	čas zdvojenia PSA ≤ 2 roky zvýšený grade pri re-biopsii	progresia príznakov
Načasovanie liečby	včasná	odložená
Zámer liečby	radikálna	paliatívna

vek a nepredpokladajú sa výhody z ostatných postupov, pacienti a rodina sa odporúča odložená liečba.

Skupine pacientov so stredným rizikom progresie ochorenia, ak predpokladané prežítie je rovné a vyššie ako 10 rokov, sa odporúča primárne radikálna liečba. Chirurgické odstránenie prostaty predstavuje optimálny prístup, ak je predominantný Gleasonov stupeň 4. U týchto pacientov sa odporúča rozsiahla lymfadenektómia. Pred prostatektómiou sa považuje za vhodné urobiť skrining metastatického ochorenia pomocou zobrazovacích metód. Externá rádioterapia v rozsahu 76 – 78 Gy a/alebo spolu s brachyterapiou a s krátkym adjuvantným režimom hormonálnej liečby (4 – 6 mesiacov) alebo samostatne brachyterapia. Ožarovanie v tejto skupine pacientov sa navrhuje pacientom, ktorí nesúhlasia alebo nie sú vhodní na chirurgickú liečbu. Pacientom, ktorí nespĺňajú vekové kritérium, sa navrhuje odložená liečba.

Skupine pacientov s vysokým a veľmi vysokým rizikom progresie ochorenia sa primárne odporúča liečba vonkajším ožarovaním súčasne s hormonálnou liečbou alebo ich kombinácia s brachyterapiou alebo kombinácia ožarovacích postupov s docetaxelom. Hormonálna liečba s použitím LHRH trvá 2 – 3 roky. Rovnako sa odporúča radikálna chirurgická liečba, ale neuprednostňuje sa. Pre veľmi vysoké riziko sa radikálna chirurgická liečba navrhuje len prísne vybranej skupine pacientov v prípade, že prostata nie je fixovaná na okolité tkanivo. Rozsiahla lymfadenektómia sa u týchto pacientov považuje za štandard (20). Chemická alebo chirurgická kastrácia sa indikuje u vybraných pacientov (21, 22).

Pred návrhom liečby po stanovení diagnózy karcinómu prostaty sa odporúča určiť rozsah ochorenia. Popri klinickom štádiu určenom na základe palpačného nálezu na prostate, sérovej hladiny PSA a histopatologickej charakteristiky

nádoru sa navrhuje určenie lokálneho rozsahu ochorenia iba u pacientov so stredným a vysokým rizikom progresie. Pri histologickom náleze predominantného nádoru so zlou diferenciáciou (stupeň 4) alebo pri vysokom a veľmi vysokom riziku progresie sa odporúča pred plánovanou liečbourobiť multiparametrické MRI a scintigrafické vyšetrenie kosti (23).

Záver

V ostatnom období predstavuje aktívne sledovanie popri liečbe kastrofaktívneho ochorenia najväčšiu výzvu v manažmente karcinómu prostaty. Tento postup sa musí navrhnúť všetkým pacientom s ochorením s veľmi nízkym rizikom a nízkym rizikom progresie ochorenia, ak predpokladaný čas prežítia je v prvom prípade viac ako 20 rokov a v druhom prípade od 10 – 20 rokov. Stále sa nedoriešila otázka, ako často treba pacienta sledovať. Zdá sa, že odber PSA a rektálne vyšetrenie postačí robiť každých 6 mesiacov. Potreba opakovania biopsie závisí od vývoja hladiny PSA v sére, ale aj od času dvojenia PSA. Pred opakovanou biopsiou indikovanou pre podozrenie z progresie ochorenia sa odporúča robiť vyšetrenie orgánu a jeho okolia multiparametrickým MRI (24).

Radikálna prostatektómia predstavuje jediný liečebný postup, ktorý oproti sledovaniu (odložená liečba) predlžuje celkové prežítie a znižuje karcinóm špecifickú úmrtnosť v 18-ročnom sledovaní (SPCG štúdia). No aby sa zabránilo jednému úmrtiu, musia sa liečiť 8 pacienti. Ak sa hodnotili pacienti mladší ako 65 rokov, redukovala sa nadbytočná liečba na polovicu (25). Iná štúdia, v ktorej sa sledovali pacienti v priemere 12 rokov, tieto výsledky nepotvrdila. Štúdia PIVOT nezistila žiadny rozdiel ani v celkovom prežítí, ani v karcinóm špecifickej úmrtnosti (26). Je vhodné podotknúť, že populácia v oboch prospektívnych štúdiách bola rozdielna. V štúdiu SPCG sa zaradilo viac pacientov so stredným a s vysokým rizikom

progresie. Preto sa predpokladá, že chirurgická liečba je skôr vhodnejšia pre pacientov s vyšším rizikom progresie ochorenia.

Rádioterapia sa štandardne rezervuje pacientom so stredným až s vysokým rizikom. Zvyšovanie dávok žiarenia v priemere až na 80 Gy vedie k podstatne lepšej kontrole ochorenia a zlepšeniu celkového prežítia pacientov. Prítom sa pozorovalo aj zníženie karcinóm špecifickej úmrtnosti (27). Tieto výsledky neplatia pre pacientov s nízkym rizikom. Rádioterapia spolu s hormonálnou liečbou preukázala jasné prednosti u pacientov so stredným rizikom (krátkodobá), ako aj u pacientov s vysokým rizikom a lokálne pokročilým ochorením (dlhodobá hormonálna liečba) (28, 29).

Nízkodávkovaná brachyterapia sa s dokázaným úspechom používa u pacientov s nízkym rizikom a v kombinácii s vonkajším ožarovaním s hormonálnou liečbou alebo bez nej u pacientov so stredným a s vysokým rizikom progresie ochorenia.

V poslednom čase sme svedkami až agresívnej kampane v prospech liečby ohraničeného karcinómu prostaty s použitím žiarenia protónovými časticami. Napriek racionálnemu základu používania fyzikálnych vlastností protónov (odovzdanie dávky žiarenia až v cieľi, takmer žiadna strata žiarenia pred cieľom, ako aj za cieľom, na rozdiel od fotónového zväzku) žiadna klinická štúdia nepreukázala výhody protónu oproti liečbe fotónmi (30, 31). Liečbu protónovým žiarením treba považovať za experimentálnu.

Liečba alebo manažment včasne diagnostikovaného karcinómu prostaty je komplexná a vyžaduje individuálny prístup ku každému pacientovi. Návrh liečby sa robí so zreteľom na charakteristiky nádoru a jeho nositeľa. Liečba je multidisciplinárna. Diskusia s pacientom a jeho rodinou musí byť vecná a pravdivá, lekár nemá právo pacientovi ani jeho rodine zamlčať relevantné informácie, ktoré sú dôležité na stanovenie stratégie liečby a pre pacientovo rozhodovanie.

Literatúra

1. Hornák M, Zvara V. Aktívne sledovanie pacientov s včasným karcinómom prostaty. *Klin. Urol.* 2009;5(2):59–63.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [online]. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:5–29. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>>.
3. SEER Stat Fact Sheets: *Prostate Cancer* [online]. Available from: <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>>.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1374–403.
5. Schröder FH. Screening for prostate cancer: current status of ERSPC and screening-related issues. *Recent Results Cancer Res.* 2014;202:47–51.

6. Herget KA, Patel DP, Hanson HA, et al. Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score [online]. *Cancer Med*. 2015. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628287>>.
7. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975 – 2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state [online]. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107:djv048. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25825511>>.
8. *Life Tables by Country* [online]. World Health Organization. Available from: <<http://apps.who.int/gho/data/node.main.692?lang=en>>.
9. Howard DH. Life expectancy and the value of early detection [online]. *J Health Econ*. 2005;24:891–906. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129128>>.
10. Ross PL, Scardino PT, Kattan, MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol*. 2001;165:1562–1568.
11. DiBlasio CJ, Rhee AC, Cho D, et al. Predicting clinical end points: treatment nomograms in prostate cancer. *Semin Oncol*. 2003;30:567–586.
12. Horňák M, Goncalves F. Použitie nomogramov v predpovedi prognózy pacientov s karcinómom prostaty. *Klin. Urol*. 2005;1(1):18–21
13. Partin AW, Yoo J, Carter HB. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. 1993;150:110–114.
14. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:1499–1507.
15. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era [online]. *Cancer*. 2002;95:281–286. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124827>>.
16. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer [online]. *JAMA*. 1998;280:969–974. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>>.
17. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:242–248.
18. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, et al. Competing risk analysis of men aged 55 – 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:975–980.
19. Parker C. Active surveillance of early prostate cancer: Rationale, initial results and future developments. *Prostate Cancer Prost Diss*. 2004;7:184–187.
20. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, et al. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA*. 2006 Feb 15;295(7):801–8.
21. Joniau S, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol*. 2013;63:450.
22. Available from: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_245>. Accessed October 10, 2016.
23. Available from: <https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf>. Accessed October 10, 2016.
24. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol*. 2011;186:1818.
25. Montironi R, et al. Consensus statement with recommendations on active surveillance inclusion criteria and definition of progression in men with localized prostate cancer: the critical role of the pathologist. *Virchows Arch*. 2014;465:623.
26. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:932.
27. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:203.
28. Kalbasi A, Li J, Berman A, et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1:897.
29. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*. 2008;26:585.
30. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299:289.
31. Moteabbed M, Trofimov A, Sharp GC, et al. A Prospective Comparison of the Effects of Interfractional Variations on Proton Therapy and Intensity Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 May 1;95(1):444–53.
32. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *Jama*. 2012;307:1611.

Doc. MUDr. Frederico Goncalves, PhD.
CUIMED, s. r. o., Urologická ambulancia
Strečnianska 13, 851 05 Bratislava
goncalves@chello.sk
