

UNIVERZITA KARLOVA

2. lékařská fakulta

DISERTAČNÍ PRÁCE

2024

Vojtěch Novák

Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Experimentální chirurgie



MUDr. Vojtěch Novák

PSA a jeho izoformy jako markery karcinomu prostaty

PSA and its isoforms as markers of prostate cancer

Disertační práce

Školitel: Doc. MUDr. Štěpán Veselý PhD.

Praha, 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 9.8.2024

Vojtěch Novák

.....

Podpis autora

Poděkování

Poděkování patří především mému školiteli za podporu a vedení v průběhu celého studia a samozřejmě i tvorbě disertační práce. Dále bych poděkoval za spolupráci všem spoluautorům projektů, z kterých disertační práce vychází. Umožnili nám shromáždit skutečně významné množství pacientů a jejich dat nutné k publikování signifikantních výsledků.

Abstrakt

Prostatický specifický antigen (PSA) je nedílnou součástí diagnostiky i léčby karcinomu prostaty. Zavedení toho onkomarkeru způsobilo nejen záchyt časnějších stádií tohoto onemocnění, ale je naprosto zásadní v celém průběhu péče o tyto pacienty, od diagnostického procesu až po sledování po léčbě. Stále se zvyšující počet pacientů s karcinomem prostaty a lepší pochopení tohoto onemocnění však v posledních letech ukázalo také nedostatky PSA a tedy i potřebu nových, přesnějších onkomarkerů. Jako velmi nadějně se ukazují izoformy PSA a jejich kombinace. Cílem této disertační práce bylo zjistit v klinickém testování na signifikantním počtu pacientů, které z izoform, popřípadě jejich kombinací vykazují nejlepší vlastnosti, tedy senzitivitu a specificitu, pro určení rizikovosti našich pacientů a které jsou tak vhodné a spolehlivé pro používání v klinické praxi.

Klíčová slova: izoformy, karcinom prostaty, onkomarkery, prostatický specifický antigen, rizikovost

Abstract

Oncomarkers are an integral part of the diagnosis and treatment of prostate cancer. The introduction of prostate specific antigen (PSA) caused not only a detection of earlier stages of this disease. It is essential throughout the care of these patients, from the diagnostic process to follow-up after treatment. However, the increasing number of patients with prostate cancer and a better understanding of this disease have shown PSA deficiencies in recent years and hence the need for new and more accurate oncomarkers. PSA isoforms and their combinations are showing great promise. The goal of this dissertation was to find out, in clinical testing on a significant number of patients, which of the isoforms, or their combinations, show the best properties, i.e. sensitivity and specificity, for determining the risk assessment of our patients, and which are thus suitable and confidential for application in clinical practice.

Key words: isoforms, onkomarkers, prostate cancer, prostate specific antigen, risk assessment

Seznam zkratk

PSA	prostatický specifický antigen
ISUP	mezinárodní organizace pro uropatologii světové zdravotnické organizace
EAU	Evropská urologická asociace
fPSA	volná frakce PSA
PHI	Prostate Health index – index zdraví prostaty
PCA3	Progensis prostate cancer gen 3
MiPS	Mi-Prostate score
CTC	cirkulující nádorové buňky
PSMA	cirkulující nádorové buňky
mpMRI	prostatický specifický membránový antigen
PSA – DT – PSA	doubling time (zdvojovací čas)
mRNA	messenger RNA (mediátorová jednovláknová nukleová kyselina)
PET/CT	pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie
PET/MR	pozitronová emisní tomografie/magnetická rezonance
BCR	biochemická recidiva
TRUS	transrektální ultrasonografie
DWI	difuzně vážené obrazy
DCE	dynamické kontrastní zobrazení
T2WI-TSE - T2	weighted imaging turbo-spin echo
ECE	extrakapsulární extenze
SVI	invaze semenných váčků
ADC	aparentní difúzní koeficient
bpMRI	biparametrická magnetická rezonance
GS – Gleason skóre	agresivita tumoru dle dvou nejčastějších patologických obrazů v daném preparátu
TRBx	transrektální biopsie
TPBx	transperineální biopsie
PSM	pozitivní chirurgický okraj

Obsah

1. Úvod a přehled problematiky karcinomu prostaty	9
1.1. Karcinom prostaty	9
1.2 Epidemiologie a etiologie karcinomu prostaty	9
1.3 Histopatologická a klinická klasifikace karcinomu prostaty	11
1.4 Diagnostika karcinomu prostaty	14
1.5 Léčba karcinomu prostaty	16
1.5.1 Metody odložené léčby	16
1.5.2. Metody radikální léčby	17
1.5.3 Léčba metastatického onemocnění – hormonální terapie a moderní preparáty	22
2. Onkomarkery a karcinom prostaty	25
2.1 Využití onkomarkerů	26
2.2 Dělení onkomarkerů	26
2.3 Jednotlivé onkomarkery	28
PSA	28
PSA odvozené hodnoty	30
Izoformy PSA	31
PHI	32
4K skóre	33
PCA3	34
SelectMDx	35
ExoDx	35
ConfirmMDx	36
Oncotype	36
Prolaris	36
PSMA	37
2-TMPRSS2-ERG	37
CTC	37
2.4. Onkomarkery v režimu aktivního sledování	38
2.5. Onkomarkery při hodnocení úspěchu léčby, sledování po léčbě či během léčby	39
3. Zobrazovací metody v problematice karcinomu prostaty	41
3.1. TRUS	41
3.2. MRI	41

3.2.1 <i>mpMRI</i>	42
3.2.2. <i>bpMRI</i>	43
3.3 PSMA.....	44
4. Biopsie prostaty.....	46
4.1. Fúzní biopsie prostaty	49
4.2. Transperineální biopsie	50
4.3. PSMA-PET/MRI cílená biopsie.....	52
5. Cíle práce, hypotézy, metodika a výsledky.....	53
5.1 Současný stav znalostí o onkomarkerech karcinomu prostaty a jejich možné využití v klinické praxi.....	54
5.2 Korelace předoperačních hladin izoforem PSA s nálezem signifikantního karcinomu prostaty po radikální prostatektomii.....	56
5.2.1 Cíl a hypotéza.....	56
5.2.2 Metodika	56
5.2.3 Výsledky	58
5.2.4 Závěr	67
5.3. Korelace předoperačních hladin izoforem PSA s biochemickou recidivou po radikální prostatektomii.....	67
5.3.1 Hypotéza	67
5.3.2 Metodika	67
5.3.3 Výsledky	68
5.3.4 Závěr	69
Výsledky této části projektu se zpracovávají k publikaci.	69
6. Diskuse.....	70
7. Závěr	73
8. Souhrn	74
9. Zdroje	76
9. Přehled publikační činnosti autora	87
11. Přílohy.....	91

1. Úvod a přehled problematiky karcinomu prostaty

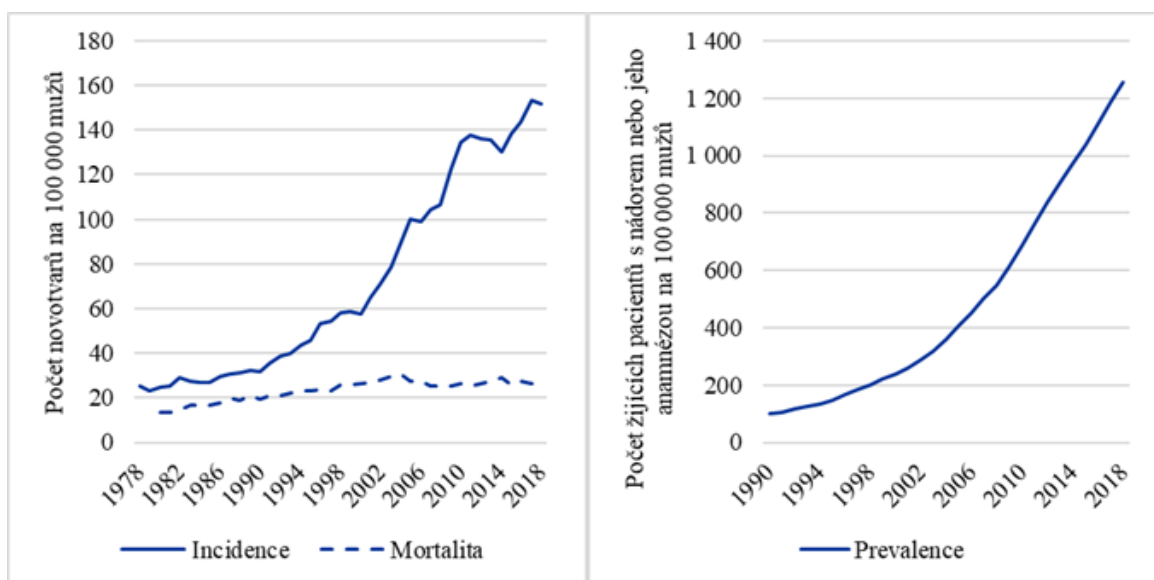
1.1. Karcinom prostaty

Historicky poprvé byl karcinom prostaty publikován J. Adamsem v časopise Lancet v roce 1853. Psal o něm ve své době jako o velmi vzácném onemocnění (1). V současnosti je však karcinom prostaty jedním z nejčastějších nádorových onemocnění mužské populace (2). Rozvíjející se znalosti o tomto onemocnění z posledních dekad změnily zcela radikálně přístup nejen k léčbě, ale i k diagnostice karcinomu prostaty. V současnosti na něj pohlížíme jako na značně heterogenní onemocnění, jehož průběh a prognóza pacientů se výrazně liší dle vstupních parametrů a stádia onemocnění. Rozhodně jde však ve valné většině případů o jedno z nejpomaleji probíhajících nádorových onemocnění, které dokážeme u značného procenta pacientů zachytit velmi časně. Moderní léčba navíc dokáže ovlivnit průběh tohoto onemocnění v mnoha stádiích včetně těch pokročilých, a tak se nám stále výrazněji rozevírají pomyslné nůžky mezi rostoucí incidencí a prevalencí tohoto onemocnění a stagnující mortalitou.

1.2 Epidemiologie a etiologie karcinomu prostaty

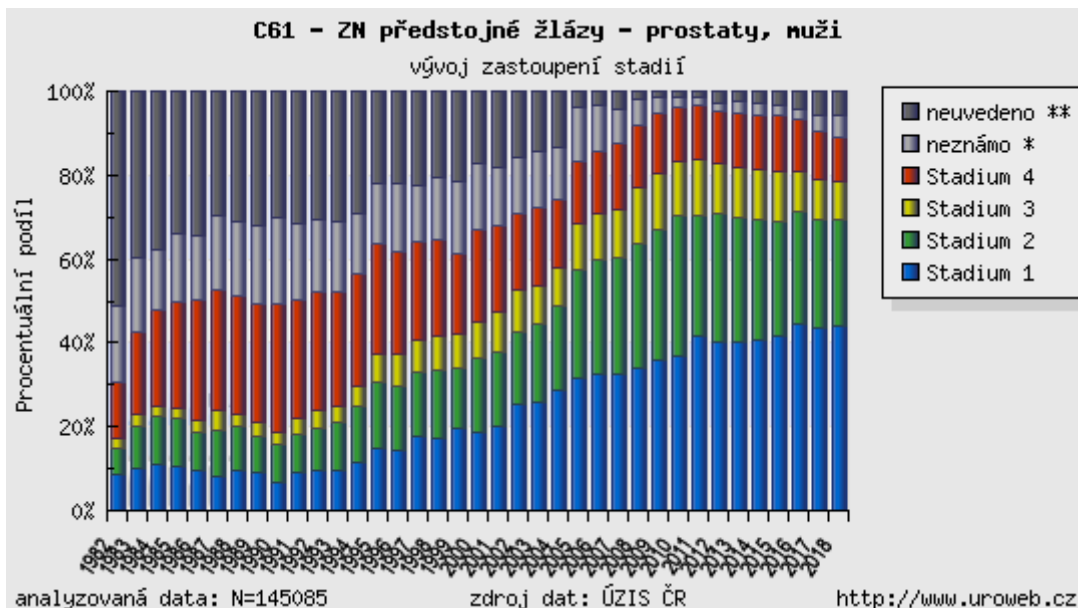
Karcinom prostaty je nyní jednoznačně jedním z nejčastěji diagnostikovaných nádorových onemocnění u mužů a jako takový představuje obrovský socioekonomický problém. Zároveň je karcinom prostaty druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění vůbec. Každý rok se počet nově diagnostikovaných případů pouze v Evropě odhaduje na 2,6 milionů (2). Incidence meziročně narůstá o cca 2-3 % (3). V České republice jsou v současnosti známa čísla z roku 2018, kdy v tomto roce bylo nově diagnostikováno celkem 7 938 případů, tedy 151,8 na 100 000 mužů. V mezinárodním srovnání incidence karcinomu prostaty stojí Česká republika v Evropě na 8. místě. Mortalita je však i přes výrazně rostoucí incidenci v dlouhodobém časovém trendu stabilní, což hovoří o výborných výsledcích léčby tohoto onemocnění. V souvislosti s karcinomem prostaty v roce 2018 zemřelo 1 372 mužů, tj. 26,2 úmrtí na 100 000 mužů. Při mezinárodním srovnání mortality na toto onemocnění obsadila Česká republika v Evropě 25. příčku. Stejně jako incidence, tak i prevalence karcinomu

prostaty setrvale výrazně narůstá. K 31. 12. 2018 žilo v České republice 65 662 mužů s tímto onemocněním, což je 1 255,4 případů na 100 000 mužů. Věkové složení nově diagnostikovaných pacientů s karcinomem prostaty je 60–79 let. V období 2014–2018 byl v České republice střední věk nově nemocných 69 let, 50 % pacientů bylo ve věku 63–74 let (4). Incidence, mortalita a prevalence karcinomu prostaty v České republice je zachycena na obrázku 1.



Obrázek 1: Incidence, mortalita a prevalence karcinomu prostaty v ČR (4)

Důležitým mezníkem v diagnostice karcinomu prostaty bylo zavedení onkomarkerů v čele s prostatickým specifickým antigenem (PSA). Díky tomuto markeru detekujeme v posledních letech daleko více časnějších stádií karcinomu prostaty a naopak nám neustále klesá počet pacientů, které zachytíme v pokročilých stádiích. Důsledkem tohoto postupného přeskupení je v mnoha studiích opakovaně prokázané prodloužení nádorově specifického přežití (5). Z hlediska pokročilosti onemocnění je pro karcinom prostaty tedy typický záchyt v časných stádiích. V období 2014–2018 bylo 70 % nově diagnostikovaných karcinomů prostaty zachyceno v klinickém stadiu I a II, což poté úzce souvisí s velice příznivou prognózou této diagnózy (4). Vývoj rozložení stádií karcinomu prostaty můžeme vidět na obrázku 2.



Obrázek 2: Vývoj rozložení stádií karcinomu prostaty v ČR dle ÚZIS (4)

Z hlediska etiologie karcinomu prostaty jsou všeobecně uznávané 3 rizikové faktory. První z nich je jednoznačně věk pacientů, kdy se stoupajícím věkem riziko vzniku karcinomu prostaty roste. Dalším rizikovým faktorem je etnický původ pacientů. Ve zvýšeném riziku jsou především Afroameričané. Posledním rizikovým faktorem, který nesmí být opomenut, je genetická zátěž pacienta. Pokud se vyskytuje v rodině přímý příbuzný s karcinomem prostaty, je pacient jednoznačně ve zvýšeném riziku tohoto onemocnění. Navíc genetická zátěž i afroamerický původ jsou dle platných doporučených postupů indikací k časnějšímu odběru PSA (6).

1.3 Histopatologická a klinická klasifikace karcinomu prostaty

Histopatologický grading karcinomu prostaty je výrazně odlišný od ostatních malignit. Je založen na hodnocení architektiky prostatických žlázek. Klasická Gleasonova klasifikace má 5 stupňů, kdy první stupeň je nejpříznivější a naopak pátý stupeň nejagresivnější. Výsledné Gleasonovo skóre vzniká součtem stupňů dvou nejčastějších

populací žlázek a nabývá tedy hodnot 2-10. Podle hodnoty Gleasonova skóre se poté karcinom prostaty dělí na nízké rizikový karcinom (2-6), středně rizikový (7) a vysoce rizikový (8-10). Toto klasické rozdělení bylo však s postupujícími znalostmi o chování karcinomu prostaty v roce 2014 modifikováno mezinárodní organizací pro uropatologii (ISUP) světové zdravotnické organizace. Toto nové rozdělení, dělicí karcinomy na ISUP grade 1-5 je znázorněno v tabulce 1. Zásadní je především rozdělení původní středně rizikové skupiny, tedy Gleasonovo skóre 7 do dvou skupin. Karcinomy prostaty s Gleasonovým skóre 3+4 tvoří ISUP 2 a Gleasonovo skóre 4+3 tvoří ISUP 3 (6).

Tabulka 1: ISUP grade (6)

ISUP grade	Gleasonovo skóre
1	2 až 6
2	7 (3+4)
3	7 (4+3)
4	8 (4+4, 3+5, 5+3)
5	9 až 10

Klinická klasifikace TNM pro staging karcinomu prostaty je znázorněna v tabulce 2. V současnosti je většina karcinomů prostaty zachycena s klasifikací T1c, tedy tumor nehmotný, nezjistitelný ultrazvukem, který je diagnostikován punkční biopsií na základě elevace PSA. Regionálními – spádovými uzlinami pro karcinom prostaty jsou uzliny pánevní (obturatorní uzliny a dále zevní, vnitřní a společné ilické uzliny). Karcinom prostaty nejčastěji metastazuje do kostí a typicky zde vytváří osteoplastické metastázy.

Tabulka 2: TNM klasifikace (6)

T	primární tumor
TX	primární tumor nebyl vyšetřen
T0	primární tumor nebyl nalezen
T1	nehmatný tumor
T1a	náhodný nález při jiném výkonu ≤ 5 % tkáně
T1b	náhodný nález při jiném výkonu ≥ 5 % tkáně
T1c	zjištěn při biopsii prostaty na základě elevace PSA
T2	palpovatelný tumor, omezen na prostatu
T2a	\leq jak polovina jednoho laloku
T2b	\geq jak polovina jednoho laloku
T2c	postižení obou laloků
T3	šíří se přes pouzdro prostaty
T3a	extrakapsulární šíření
T3b	postihuje semenné vázky
T4	postihuje okolí struktury - svěrač, rektum, levátory, pánevní stěna
N	regionální - pánevní uzliny
NX	pánevní uzliny nebyly vyšetřeny
N0	pánevní uzliny nepostiženy
N1	postižení pánevních uzlin
M	vzdálené metastázy
M0	bez vzdálených metastáz
M1	vzdálené metastázy zachyceny
M1a	postižení mimoregionálních lymfatických uzlin
M1b	postižení skeletu
M1c	postižení jiných lokalizací

Pro určení rizikovosti našich pacientů s lokalizovaným či lokálně pokročilým karcinomem prostaty je důležité a často používané rozdělení dle rizika biochemické recidivy. Pro tuto stratifikaci se využívají tři základní parametry, a to je hladina PSA, Gleasonovo skóre, popř již výše zmíněný ISUP grade a klinická TNM klasifikace. Do skupiny s nízkým rizikem řadíme pacienty s PSA <10 ng/ml, Gleasonovo skóre <7 (ISUP grade 1) a klasifikaci cT1-T2a. Do skupiny se středním rizikem řadíme pacienty s PSA 10-20 ng/ml nebo Gleasonovým skóre 7 (ISUP grade 2-3) nebo klinickou klasifikací cT2b. Do skupiny s vysokým rizikem řadíme dvě podskupiny pacientů. První z nich jsou pacienti s vysokým rizikem, ale lokalizovaným karcinomem, tedy PSA >20

ng/ml nebo Gleasonovo skóre >7 (ISUP grade 4-5) nebo dle klinické klasifikace cT2c. Druhou podskupinu tvoří pacienti s vysokým rizikem a zároveň lokálně pokročilým karcinomem, tedy jakákoliv hladina PSA, jakékoliv Gleasonovo skóre či ISUP grade ale klinické klasifikace cT3-T4 nebo s pozitivními uzlinami, tedy cN+ (6). Toto rozdělení je shrnuto v tabulce 3.

Tabulka 3: Rozdělení dle rizika biochemické recidivy (6)

Definice			
Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko	
PSA < 10 a GS <7 (ISUP grade 1) a cT1-T2a	PSA 10-20 ng/ml nebo GS 7 (ISUP grade 2-3) nebo cT2b	PSA >20 ng/ml nebo GS >7 (ISUP grade 4-5) nebo cT2c	jakékoliv PSA, jakékoliv GS (ISUP grade) ale cT3-T4 nebo cN+
lokalizovaný karcinom			lokálně pokročilý karcinom

1.4 Diagnostika karcinomu prostaty

Diagnostika karcinomu prostaty se v současnosti opírá o fyzikální vyšetření, tedy především palpační vyšetření prostaty per rectum, hladinu onkomarkeru PSA případně i jeho volné frakce a při podezření na karcinom o zobrazovací metody, tedy především magnetickou rezonanci a při vlastní biopsii o ultrazvukové transrektální zobrazení. Jediným vyšetřením, které dokáže s určitostí potvrdit karcinom prostaty, je stále biopsie prostaty s odběrem histologického materiálu. Dříve používané endoskopické metody transuretrální resekce již nejsou doporučeny (6). Vzhledem k značnému pokroku v porozumění chování karcinomu prostaty a především značné heterogenitě tohoto onemocnění již není naším cílem diagnostikovat všechny pacienty s karcinomem prostaty, ale diagnostikovat především pacienty s klinicky signifikantním karcinomem (Gleasonovo skóre ≥ 7) a naopak nezatěžovat biopsií a případnou léčbou pacienty s klinicky nesignifikantním karcinomem (Gleasonovo skóre 6).

Vyšetření prostaty per rectum bylo vždy základním klinickým vyšetřením u pacientů s podezřením na karcinom prostaty a přes všechny v současné době dostupné modernější možnosti onkomarkerů a zobrazovacích vyšetření zůstává stále součástí diagnostického procesu. Jeho základní nevýhodou je nízká senzitivita především u menších ložisek, která je navíc významně závislá na zkušenosti vyšetřujícího lékaře. Pozitivní nález při vyšetření per rectum je i nadále absolutní indikací k biopsii prostaty bez ohledu na hladinu PSA (6).

V současnosti používané onkomarkery, zobrazovací metody i samotná biopsie prostaty budou důkladně probrány v dalších kapitolách této disertační práce. Důležité je ukázat složitost problematiky karcinomu prostaty, která vyplývá z již zmíněné obrovské heterogenity průběhu tohoto onemocnění. S poznáváním chování karcinomu prostaty se zcela zásadně měnil pohled na případné zavedení plošného screeningu, které bylo mnohokrát zvažováno, ale doposud nikdy nebylo v žádném evropském státě zavedeno. A to přesto, že výsledky některých studií ukazovaly na možné snížení mortality na toto onemocnění při zavedení screeningu až o 44 % (Švedská větev Evropské randomizované studie ERSPC), ovšem za cenu obrovských finančních nákladů a při sledování delším než 15 let. Z toho však částečně vyplývají některá doporučení Evropské urologické společnosti platná i nyní, kterému pacientovi nabídnout a doporučit odběr onkomarkeru PSA, případně i jiných onkomarkerů.

Odběr PSA by měl být doporučen pouze dobře informovanému pacientovi, který rozumí potencionálním benefitům, ale i rizikům plynoucím z výsledku odběru. Dále by měl být doporučen pouze pacientům v dobrém fyzickém stavu s očekávanou délkou přežití vzhledem ke komorbiditám delšímu než 10 let, ale spíše až 15 let. Zásadní jsou také již výše zmiňované rizikové faktory, tedy především věk, výskyt karcinomu prostaty v rodině a etnický původ pacienta. Tyto faktory svědčí o zvýšeném riziku pacienta. Odběr hladiny PSA by tedy měl být doporučen pacientovi nad 50 let v případě negativní rodinné anamnézy karcinomu prostaty. Naopak v případě pozitivní rodinné anamnézy se věková hranice posunuje na 45 let. Stejně tak u afroameričanů je tato věková hranice 45 let. Zároveň je doporučeno nenabírat PSA pacientům ve špatném celkovém stavu, kteří mají očekávanou délku přežití zjevně pod 15 let. K posuzování celkového stavu pacienta a jeho očekávaného přežití je možné a vhodné použít různé skórovací systémy. Nejčastěji používanými a doporučovanými jsou Geriatric- 8 a mini-COG. Systematická evaluace celkového stavu pacienta a jeho očekávaného přežití je

doporučena u každého pacienta nad 70 let (6). Je tedy zcela zásadní se zamyslet nad možnými důsledky odběru hladiny PSA a tedy nad správnou indikací tohoto odběru u každého našeho pacienta.

1.5 Léčba karcinomu prostaty

Pro správné zvolení metody léčby karcinomu prostaty je důležité dvojí rozdělení, které spolu částečně souvisí. Dle rozsahu onemocnění můžeme karcinom prostaty dělit na lokalizovaný (T1-2), lokálně pokročilý (prorůstající přes pouzdro - T3-4 nebo postižení spádových uzlin - N 1) a metastatický. Druhé důležité rozdělení, v kterém TNM klasifikace také hraje svoji částečnou roli, je rozdělení dle agresivity a rizika biochemické recidivy na nízké rizikový, středně rizikový a vysoce rizikový karcinom prostaty. Kombinací tohoto dělení můžeme léčbu rozdělit na metody tzv. konzervativní nebo odložené léčby zahrnující aktivní sledování a pozorné sledování (pozorný dohled), na metody radikální léčby zahrnující především radikální prostatektomií a radioterapii a na léčbu metastatických stádií.

1.5.1 Metody odložené léčby

Tyto léčebné modalitty se objevily v posledních letech v rámci poznávání chování karcinomu prostaty jako prevence tzv. overtreatmentu. Tento pojem se používá typicky buď u pacientů s nízké rizikovým karcinomem prostaty a tedy s minimálním rizikem progresu onemocnění, kterým naší léčbou můžeme snížit kvalitu života, přestože by léčba pravděpodobně nebyla nutná, nebo u pacientů s komorbiditami v pokročilém věku, kdy opět léčba karcinomu prostata pravděpodobně neovlivní délku přežití, jelikož tito pacient jsou více ohroženi svými komorbiditami a věkem. Jedná se o dvě metody zdánlivě podobné, ovšem z mnoha pohledů zcela zásadně rozdílné. Jsou jimi metoda aktivního sledování a metoda pozorného sledování neboli pozorného dohledu.

Aktivní sledování (aktive surveillance) je metoda určená pro mladé, zdravé a aktivní pacienty, kterým byl diagnostikován nízké rizikový či u selektované skupiny i středně rizikový karcinom prostaty a kterým se tímto postupem snažíme především udržet kvalitu odložením radikální léčby a zároveň minimalizovat riziko nezjištěné progresu

onemocnění. Proto je třeba naprosto důsledného a striktního sledování založeného na pravidelných kontrolách hladin PSA, vyšetření per rectum a opakování tzv. konfirmačních neboli srovnávacích biopsií prostaty. Těmto biopsiím by měla vždy předcházet magnetická rezonance a v případě nálezu podezřelého ložiska je poté biopsie provedena jako fuzní (6). Tito pacienti jsou nejčastěji zařazeni do některého z přesně daných sledovacích protokolů, z nichž nejznámější je protokol PRIAS. Zároveň musí být pacienti v režimu aktivního sledování informováni a ztotožnění s tím, že je velmi pravděpodobně v budoucnu nemine aktivní terapie karcinomu prostaty, tedy radikální prostatektomie nebo radioterapie, a že přes pečlivé sledování nelze nikdy s jistotou vyloučit riziko progresu onemocnění v průběhu sledování. Typickým pacientem pro metodu aktivního sledování je padesátník s mírnou elevací PSA, Gleasonovým skóre 6 v malém počtu a procentu vzorků, který dokáže akceptovat riziko progresu a zaléží mu na uchování kvality života, tedy především kontinence a sexuálních funkcí.

Metoda pozorného dohledu (watchful waiting) je metodou sledování pacientů s asymptomatickým karcinomem prostaty, kteří jsou velmi staří nebo nemocní a jsou především omezeni v očekávané délce života více svými komorbiditami než vlastním karcinomem. Těmto pacientům je kontrolována hladina PSA a při výrazné a rychlé progresi a především pak při rozvoji symptomatických metastáz je nasazen některý z typů hormonální terapie s cílem paliativního zmírnění progresu onemocnění a symptomů z metastatického postižení. Příkladem takového pacienta může být polymorbidní osmdesátník s PSA 15 ng/ml bez skeletových bolestí. Je jistě otazné, zda u takového pacienta byla indikovaná a nutná primární diagnostická biopsie prostaty.

1.5.2. Metody radikální léčby

Metodami radikální léčby jsou především radikální prostatektomie jako chirurgická léčba karcinomu prostaty a radikální radioterapie. Obě dvě tyto metody jsou použitelné u pacientů s nízkým rizikovým karcinomem, středně rizikovým karcinomem, ale dokonce jako součást multimodální léčby i u pacientů s vysoce rizikovým lokalizovaným, ale i lokálně pokročilým onemocněním. Alternativou k těmto metodám, které jsou zatím doporučené a používány pouze v rámci klinických studií, mohou být kryoterapie, HIFU (high intensity focused ultrasound, nebo metody fokální léčby).

Radikální prostatektomie

Chirurgická léčba karcinomu prostaty prodělala stejně jako celá problematika karcinomu prostaty zcela zásadní vývoj. Četnost karcinomu prostaty způsobila, že radikální prostatektomie je ve většině velkých urologických pracovišť nejčastěji prováděnou onkourologickou operací a v některých centrech nejčastější operací vůbec.

Historický vývoj tohoto operačního výkonu započal již na počátku 20. století. Radikální prostatektomie byla v té době prováděna jako relativně vzácný transperineální výkon (1905 Young), který byl zatížen velkou morbiditou a mortalitou. Retropubický přístup byl popsán v roce 1949 (Mummelaar a Milin). Zásadním průlomem tohoto výkonu byl rok 1982, kdy Walsh a Donker popsali tzv. anatomický přístup, který spočíval v respektování dorzálního venózního komplexu a nervově-cévních svazků. To dramaticky zmenšilo krevní ztráty této operace a významně vylepšilo funkční výsledky pacientů po radikální prostatektomii. Otevřená radikální prostatektomie se stala naprosto dominantní léčebnou metodou karcinomu prostaty.

Dalším pokrokem bylo postupné zavádění miniinvazivních metod na přelomu tisíciletí. Nejprve tedy laparoskopicky prováděné radikální prostatektomie a posléze i roboticky asistované radikální prostatektomie. Tyto metody vykazují stejně jako u jiných operací výrazně menší krevní ztráty a rychlejší rekonvalescenci pacienta oproti otevřenému přístupu. V posledních letech se stále více nabízí i možnost potencionálního zlepšení onkologických, ale především funkčních výsledků po hlavně roboticky prováděné radikální prostatektomii oproti otevřenému výkonu. Možnost maximálního možného šetření nervově cévních svazků u nízké či středně rizikových karcinomů se zdá být u robotické techniky skutečně významná. Tyto úvahy však zatím stále nejsou dostatečně ověřeny. Avšak v posledních letech roboticky prováděná radikální prostatektomie naprosto převazuje nad ostatními možnostmi operačních technik.

Cílem radikální prostatektomie, nezávisle na použité technice, je odstranění celé prostaty i se semennými vajíčky a rekonstrukce močových cest provedením vesikouretrální anastomózy na zavedeném močovém katetru. Kvalita napojení hrdla močového měchýře na pahýl močové trubice je zásadní pro pooperační průběh a i zde se zdá být pokrok po zavedení miniinvazivních přístupů a především robotiky. K miniinvazivně prováděným výkonům se nejčastěji využívá Trendelenburgova poloha, tedy naklopení pacienta o cca 20 stupňů hlavou dolů. Součástí chirurgické léčby

karcinomu prostaty může být pánevní lymfadenektomie, která by se měla provádět, pokud riziko postižení pánevních uzlin přesáhne 5% (6). Toto riziko se vypočítává podle nomogramů obsahujících rizikové faktory, tedy především věk, hladinu PSA, bioptické Gleasonovo skóre a počet a procento pozitivních bioptických vzorků.

Dle zvyku pracoviště, použité techniky, ale i fyziognomie pacienta a obtížnosti samotného výkonu a anastomózy se močový katetr nechává různě dlouho dobu, nejčastěji však 5-14 dnů po výkonu. Mezi bezprostřední možné komplikace tohoto výkonu můžeme zařadit obecné komplikace operačního výkonu a operační polohy, například hlubokou žilní trombózu či plicní embolii, nebo i komplikace specifické pro tento výkon, tedy krvácení z dorzálního venózního komplexu či obávané poranění rekta. Mezi dlouhodobé komplikace, které vychází z možného poranění nervově-cévních svazků, ale i z celého principu operace, kdy naprosto změním polohu hrdla močového měchýře a anatomii malé pánve, řadíme především inkontinenci a zhoršení kvality erekce.

Radikální prostatektomie je jako kurativní metoda indikována především u lokalizovaného karcinomu prostaty. U pacientů s nízkým rizikovým karcinomem bychom měli s pacientem probrat možnosti konzervativního postupu a informovat ho o možných důsledcích radikální operační léčby. Pokud pacient tato rizika akceptuje, je prostatektomie správným postupem (6). Typický pacient vhodný pro radikální prostatektomii je ten s nálezem středně rizikového karcinomu, kdy jsou metody konzervativního postupu již méně vhodné a prostatektomie může být oproti více rizikovým či pokročilejším nálezům stále dostatečnou kurativní metodou. Chirurgická léčba může být indikována i u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem, dokonce i lokálně pokročilým karcinomem, ovšem jako součást multimodálního přístupu, kdy je nutné použití další léčebné metody, nejčastěji radioterapie.

Radioterapie

Radikální radioterapie (external beam radiation therapy – EBRT) je základní léčebná radiační metoda používaná u lokalizovaného nebo lokálně pokročilého karcinomu prostaty bez podezření na generalizaci, která je svými výsledky srovnatelná s radikální prostatektomií (6). U pokročilejších nálezů karcinomu prostaty se radioterapie často doplňuje o neadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní podávání hormonální terapie. Ta není indikována u nízkého rizikového karcinomu prostaty. U středního rizika je

indikována krátkodobá, 4-6 měsíců trvající neoadjuvantní a konkomitantní hormonální terapie. U pacientů s vysoce rizikovým či lokálně pokročilým karcinomem je indikována radioterapie 76-78 Gy s dlouhotrvající (2-3 roky) hormonální terapií (6).

Základní metodou radioterapie je 3D konformní radioterapie užívající k přesnému zaměření 3D plánovací systém, umožňující maximalizovat dávku na prostatu a naopak minimalizovat ozáření okolních orgánů. Především u nízké rizikových karcinomů se v současnosti často používá intenzitou modulovaná radioterapie (IMRT), která umožňuje kontinuální změnu ozařovaného pole adaptací kolimátorů a umožňuje tak navýšit standardní dávku (74 -80 Gy) až na 86 Gy. Dále se v současnosti často využívá možnosti střední hypofrakcionace, tedy zkrácení doby léčby a celkové dávky na 4-6 týdnů potažmo 60-70 Gy. Další možnou inovací je použití obrazem naváděné radioterapie (Image guided radiotherapy - IGRT), kdy se do prostaty zavádí zlatá zrna a každý den se kontroluje jejich poloha a tedy i poloha prostaty pomocí CT.

I radioterapie má svoje bezprostřední respektive spíše akutní a pozdní nežádoucí účinky. Nejčastějšími nežádoucími komplikacemi probíhající radioterapie jsou radiační cystitida, projevující se hematurií a proktitida projevující se enteroragií a krvavými průjmy. Tyto nežádoucí účinky jsou dány postižením sliznic při ozáření okolních orgánů. K pozdním postradiačním komplikacím patří chronická cystitida, hematurie, snížení kapacity močového měchýře a s tím související inkontinence, průjmy, striktura uretry se zhoršenou evakuací až retencí moči a erektilní dysfunkce, která je však v daleko menším procentu než po chirurgické léčbě.

Radikální prostatektomie versus radioterapie

Je třeba říct, že ani u jedné z těchto metod nebyla jasně prokázána superiorita oproti druhé metodě (6). Často se liší názory urologů a onkologů, tedy odborností, které indikují léčbu karcinomu prostaty. Urologové častěji volí jako léčebnou metodu radikální prostatektomii, naopak onkologové spíše tíhnou k ozařování, ať už fotony či protony. Ve valné většině se však shodnou na tom, že mladší, štíhlejší a zdraví pacienti bez zásadních komorbidit jsou spíše indikováni k chirurgické léčbě, kdežto starší, obézní a polymorbidní pacienti spíše k radioterapii. Pro radikální prostatektomii jako první léčebnou metodu mluví i fakt, že karcinom prostaty je v nízkých stádiích v zásadě chronické onemocnění a řada pacientů vyžaduje v průběhu života léčbu více modalitami. Ozařování po radikální prostatektomii je v tomto ohledu rutinní záležitostí,

kdežto chirurgická léčba po radioterapii je relativě raritně prováděný výkon s enormě špatnými funkčními výsledky pro pacienta. Samozřejmě je třeba brát v potaz rizikovost daného nálezu, kdy největší procento operační léčby je u nízcce až středně rizikových karcinomů a naopak u vysoce rizikového či lokálně pokročilého karcinomu stoupá procento pacientů indikovaných k radioterapii.

Radioterapie po chirurgické léčbě

Radioterapie po radikální prostatektomii je prováděna jako adjuvantní při velmi rizikovém nálezu, pozitivním chirurgickém okraji či neklesajícím PSA, nebo jako salvage radioterapie při biochemické recidivě.

Brachyterapie

Je alternativou klasické radioterapie u selektované skupiny pacientů, popřípadě ji může doplňovat. Jedná se o pacienty s prostatou do 50 g, bez předchozí chirurgické léčby benigní hyperplazie prostaty a s žádnými nebo minimálními mikčnými obtížemi dle IPSS skóre (International prostatic symptom score).

Pacienti s nízcce nebo středně rizikovým karcinomem prostaty splňující výše uvedená kritéria mohou podstoupit tzv. nízkodávkovou brachyterapii jako alternativu zevnímu ozáření. Metoda spočívá v aplikaci trvalých zářičů do prostaty nejčastěji transperineálně.

Druhou skupinou jsou pacienti s vysoce rizikovým karcinomem, kde se jako doplnění zevní radioterapie může použít vysokodávková brachyterapie jako tzv. brachyterapeutický boost. Tato metoda je technicky náročnější s nutností aplikace dutých jehel do prostaty transperineálně a opakovaného zavádění dočasných zářičů. Obě tyto metody se v České republice využívají minimálně.

Protonová terapie

Protonová terapie je alternativou klasické radioterapie, která však využívá místo fotonových částic protony. Vzhledem k fyzikálním vlastnostem a chování protonových částic by mělo být snadnější zacílení záření a tím by se měly minimalizovat rizika plynoucí z ozáření okolních orgánů a tkání. V současné době však stále neexistují dostatečně silná data a nebyly tedy prokázány zvažované výhody oproti klasické radioterapii.

Sledování po radikální léčbě

Po chirurgické i radiační léčbě spočívá sledování v klinických kontrolách doplněných pravidelnými odběry hladin PSA. Po radikální prostatektomii by měla hladina PSA během několika týdnů klesnout na nedetekovatelné nebo tisícinové hodnoty. Pokud hladina PSA neklesne, je třeba pátrat po reziduálním tumoru, pozitivních uzlinách či metastatických ložiscích a indikovat případně adjuvantní léčbu. Pokud po poklesu PSA zaznamenáme jeho opakovaný vzestup a hladiny blížící se 0,2 ng/ml, je třeba zvažovat biochemickou recidivu a indikovat opět další vyšetření a léčbu (6).

Po radioterapii může hodnota PSA klesat velmi pozvolna i několik let. Nejnižší dosažená hodnota se nazývá nadir. Vzestup PSA o 2 ng/ml nad nadir označujeme opět jako biochemickou recidivu a tedy selhání radioterapie (6).

1.5.3 Léčba metastatického onemocnění – hormonální terapie a moderní preparáty

Léčba metastatického karcinomu prostaty zaznamenala v posledních letech asi největší vývoj z celé této problematiky. Základem i nadále zůstává hormonální terapie, která je však často doplněna, a to již nejen ve fázi kastročně rezistentního karcinomu, další terapií.

Hormonální terapie karcinomu prostaty

Je základní a doposud naprosto zásadní a nenahraditelnou léčbou metastatických karcinomů prostaty. Zároveň se používá jako metoda doplňková k radioterapii, u středně rizikového karcinomu prostaty v krátkodobém režimu (4-6 měsíců), u vysoce rizikových karcinomů v režimu dlouhodobém (2-3 roky).

Princip hormonální terapie vychází z fyziologické závislosti karcinomu prostaty na hladině testosteronu a vazby testosteronu na androgenní receptor. Z tohoto principu vychází dvě základní možnosti hormonální blokády. První z nich využívá různým způsobem navozenou blokádu syntézy testosteronu, tedy tzv. kastrace. Ta může být buď chirurgická (orchiektomie), nebo chemicky navozená (LHRH analoga či antagonisté). Cílem obou kastročních metod je dosažení kastročních hladin testosteronu, tedy < 1,7 nmol/l. Druhou možností je blokování vazby testosteronu na androgenní receptor

(antiandrogeny). Možnosti hormonální terapie se mohou používat buď odděleně v monoterapii, případně se mohou kombinovat, tzv. kompletní androgenní blokáda. Zároveň lze hormonální terapii podávat trvale či v intermitentním režimu dle reakce na léčbu.

Oboustranná prostá orchiektomie je nejstarší kastráční metodou a jako jediná je trvalá. Nehrozí zde jakékoliv možné selhání léčby a nevyžaduje pravidelné kontroly a medikaci. Její nevýhodou je určitá psychologická zátěž pro pacienty, kterou s sebou oboustranné odstranění varlat může přinášet. I proto je v současnosti využívání především u starších pacientů, pro které je výhodou nedocházet na další kontroly a dokáží se s tímto postupem smířit.

Chemicky navozená kastrace může být dvojitým způsobem. LHRH analoga (např. goserelin) jsou v současnosti tím častěji používaným způsobem. Zde se využívá principu negativní zpětné vazby, která ve svém důsledku po přechodném zvýšení sníží sekreci LHRH z hypotalamu. A právě přechodné zvýšení sekrece, tzv. Flare-up fenomén, vyžaduje při nasazení LHRH analog nejčastěji dvoutýdenní až měsíční terapii antiandrogeny na potlačení tohoto efektu, který může zvýšit riziko projevů kostních metastáz, tedy nejčastěji patologických fraktur páteře. A právě u těchto pacientů s mnohočetnými kostními metastázami případně i jiným výrazným metastatickým postižením se nabízí opačná strategie, tedy podávání LHRH antagonistů (např. degarelix). U těchto preparátů odpadá riziko flare-up fenoménu. U obou možností, tedy antagonistů i analog, jsou nutné pravidelné kontroly hladiny testosteronu a obě možnosti chemické kastrace jsou nejčastěji podávány v měsíčním až tříměsíčním režimu injekční cestou.

Antiandrogeny jsou léky podávány perorálně, které blokují vazbu testosteronu na androgenní receptor. Historicky se dělí na steroidní (cyproteron acetát) a nesteroidní (bicalutamid, flutamid). V současnosti je v podstatě jediným podávaným lékem bicalutamid a to pouze v kombinaci s LHRH analogy na potlačení flare-up efektu. V monoterapii by se antiandrogeny neměly dle doporučených postupů již používat (6).

Hormonální terapie dokáže progresi karcinomu prostaty zastavit na různě dlouhou dobu do vzniku kastráční rezistence tohoto onemocnění. Dlouhodobé užívání hormonální terapie však přináší řadu nežádoucích účinků a potenciálních komplikací. Mezi nejzávažnější z nich patří komplikace kardiovaskulární, vznik inzulinové rezistence,

vyšší hladina cholesterolu a další součásti metabolického syndromu, rozvoj osteoporózy a s tím spojených patologických fraktur. Dalšími komplikacemi jsou projevy feminizace plynoucí z blokády testosteronu. Nejčastějšími z nich jsou gynekomastie, bolesti prsou, návaly horka a pocení, nárůst hmotnosti a naopak snížení svalové hmoty, řídnutí vlasů či pokles libida a zhoršení kvality erekce. Někteří pacienti pozorují i kognitivní důsledky, poruchy paměti, soustředění nebo spánku, případně i depresivní stavy a celkovou únavu. Tyto nežádoucí účinky jsou samozřejmě méně vyjádřené u intermitentního podávání hormonální terapie, které je pacienty lépe tolerované.

Moderní terapie metastatického karcinomu prostaty

Tyto léky byly před několika lety zavedeny do schématu léčby karcinomu prostaty pro nejpokročilejší stádia, a tedy stádia rezistence k hormonální terapii, tzv. kastračně rezistentní karcinom. V průběhu posledních let se však tyto léky dostávají nejprve v rámci studií, ale posléze i doporučených postupů do terapie ve stádiích méně pokročilého metastatického onemocnění.

První skupinou těchto moderních preparátů jsou tzv. ARTA, tedy moderní antiandrogeny blokující mechanismy na androgením receptoru. Z těchto preparátů jsou v současnosti nejpoužívanějšími abirateron, enzalutamid a apalutamid.

Další skupinou jsou taxany (docetaxel, cabazitaxel), tedy chemoterapie karcinomu prostaty. Jedná se o agresivní terapii předpokládající jinak dobrý stav pacienta, která se používá především při progresi onemocnění při selhání léčby předchozími skupinami.

Poslední skupinou je podpůrná terapie především u pacientů s výrazným kostním postižením. Radíme sem bisfosfonáty, denosumab, podávání kalcia a vitamínu D a samozřejmě analgetickou terapii. Léčba nejpokročilejších stádií karcinomu prostaty je v tomto směru komplexní léčbou, obsahující například i léčbu spondylochirurgickou, psychologickou a vyžadující tedy spolupráci mnoha odborností.

2. Onkomarkery a karcinom prostaty

Onkomarkery jsou jedním z pomocných vyšetření při diagnostice i léčbě tumorů napříč medicínskými obory. V onkourologické problematice je již tradičně využíváme u tumorů varlat a karcinomu prostaty, u kterého jsou nedílnou součástí diagnostického i léčebného procesu. Valná většina našich pacientů v rizikovém věku má vyšetřenu hladinu prostatického specifického antigenu (PSA), jako základního a zavedeného onkomarkeru. Jak již bylo zmíněno v úvodu do problematiky karcinomu prostaty, historicky poprvé byl karcinom prostaty publikován J. Adamsem v časopise Lancet v roce 1853. Tehdy o něm psal jako o velmi vzácném onemocnění (1). Od té doby se však situace výrazně změnila. Karcinom prostaty se stal v posledních dekádech, především i díky zlepšujícím se diagnostickým metodám v čele s PSA, jedním z nejčastěji diagnostikovaných nádorových onemocnění u mužů. Zároveň je toto onemocnění druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění vůbec. Roční počet nově diagnostikovaných karcinomů prostaty je pouze v Evropě odhadován na 2,6 milionů (2). Incidence narůstá každoročně o 2-3 % (3). Díky rozšíření PSA detekujeme daleko více především časnějších stádií karcinomu prostaty a naopak klesá počet pacientů, které zachytíme v pokročilých stádiích onemocnění. Pozitivním důsledkem tohoto přeskupení je dle mnoha studií prokázané prodloužení nádorově specifického přežití (5).

Zavedení a rozšíření měření hladiny PSA má však i své negativní důsledky, které se ukázaly v posledních letech. Tyto důsledky souvisí s nedostatečnou výpovědní hodnotou tohoto onkomarkeru, ale i s poznáváním chování karcinomu prostaty. Nyní už víme, že řada pacientů s tzv. klinicky nesignifikantním karcinomem prostaty nemusí být vůbec léčena, protože riziko progresu a tedy i úmrtí na toto onemocnění je velmi nízké. Léčba těchto pacientů s sebou naopak nese významná rizika pooperačních či poradiačních komplikací, které mohou významně snížit kvalitu života těchto pacientů. Odhalení a především léčba pouze pacientů s rizikovým karcinomem prostaty a tedy snižování tohoto tzv. overdiagnosis a overtreatmentu je jedním ze stěžejních bodů zlepšování péče o pacienty s karcinomem prostaty. A právě k odlišení rizikových a nerizikových pacientů by nám měli pomáhat nové onkomarkery.

Avšak nalézt jednotlivý onkomarker, který by sám o sobě dával dostatečnou informaci o rizikosti karcinomu, je velmi obtížné. Proto se v této oblasti stále více

kloníme k výzkumu panelů onkomarkerů, kde by se vlastnosti jednotlivých onkomarkerů násobily. Výsledná informace celého panelu by pak byla dostatečná, aby nám pomohla k správnému rozhodnutí, jak dalece daného pacienta vyšetřovat a případně léčit a zda vůbec jsou další vyšetřovací kroky a případná léčba nutná a indikovaná. Dle současných doporučení Evropské urologické asociace (EAU) je možností léčby karcinomu prostaty celá řada (6) a pravidla rozhodování o léčbě nejsou zdaleka striktní a jasná. I proto je každá další informace, která by posunula míru poznání choroby u jednotlivého pacienta, vítaná. V tomto směru nadějnými onkomarkery jsou jistě odvozené hodnoty od klasického PSA, případně jeho izoformy. Existuje však celá řada dalších kandidátních onkomarkerů, které ale z nejrůznějších důvodů zatím nedosáhly většího využití v klinické praxi.

2.1 Využití onkomarkerů

Jak již bylo zmíněno, potřeba nových onkomarkerů v diagnostice, léčbě i sledování karcinomu prostaty, je jednoznačná. Díky obrovské incidenci karcinomu prostaty je výrazný tlak na neustálé výzkumy všech faktorů, které by mohly diagnostiku i léčbu tohoto onemocnění vylepšit. Jedním z těchto faktorů právě onkomarkery určitě jsou. Je však potřeba určit, v kterých fázích očekáváme, že by nám mohly pomoci. Jsou zde zásadní tři momenty, v kterých maximum informací plynoucích z potencionálních nových onkomarkerů či jejich panelů může ovlivnit osud pacienta. Prvním momentem je jistě primární diagnostika, tedy k selekci pacientů, u kterých je podezření na karcinom prostaty. Otázkou je, zda může pro tento moment některý z kandidátních onkomarkerů nahradit dobře zavedené PSA, nebo jej spíše doplnit. Dalším možným bodem využití je určení rizikovosti u pacienta s již diagnostikovaným karcinomem a tedy správná volba léčebné modality. Posledním momentem je určení efektu léčby a sledování pacientů po léčbě, případně v rámci aktivního sledování.

2.2 Dělení onkomarkerů

Onkomarkery můžeme rozdělit ze dvou zásadních pohledů. První z nich byl naznačen v předchozím odstavci, tedy v jaké klinické situaci onkomarker nejlépe využijeme,

respektive kdy ho u našeho pacienta použít. Většina onkomarkerů je zaváděna pro diagnostiku, zda pacient má či nemá karcinom prostaty. Takovými markery jsou samozřejmě klasické PSA, volné PSA (fPSA), Prostate health index (PHI) či 4K skóre. Z méně známých onkomarkerů do této skupiny můžeme zařadit Progensa prostate cancer gen 3 (PCA3), Mi-Prostate score (MiPS) či SelectMDx.

Další klinická situace, kdy můžeme využít onkomarkery, je rozhodování o léčbě při již známé diagnóze. V této situaci je pro nás zásadní, jak rizikový je daný nálezný, abychom zvolily dostatečně agresivní léčbu, nebo se naopak vyvarovali overtreatmentu. Hladina PHI či testy jako Oncotype nebo Prolaris nám mohou právě v tomto bodě značně pomoci.

Dispenzarizace pacientů v režimu aktivního sledování je také stále zásadnějším momentem potenciálního využití onkomarkerů. Zde by mohly být ke standardnímu PSA přidány PHI, 4K skóre či PSA denzita.

Posledním momentem, kdy můžeme využít onkomarkery, je sledování efektu léčby a dispenzarizace po léčbě. Měly by nás upozornit na nutnost následné terapie, či na přítomnost probíhající recidivy. Standardně se při sledování pacientů využívá PSA, ale je možné použít řadu dalších možností, jako je PHI, PCA3, cirkulující nádorové buňky (CTC) či prostatický specifický membránový antigen (PSMA) - pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie (PET/CT).

Možnosti využití jednotlivých onkomarkerů v různých fázích jsou shrnuty v tabulce č. 4. Je patrné, že řadu onkomarkerů můžeme využít ve více situacích.

Druhou možností dělení onkomarkerů je podle vyšetřovaného materiálu. Klasické PSA, stejně jako jemu příbuzné markery (fPSA, PHI, 4K skóre), vyšetřujeme ze séra. Dalším využívaným materiálem je moč pacientů, u některých markerů po masáži prostaty (PCA3, SelectMDx, ExoDx). CTC vyšetřujeme z plné krve. Poslední možností jsou tkáňové markery (Oncotype, Prolaris), u kterých je vyšetřovaným materiálem tkáň prostaty. Rozdělení onkomarkerů podle vyšetřovaného materiálu je znázorněno rovněž v tabulce 4.

Tabulka 4: Rozdělení onkomarkerů podle vyšetřovaného materiálu a klinické situace

Klinická situace	Sérum (plná krev)	Moč	Tkáň
Diagnostika	PSA, fPSA, PHI, 4K skóre, Psa denzita	PCA3, MiPSA, Select MDx	Oncotype
Rizikovost	PHI, PSA denzita	PCA3, ExoDX	Prolaris
Aktivní sledování	PSA, PHI, 4K skóre. Psa denzita	PCA3, MiPS	0
Efekt léčby a dispenzarizace	PSA, PHI, CTC	PCA3	0

PSA (Prostatický specifický antigen), fPSA (volné PSA), PHI (Index zdraví prostaty), CTC (cirkulující nádorové buňky), PCA3 (Progensis prostate cancer gen 3), MiPS (Mi-Prostate skóre)

2.3 Jednotlivé onkomarkery

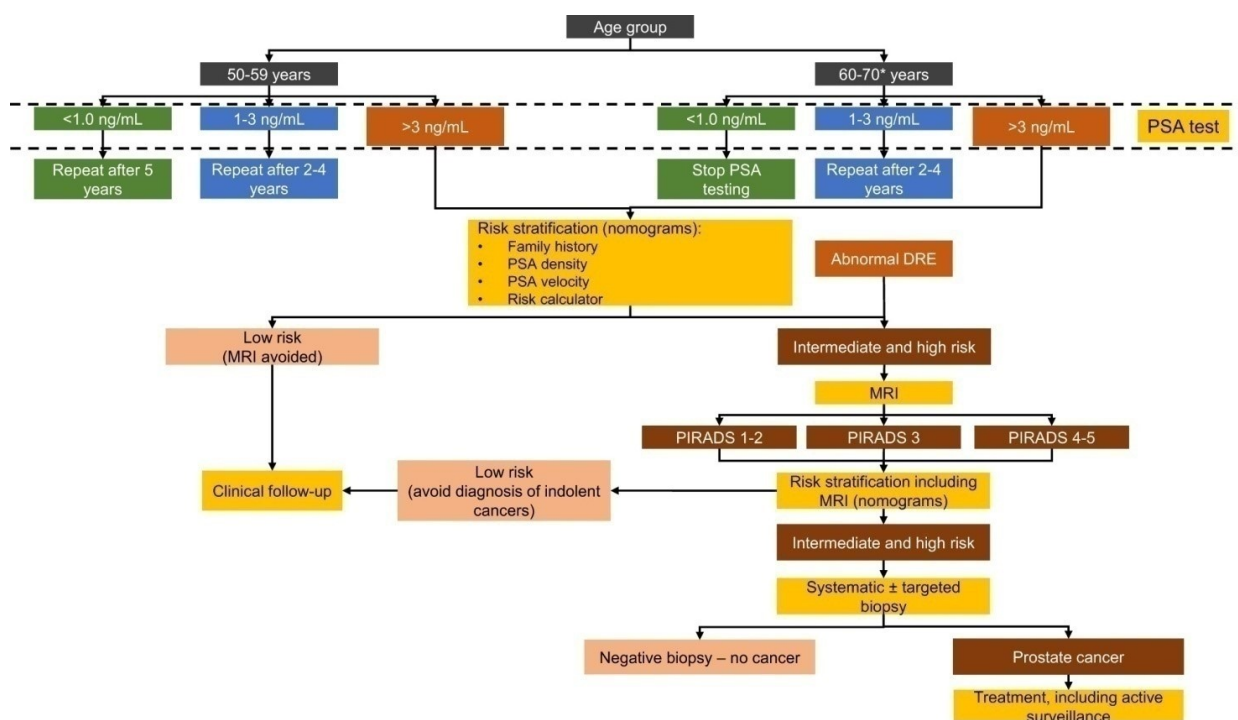
PSA

Objevení a postupné zavedení PSA v minulém století způsobilo velkou změnu v diagnostice a posléze i léčbě karcinomu prostaty. Jak už bylo řečeno, hlavní změnou byl posun diagnostikovaných pacientů do daleko časnějších stádií tohoto onemocnění. S postupným rozšiřováním tohoto onkomarkeru a poznáváním průběhu choroby především právě u pacientů s karcinomy nízkého rizika se však objevila řada nedostatků jak onkomarkeru samotného, tak našich diagnostických i léčebných postupů. Jedním z těchto nedostatků je nízká specificita PSA. Elevace hladiny PSA byla prokázána i u řady jiných urologických onemocnění (hyperplasie prostaty, infekce močových cest, retence moči), nebo i v souvislosti s některými urologickými vyšetřeními (endoskopické vyšetření močových cest). Naopak historicky tradovaná elevace PSA po vyšetření per rektum byla studii vyvrácena (7). Zásadním nedostatkem každého onkomarkeru je nejednoznačná hraniční hodnota, nad kterou lze považovat nález za podezřelý a tedy i indikovat další vyšetření. U PSA se tato hodnota v průběhu času značně měnila.

Historicky byla používána hranice PSA nad 4 ng/ml. Tato hraniční hodnota však musela být opuštěna, když bylo studiem prokázáno, že až 25% pacientů s diagnostikovaným karcinomem prostaty má PSA pod touto hranicí (8). V současné době není v doporučených postupech EAU hraniční hodnota jasně definována (6).

Test PSA bychom měli nabídnout informovanému muži nad 50 let, v případě Afroameričanů či rodinné anamnézy karcinomu prostaty nad 45 let, ovšem s ohledem na jejich celkový zdravotní stav. Další testování pak závisí na iniciální hodnotě onkomarkeru. Pokud je například hodnota u šedesátiletého pacienta nižší než 2 ng/ml, můžeme další odběr provést až za 8 let a riziko progresu je minimální. Pokud je iniciální hodnota PSA v rozmezí 2-10 ng/ml, je doporučeno doplnit jednu z dalších možných metod. Touto metodou může být využití nomogramu, zobrazovacích metod (multiparametrické magnetické rezonance – mpMRI prostaty) či dalšího onkomarkeru ze séra či z moči (PHI, 4K skóre, PCA3) (6).

Preferovaným a používaným se dnes stává doporučení vytvořené Van Poppel a kol., které reprezentuje postavení Evropské urologické asociace (EAU) k diagnostickému postupu na základě hodnot PSA, věku a dalších faktorů (9). Diagram slouží v běžné praxi k určení, kterého pacienta bychom měli doporučit k provedení MRI prostaty, kterému provést biopsii prostaty a kterého nadále sledovat (obrázek 4).



Obrázek 4: Diagnostický algoritmus na základě PSA (9)

PSA odvozené hodnoty

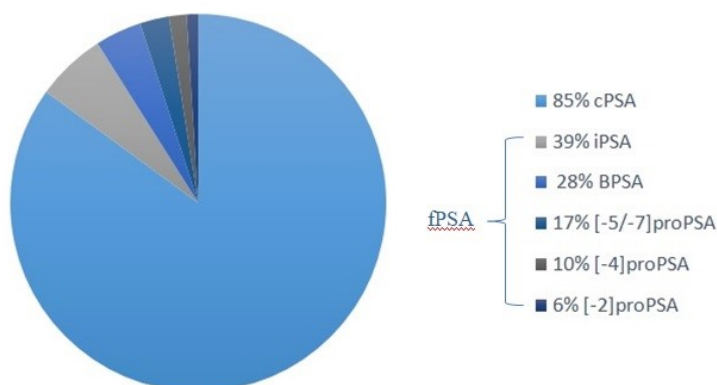
V klinické praxi relativně často používanými onkomarkery odvozenými od PSA je PSA denzita, PSA velocita a zdvojovací čas. Jejich výhodou je fakt, že jsou v podstatě vypočítanou hodnotou ze standardního PSA a nevyžadují tedy další náklady jako jiné markery. PSA denzita je hodnota PSA dělená objemem prostaty, který je měřený ultrazvukem či magnetickou rezonancí. Studiemi bylo prokázáno, že PSA denzita zvyšuje detekci klinicky signifikantního karcinomu (10, 11). Naproti tomu PSA velocita a doubling time - zdvojovací čas (PSA- DT), tedy výpočet změny hladiny PSA v čase, nezlepšil významně specificitu samotného PSA. PSA-DT nalézá své místo spíše při aktivním sledování popř. sledování pacienta po radikální léčbě (12).

Izoformy PSA

Prostatický specifický antigen je lidský kallikrein fyziologicky produkován epitelovými buňkami prostaty. Úkolem PSA je udržování semenné tekutiny v tekuté formě, čímž významně podporuje motilitu spermií. Spolu s lidským kallikreinem 2 (hK2) je PSA přirozeně ve vysoké koncentraci v prostatickém sekretu a v semenné tekutině. Jeho koncentrace v krvi je však za normálních okolností naprosto minimální.

U zdravého jedince je cesta PSA do krve složitá. Musí překonat bariéru zahrnující hned několik vrstev, prostatickou bazální membránu, stroma, kapilární bazální membránu a kapilární endoteliální buňku (13). U pacientů s onemocněním prostaty dochází k poškození této bariéry a tedy posléze i k vzestupu hladiny PSA v krvi. Je známo, že v séru můžeme nalézt a kvantifikovat hned několik různých izoform PSA (obrázek 5). Dominantní formou tvořící 85% PSA je PSA vázaný v komplexu s inhibitorem proteázy alfa-1-antichymotrypsinem (cPSA). Pouze zbylých 15 % je ve formě volného PSA (fPSA). Hladina fPSA je používána jako doplňující onkomarker ke standardnímu PSA především u pacientů s PSA 4-10 ng/ml, kdy hodnota nad 25% snižuje pravděpodobnost karcinomu (14). fPSA můžeme dále dělit na jednotlivé formy. V současné době nejzajímavější z těchto volných forem je prekurzor PSA objevený v roce 1997, proPSA. Tento prekurzor se stal jedním z kandidátních onkomarkerů posledních let. Kromě tohoto zásadního prekurzoru se volné PSA skládá z multiřetězcové PSA (BPSA), která je více spojena s benigní hyperplázií prostaty (BHP) a intaktní či inaktivní PSA (iPSA). U této formy fPSA nebyl výzkumy prokázán signifikantní rozdíl hladin u pacientů s karcinomem prostaty a pacientů s BHP (15).

Izoformy PSA



Obrázek 5: Izoformy PSA

fPSA (volné PSA), cPSA (vázané PSA), iPSA (intaktní PSA), BPSA (multiřetězcové PSA)

PHI

Jak již bylo zmíněno v úvodu, objevení dostatečně senzitivního a specifického markeru, který by svou predikční schopností stačil náročným požadavkům nejen diagnostiky, ale i určení rizikosti pacientů či sledování průběhu léčby karcinomu prostaty, je málo pravděpodobné. Budoucnost na poli onkomarkerů karcinomu prostaty se ukazuje spíše v jejich kombinaci a vytváření panelů. Senzitivity a specificity jednotlivých složek panelu by se poté násobily a výsledné vlastnosti celého panelu by byly značně lepší. Onkomarkerem, jemuž se ve výzkumech posledních let věnovala velká pozornost, je proPSA. Tento prekursor PSA se nachází v séru v několika izoformách, [-2]proPSA, [-4]proPSA, [-5]proPSA a [-7]proPSA, lišících se podle počtu aminokyselin v úvodní peptidové sekvenci (16). Změnu na aktivní formu PSA zajišťuje enzym hK2, který štěpí aminokyseliny jednotlivých izoform. Ve studiích bylo prokázáno, že [-2]proPSA je predominantně exprimován v periferní zóně prostaty, která je zároveň nejčastější lokalizací karcinomu prostaty. Nabízí se proto, že právě [-2]proPSA je ve vyšší míře prokazován u pacientů s karcinomem prostaty (17,18). Výsledky těchto studií a poznatky o důležitosti [-2]proPSA byly základem zavedení PHI. Tento index je definovaný jako podíl [-2]proPSA a fPSA násobený odmocninou celkového PSA ((-

$2\text{proPSA/fPSA}) \times \sqrt{\text{PSA}}$). PHI se ukázal v řadě studií jako onkomarker s velkým potenciálem vedoucí ke zlepšení detekce karcinomu prostaty (19,20,21). Objevují se studie, které dokonce popisují velmi slibnou korelaci mezi PHI a agresivitou karcinomu prostaty (22).

Výzkumů, které se věnují PHI jako kandidátnímu markeru karcinomu prostaty, proběhlo v posledních letech řada nejen v Evropě, ale i u nás. Také ve studiích z České republiky byla prokázána vyšší senzitivita a specificita PHI a [-2]proPSA oproti klasickému PSA (23,24,25,26). Důkazů o kvalitě tohoto onkomarkeru bylo již tolik, že v současné době je jeho použití schváleno ve více než pěti desítkách zemí světa včetně České republiky a je u nás navíc hrazeno ze zdravotního pojištění. To jistě přispěje k většímu využití PHI a skrze něj i k lepší péči o pacienty.

4K skóre

Další ukázkou několika jednotlivých onkomarkerů či faktorů sloučených v jedno výsledné vyšetření je 4K skóre. Je založeno na kombinaci kallikreinových markerů (celkové PSA, volné PSA, intaktní PSA a hK2) s klinickým vyšetřením per rektum a věkem pacienta. Přidanou hodnotou tohoto skóre by mělo být především zpřesnění predikce pozitivní biopsie, což by mělo vyústit ve snížení počtu zbytečných biopsií. V publikované původní studii připadá na každých 1000 mužů s elevací PSA redukce biopsií o 573 případů za cenu 71 nedagnostikovaných karcinomů prostaty (27). Výsledky této studie byly v následujících letech potvrzeny na obrovském souboru více než 40 000 pacientů (28). 4K skóre jako potencionální onkomarker karcinomu prostaty, který by se doplňoval ke klasickému PSA je zmiňován i v aktuálních doporučeních EAU (6). Mohla by se tak zvýšit senzitivita a specificita klasického PSA a zredukovat počet zbytečných biopsií. Nejenom v diagnostice karcinomu prostaty by však mohl mít tento test uplatnění. Objevují se i práce využití 4K skóre v rámci aktivního sledování pacientů s nízcerezikovým karcinomem prostaty, kde umožňuje právě toto skóre předpovědět nález vysocerizikového karcinomu v rebiopsii (29). V tabulce 5 jsou shrnuty vlastnosti PSA a příbuzných onkomarkerů (30).

Tabulka 5: Tabulka využitelnosti Prostatického specifického antigenu (PSA), volného PSA, Index zdraví prostaty (PHI), 4Kscore; převzato z (30)

Marker	Limit	Využití	Komentář
PSA	Indikace biopsie – není jasná hranice	Diagnostika	Standardní marker
	BCR po radikální prostatektomii – není jasná hranice*	Aktivní sledování	Nízká specifická
	BCR po radioterapii – 2ng/ml nad nadír	Sledování po léčbě	Nízká prediktivní hodnota rizikovosti
fPSA	< 20%	Diagnostika	V rozmezí PSA 2- 10ng/ml zlepšuje detekci oproti samotnému PSA až o 10%
PHI	30-50 – v závislosti na dalších rizikových znacích	Aktivní sledování	Predikce agresivity karcinomu a progresu v rámci aktivního sledování
		Predikce agresivity karcinomu	
4K skóre	7,50%	Diagnostika	Redukce zbytečných biopsií
		Aktivní sledování	Predikce progresu v rámci aktivního

*Vysvětlivka: * hodnota, která nejvíce předpovídá další metastázy je >0,4 ng/ml (6)*

PSA (prostatický specifický antigen), fPSA (volné PSA), PHI (Index zdraví prostaty), BCR (biochemická recidiva)

PCA3

Progensa prostate cancer gen 3 (PCA3) je založen na principu detekce nekódujících segmentů mRNA na chromozomu 9 z moči po masáži prostaty. A právě nutnost masáže prostaty je mírným úskalím tohoto testu, protože je velmi složité definovat a dodržovat standardní parametry masáže, tedy její délku, ale především intenzitu. Výsledek tohoto

testu je hodnota, která vznikne poměrem molekul PCA3 mRNA a PSA mRNA. Hodnota pod 25 znamená nízké riziko karcinomu (31). Výpovědní hodnota tohoto testu se zdá být velmi dobrá. Ve studii byl PCA3 popsán jako významný prediktor karcinomu prostaty v rebiopsiích při nezávislosti na věku, PSA a objemu prostaty (32). Dále byla prokázána významná predikce progresu karcinomu prostaty u pacientů v aktivním sledování (33). Dle aktuálních doporučení EAU je však v současné době jeho použití doporučeno pouze před biopsií a nikoliv i při monitoraci pacientů v režimu aktivního sledování (6). Ve stádiu výzkumu je nyní Mi-Prostate skóre (MiPS), což je kombinace PCA3, TMPRSS2-ERG fúzního genu a PSA. Tento onkomarker by měl mít dle studií ještě větší diagnostický potenciál než samotné PCA3 (34).

SelectMDx

Tento test je založený obdobně jako PCA3 na určení hladiny mRNA dvou genů (DLX1, HOXC6) v moči po masáži prostaty. Stejně jako u předchozího testu je právě masáž prostaty možným zdrojem nepřesností tohoto testu. Zde se výsledky kombinují s klasickými rizikovými faktory (PSA, věk, rodinná zátěž a počet biopsií). Výsledky studií ukazují, že test SelectMDx by mohl snižovat počet zbytečných biopsií až na polovinu (35). Doporučené postupy EAU zmiňují použití tohoto testu jako doplňkového markeru k PSA (6).

ExoDx

Tento, v nedávné době zavedený, test detekuje mRNA exozomálního genu také z moči, ovšem odpadá nutnost masáže prostaty, což je bráno jako velká výhoda této metody. Exozomy jsou drobné membránové vezikuly, které obsahují cytoplasmu s proteiny a mRNA buněk. Je třeba podotknout, že ExoDx je stále především výzkumným markerem, ovšem dle studií prokázal zlepšení detekce především vysoce rizikových karcinomů prostaty (36).

ConfirmMDx

ConfirmMDx je založen na detekci přítomnosti nádorového onemocnění na úrovni epigenetických alterací DNA. Tyto alterace, z nichž nejčastější je pravděpodobně hypermetylace DNA, jsou u nádorových procesů pozorovány často a mohou výrazně měnit fungování buňky. Zajímavé je, že tyto patologické změny DNA lze detekovat i v morfologicky nealterovaných buňkách prostatické tkáně. Tuto tkáň patolog morfologicky hodnotí jako negativní biopsii. Klinické studie věnující se tomuto testu tedy určovaly, zda dokáže identifikovat prostaty, které jsou skutečně bez nádoru před provedením rebiopsie. Výsledky těchto studií prokázali až 90% negativní prediktivní hodnotu (37,38). Přestože výsledky tohoto testu se zdají být nadějně, doporučené postupy EAU jej pro nedostatek důkazů zatím nedoporučují (6).

Oncotype

Stejně jako u ostatních onkomarkerů se i u těchto genetických ukazuje větší potenciál testovat ne jednotlivé geny, ale jejich panely. Díky znalosti ověřených mechanismů karcinogeneze jsou u karcinomu prostaty využívány především geny metabolismu androgenů, buněčné proliferace a buněčného cyklu. V testu Oncotype je testováno 17 genů, které byly vybírány s více než 700 kandidátních genů (39). Tento test se řadí mezi tzv. tkáňové testy, využívající k diagnostice přímo tkáň prostaty.

Prolaris

U tohoto dalšího tkáňového testu byl ve studii popsán významný vliv (až u 60% pacientů) na změnu léčby, především pak u pacientů s nízcizikovým karcinomem, u kterých byla možná významná redukce intervence, ať už radikální prostatektomie či radioterapie (40). Výhodou tkáňových testů je možné využití jakékoliv tkáně prostaty, je možná dokonce analýza z parafinem konzervovaných vzorků, což je důležité především u biopsií. Naopak nevýhodou těchto testů je jejich vysoká cena, která se

pohybuje okolo 3500 USD. Je třeba přiznat, že ani jeden z těchto testů zatím nebyl ověřen v prospektivní randomizované studii. To je pravděpodobně důvodem toho, že zatím nejsou dle EAU doporučeny k rutinnímu užívání v klinické praxi (6).

PSMA

Prostatický specifický membránový antigen (PSMA) patří mezi transmembránové proteázy. Tento marker je v současné době využíván především jako tracer při zobrazovacích vyšetřeních PET/CT popřípadě PET/MR, kdy je vychytáván buňkami prostaty a zlepšuje tak citlivost samotného zobrazovacího vyšetření. Toho se využívá především v monitoraci odpovědi na léčbu u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty. V řadě studií jsou prokazovány velmi dobré výsledky tohoto vyšetření (41).

2-TMPRSS2-ERG

Další transmembránovou proteázou je transmembránová serinová proteáza 2 (2-TMPRSS2-ERG). Tento marker je využíván jako součást Mi-Prostate score (MiPS), kde je kombinován s PCA3 a PSA. Použití tohoto testu je zatím ve stádiu výzkumu, ovšem jeho výsledky se zdají být lepší než u samotného PCA3 (34).

CTC

Vyšetření cirkulujících nádorových buněk (CTC) je často popisováno jako tzv. tekutá biopsie (liquid biopsy). Je to v poslední době často zkoumaná možnost relativně neinvazivní diagnostiky tumorů, která se vyšetřuje z periferní krve, a která nám může dát řadu informací o genetické charakteristice tumoru. Vlastní metoda je analýza nádorových buněk, které vstoupily do oběhu (CTC) nebo analýza malých fragmentů nukleových kyselin, které jsou mimo nádorové buňky (cell-free DNA- cfDNA). Jak se tyto fragmenty z buněk uvolňují, není přesně známo, avšak lze analyzovat jejich polymorfismy, mutace či metylace. Detekce CTC či cfDNA se vzhledem k řečenému

využívá především onemocnění postihujících přímo krevní oběh, případně u solidních nádorů u metastatických onemocnění. U pacientů s metastatickým karcinomem prostaty byla studiemí prokázána korelace cfDNA s účinností Abirateronu a Enzalutamidu (42). V další studii bylo prokázáno, že pokles počtu CTC, nebo změna jejich charakteristik může predikovat efekt léčby metastatického karcinomu prostaty při terapii Docetaxelem či Abirateronem lépe než standardně používaný pokles PSA (43,44). Dále bylo prokázáno, že u metastatického karcinomu prostaty je počet CTC závislý na stádiu onemocnění a má určitou prognostickou hodnotu na přežití pacientů (45). Celkově je však potřeba říci, že použití této metody omezují zásadní dva faktory. Prvním je počet CTC v periferní krvi, který je velmi malý. Druhým faktorem je velký počet metod užívaných k detekci CTC, které dávají často velmi rozličné výsledky, a omezují tak srovnávání jednotlivých studií.

2.4. Onkomarkery v režimu aktivního sledování

Aktivní sledování, jako jedna z forem tzv. odložené léčby, se objevilo v doporučených postupech EAU v posledních letech a procento pacientů s touto léčbou se neustále zvyšuje nejen v zahraničí, ale i u nás (6). Léčba spočívá v důsledném sledování pacientů s nízkým rizikovým karcinomem, u kterých je malé riziko progresu onemocnění. K zařazení do programu aktivního sledování musí pacienti splnit přesně daná kritéria a především musí souhlasit se striktním plánem dalšího sledování.

Plán aktivního sledování zahrnuje pravidelné klinické kontroly s vyšetřením per rektum a odběrem PSA. Další podmínkou jsou tzv. konfirmační biopsie, kterým by měla vždy předcházet mpMRI, pokud již nebyla provedena před první biopsií, a která se provádí v přesně daných intervalech od primobiopsie (6). Kritéria pro zařazení pacienta do režimu aktivního sledování dle doporučených postupů EAU v současné době jsou následující. Pacient s nízkým rizikovým karcinomem, tedy hodnota PSA < 10 ng/ml, Gleasonovo skóre (GS) < 7 (ISUP grade 1 (International Society for Urological Pathology)) a cT1-2a dle TNM klasifikace. Dále vysoce selektovaní pacienti se středně rizikovým karcinomem, tedy s PSA 10-20 ng/ml, nebo GS 7, ovšem ISUP grade pouze 2, kdy histologický vzorek obsahuje pouze do 10 % karcinomu s komponentou GS 4, nebo cT2b (6). Tito pacienti však musí být informováni o větším riziku metastáz než při

nízce rizikovém karcinomu. Dalším používaným kritériem pro zařazení pacientů je počet vzorků, který by měl být do 2-3 pozitivních. Některá schémata vyžadují i PSA denzitu < 15 ng/ml/g. Jedním z používaných schémat v rámci sledování pacientů v režimu aktivního sledování je protokol PRIAS (Prostate Cancer Research International: Active Surveillance) (46).

Sledování pomocí samotného PSA má ale dle studií v rámci aktivního sledování relativně nízkou výpovědní hodnotu o možné progresi nálezu (47). Obdobně PSA zdvojovací čas i velocita dosahují v tomto ohledu rozporuplných výsledků (48,49). Z odvozených hodnot pouze jediná PSA denzita > 0.15 se v několika studiích ukázala jako dobrý prediktor progresu nálezu v rámci rebiopsie (48,50,51). Z onkomarkerů využívajících izoformy PSA se velmi slibný zdá být PHI (52,53), a také 4K skóre (29). Stejně tak jako k určení rizika postižení uzlin se i k přehodnocení nálezu v rámci rebiopsie mohou využít nomogramy. Ty by mohly v budoucnu individualizovat protokol aktivního sledování pro každého pacienta (54,55,56).

2.5. Onkomarkery při hodnocení úspěchu léčby, sledování po léčbě či během léčby

Pokles hladiny PSA je důležitým ukazatelem úspěchu léčby po radikální prostatektomii či radioterapii a její sledování je zásadní pro další postup. Po radikální prostatektomii by v ideálním případě měla hladina PSA klesnout na nedetekovatelnou hodnotu, za kterou se všeobecně považuje jeho hladina pod 0,01 ng/ml. Testy PSA s ještě nižším detekčním limitem se nazývají tzv. ultrasenzitivní PSA. Jejich benefit oproti standardním testům je ale stále otazný. Nedetekovatelné hodnoty PSA dosahují pacienti po úspěšné radikální prostatektomii nejčastěji během 6-8 týdnů od výkonu. Je ovšem známo, že téměř u třetiny těchto pacientů se však objeví v průběhu následujících 10 let po operaci významná elevace PSA, která se nazývá biochemická recidiva (BCR). BCR je brána jako známka progresu onemocnění a pacient by měl být indikován k další léčbě. Včasné zachycení BCR a tedy i indikace následné léčby je naprosto zásadní pro prognózu pacienta. Definice BCR není stejná pro všechny léčebné metody. V současných doporučeních EAU není jednoznačně řečena hraniční hodnota elevace PSA po radikální prostatektomii a jakýkoliv nárůst PSA je považován za BCR. Není také

zcela jasné, při jaké hodnotě pacienty již indikovat k adjuvantní či salvage radioterapii. Naopak je zmíněno, že pokud hodnota PSA stoupne z nedetekovatelné hodnoty nad 0,4 ng/ml, předpovídá tento vzestup možný rozvoj metastáz. Po radioterapii je definice BCR odlišná. Za jasnou BCR je považován vzestup PSA o 2 ng/ml nad nejnižší dosaženou hodnotu PSA po léčbě (nadir). Tento vzestup opět nejlépe předpovídá možný rozvoj metastáz (6).

Nejvyšším rizikem BCR jsou pacienti ohrožení během prvních třech let po primární léčbě a poté toto riziko postupně klesá (57). Sledování v tomto období je tedy nejdůležitější a nejintenzivnější. Je však prokázáno, že riziko BCR nikdy nedosáhne nulové hodnoty, a proto by pacienti po léčbě karcinomu prostaty měli být sledováni doživotně, přestože jsou delší dobu v remisi onemocnění (58). Dispenzarizace těchto pacientů zahrnuje pravidelné odběry PSA a klinické vyšetření včetně vyšetření per rektum. Kontroly je doporučeno provádět ve 3., 6. a 12. měsíci po léčbě, dále pak každých 6 měsíců do uplynutí 3 let od radikální léčby a následně jednou ročně (6). Přestože současné doporučení ukládají provádět kontrolu PSA 3 měsíce od výkonu, některé práce zmiňují i možnost predikce rizika BCR na základě odběrů PSA velmi časně po operaci (59).

Sledování efektu farmakologické léčby je rovněž založeno především pravidelné kontrole hladiny PSA. Samotný pokles PSA je odrazem úbytku nádorových buněk, tedy očekávaného efektu léčby. Dynamika tohoto poklesu je ukazatelem účinnosti léčby (60). Využití dalších onkomarkerů v rámci sledování po léčbě či efektu léčby je zatím spíše otázkou budoucnosti, přesto se některé metody již začínají prosazovat. Příkladem by mohlo být využití PSMA PET/CT u pacientů s metastatickým karcinomem. V blízké době se snad dočkáme využití i dalších kandidátních onkomarkerů, jakými jistě v této indikaci jsou PHI, PCA3 nebo CTC.

3. Zobrazovací metody v problematice karcinomu prostaty

3.1. TRUS

Transrektální ultrasonografie (TRUS) byla ještě v nedávné době jediným používaným zobrazovacím vyšetřením prostaty. Současné poznatky však ukázaly, jak je tato metoda nepřesná a velice nespolehlivá pro záchyt karcinomu prostaty (61). Z TRUS vycházející novější metody, HistoScanning™, micro-Doppler, sonoelastografie, CEUS (contrast enhanced ultrasound) či high resolution micro-US, mají ve studiích i vzhledem k velice obtížné standartizaci výrazně neustálené a špatně interpretovatelné výsledky. Také výrazné rozdíly výsledků různých lékařů v závislosti na přístrojovém vybavení a zkušenosti a špatné výsledky v tranzitorní zóně prostaty způsobily, že tyto metody nikdy nenašly použití v běžné klinické praxi (62,63,64,65). V současné době se tedy transrektální ultrasonografie rutinně používá pouze při TRUS naváděné biopsii prostaty, kde má však svoje naprosto nezastupitelné místo.

3.2. MRI

Radikální změna v možnostech zobrazení ložisek karcinomu prostaty před biopsií se objevila s příchodem moderní magnetické rezonance (MRI). Jedná se o vyšetření sestávající se z anatomického zobrazení prostaty v T2 vážené sekvenci doplněné o funkční vyšetření (DWI – difuzně vážené obrazy a DCE – dynamické kontrastní zobrazení). Tato kombinace dokáže poskytnout morfologické, metabolické a molekulární informace, které vedou k lepšímu odlišení maligní a benigní tkáně. T2 vážené obrazy s vysokým rozlišením nám dokáží dát velmi dobrou informaci o anatomických poměrech prostaty (periferní zóna, kapsula, nervověcévní svazky). T2WI-TSE (T2-weighted imaging turbo-spin echo) se provádí v transversálních, sagitálních a frontálních řezech, což nám umožňuje měřit velikost žlázy, suspektního ložiska a slouží tak posléze k navigaci cílené biopsie. Zároveň jsme díky sagitálnímu a koronárnímu řezu schopni identifikovat extrakapsulární extenzi (ECE) a invazi semenných váčků (SVI).

Při metodě difuzně vážených obrazů (DWI – Diffusion-Weighted Imaging) je intenzita každého obrazového elementu (voxelu) dána rychlostí difuze vody v dané oblasti. Tato difuze je vyjadřována parametrem zvaným aparentní difúzní koeficient – ADC. Na snímcích tedy následně měříme tzv. restrikcí difuze, která je dána četnými intaktními buněčnými membránami a omezením extracelulárního prostoru. Na obraze magnetické rezonance se pak suspektní léze karcinomu prostaty ukazuje jako ložisko snížené intenzity na DWI a ADC mapě.

Posledními sekvencemi, které se při vyšetření pořizují, jsou DCE – dynamic contrast enhance (dynamické kontrastní zobrazení) snímky. Jedná se o sekvence pořizované po aplikaci gadoliniové kontrastní látky. Očekáváme větší vychytávání této kontrastní látky v oblasti suspektního ložiska. Soubor všech těchto sekvencí nám dává dohromady tzv. multiparametrickou magnetickou rezonanci (mpMRI), která je nyní nejmodernější metodou a zároveň se stává zlatým standardem.

Pokud z vyšetření vynecháme sekvence s podáním kontrastní látky, vyšetření se označuje jako biparametrická magnetická rezonance (bpMRI). Lepších výsledků je samozřejmě dosahováno při použití 3T-MRI, avšak vyšetření je možné v současné době provádět i na přístroji 1,5T v závislosti na přístrojovém vybavení pracoviště.

3.2.1 mpMRI

Dle současných poznatků víme, že mpMRI je schopna velmi dobře diferencovat karcinom prostaty ISUP grade ≥ 2 (tedy Gleason skóre - GS 3+4 a více), především je-li velikost léze větší než 10 mm (66,67,68). Záchyt tumorů ISUP grade 1 je již výrazně nižší. Pomocí mpMRI se daří identifikovat méně než 30 % tumorů s GS 3+3 o velikosti menší než 0,5 cm³ (69). Nízké procento odhalení takto nízké rizikových a drobných lézí však vzhledem ke známým informacím o chování těchto lézí nemusí být větším klinickým problémem. Z metaanalýzy prováděné Barkovich a kol., která zpracovávala 13 studií, je jednoznačně patrná zvyšující se pravděpodobnost záchytu karcinomu prostaty ISUP grade ≥ 2 dle hodnoty PI-RADS verze 2 skóre. Pozitivní prediktivní hodnota u lézí hodnocených v rámci PI-RADS verze 2 jako léze 3, 4 a 5 dosahovala hodnot 12%, 48% a 72% (70).

Především provozní, ale zcela praktickou a jednoznačnou nevýhodou mpMRI je velká závislost kvality popisu snímků na edukovaném a zkušeném radiologovi, neboť se jedná o klíčovou informaci v celém diagnostickém procesu. To vyžaduje často specializovaného radiologa, který se věnuje této metodě a popisy snímků bude zpracovávat s dostatečnou frekvencí (71). V současnosti se k popisu snímků užívá nejčastěji standardizovaný systém PI-RADS verze 2. Byla již uvedena i aktualizovaná verze 2.1, jejíž využití však ještě nebylo zcela zhodnoceno (72,73). Díky zavedení multidisciplinárního přístupu radiolog/urolog/patolog do diagnostiky karcinomu prostaty můžeme pozorovat postupné zkvalitnění a zvýšenou přesnost metody mpMRI a z toho navazující fúzní biopsie (74,75,76,77). Jsou zaznamenány a prezentovány pokusy o vyšetřování pomocí počítačově řízené diagnostiky, avšak prozatím tento postup klinické využití nemá. Je nadále otázkou, jakou bude mít tato cesta budoucnost (78,79). Je však nutné mít stále na paměti, že mpMRI je v rámci diagnostického procesu nadále pouze metoda, která může pomoci označit suspektní ložisko. Definitivní diagnózu karcinomu prostaty potřebujeme mít i nadále histologicky ověřenou. Proto zatím není doporučeno využívat tohoto vyšetření jako primární screeningové metody (6).

Multiparametrická magnetická rezonance prostaty je podle aktuálních doporučených postupů EAU standardem nejen ve fázi rozhodování o primobiopsii, ale také při opakování biopsie prostaty- tzv. rebiopsie. V zásadě by ji měl tedy podstoupit téměř každý pacient, který je k biopsii prostaty indikován (6).

3.2.2. bpMRI

Biparametrická magnetická rezonance je vyšetření, které tedy oproti multiparametrické rezonanci nevyžaduje podání kontrastní gadoliniové látky, což výrazně zjednodušuje vyšetřovací postup, zkracuje čas na vyšetření a je šetrnější pro pacienta. Její využitelnost pro posouzení ložisek prostaty je v posledních letech předmětem řady odborných diskuzí. Jedná se tedy o vyšetření skládající se pouze z T2WI a DWI/ADC map. Úvahy nad dostatečností této varianty vycházejí z faktu, že při hodnocení novější verze PI-RADS skóre verze 2.1 je váha DCE obrazů, pořizovaných při multiparametrickém protokolu po podání kontrastní látky, pro rozhodování malá a

neznamená většinou tak zásadní přínos (80,81,82). Čas na vyšetření se tím pádem výrazně zkrátí a také tím především odpadá zmiňovaná zátěž s podáváním kontrastní látky na základě gadolinia.

Systematický přehled provedený Stabilo A. a kol., který zhodnotil celkem 77 článků na téma využití bpMRI, ukázal, že tato metoda se zdá být nejlépe využitelná v případě popisu snímků magnetické rezonance zkušeným radiologem za předpokladu, že má k dispozici kvalitní obrazovou dokumentaci. DCE by ale nadále mělo být k dispozici jako pojistka pro méně zkušené radiology (70). Ve výsledku se proto tedy bpMRI nedoporučuje využívat na pracovištích s méně zkušeným personálem, menším obratem pacientů a méně kvalitním přístrojovým vybavením (82). V současné chvíli tedy tato metoda zatím plně nenahrazuje standardně používanou mpMRI, avšak s přibývajícimi zkušenostmi s bpMRI a počtem odborných prací na toto téma se budoucně může situace změnit.

3.3 PSMA

Moderní zobrazovací metodou, která se v posledních letech stále více promítá a prosazuje do diagnostiky či záchytu recidivy karcinomu prostaty je jistě pozitronová emisní tomografie (PET) v kombinaci s CT či MRI vyšetřením. Progresivní novinkou je PET využívající jako ligandu prostatického specifického membránového antigenu (PSMA).

PSMA je transmembránový glykoprotein typu II s intracelulární částí (aminokyseliny 1–18), transmembránovou doménou (aminokyseliny 19–43) a rozsáhlou extracelulární doménou (aminokyseliny 44–750). Gen lidského PSMA se nachází v chromozómu 11p11-12, který kóduje expresi PSMA v prostatě, avšak jeho funkce pro prostatické buňky zůstává doposud neobjasněná (38). Expresi PSMA pozorujeme i v dalších orgánech lidského těla, jako jsou ledviny, proximální části tenkého střeva, slinných žlázách a minimálně v mozku. Mnohonásobně vyšší exprese tohoto genu je však nacházena ve tkáni karcinomu prostaty, kde může dosahovat 100-1000x větší koncentrace.

Dle v současnosti dostupných studií a systematických přehledů se senzitivita tohoto vyšetření pro primární staging KP pohybuje nad 40% (23-100%) a specifická nad 85% (67-100%). Lepší výsledky jsou dosahovány při detekci biochemické recidivy KP, kde je senzitivita nad 75% a specifická kolem 99% (83). Přestože jsou tyto metody prozatím většinou využívány především v rámci klinických studií, můžeme zaznamenat celou řadu velice slibných výsledků, které by v budoucnu mohly vést k začlenění těchto metod již do fáze primárního stadiu, nebo dokonce diagnostiky.

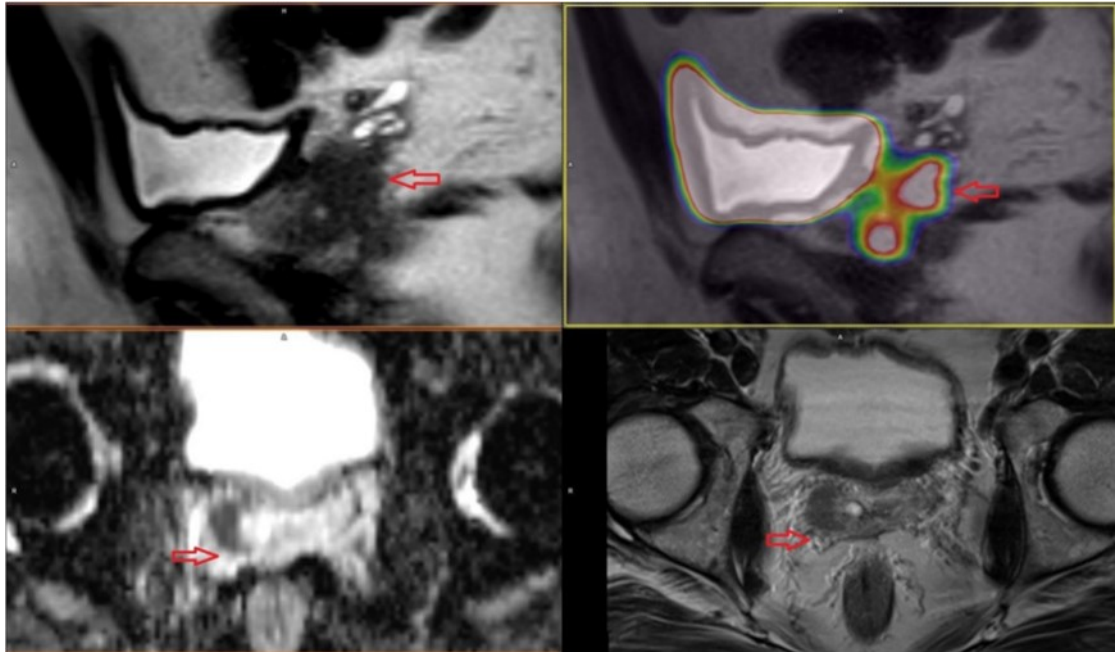
Jak již bylo zmíněno v předchozích kapitolách, mpMRI se pomalu stává zlatým standardem v rámci diagnostiky karcinomu prostaty. Řada studií proto zkoumá využitelnost 68Ga-PSMA-11 PET v lokalizaci intraprostatických lézí a porovnává je právě s touto metodou.

Příkladem kombinace těchto vyšetření je využití fúze 68Ga-PSMA-11 PET/MR (obrázek 6). Eiber a kol. analyzovali 53 pacientů s intermediate až high-risk karcinomem prostaty, u kterých použili právě toto hybridní zobrazení. Z jejich výsledků je jednoznačně patrná vyšší přesnost kombinaci mpMRI s 68Ga-PSMA-11 PET než jednotlivých vyšetření. Senzitivita a specifická byla pro mpMRI 58% a 82%, pro 68Ga-PSMA-11 PET 64% a 94% a pro hybridní zobrazení 76% a 97% (84). Pozitivní korelace nálezu intraprostatické léze mezi mpMRI a 68Ga-PSMA-11 PET byla prokázána i v práci Giesel a kol., kde shoda mezi pozitivními nálezy u jedné modalitě s pozitivní korelací u druhé zobrazovací metody byly hodnoty 89,4 % pro mpMRI a 96,8 % pro 68Ga-PSMA-11 PET (85).

Některé práce také hodnotí možné využití této metody ke zhodnocení agresivity karcinomu prostaty v rámci primárního stadiu. Korelaci mezi mírou vychytávání 68Ga-PSMA-11 v nádorové tkáni a agresivitou tumoru dle GS hodnotili Uprimny a kol. Výsledky byly takové, že hodnota GS a hladina PSA velmi dobře korelovala s intenzitou akumulace traceru na 68Ga-PSMA-11 PET/CT. Docházelo k výraznějšímu vychytávání u pacientů s $GS > 7$ a dále také u pacientů s $PSA \geq 10$ ng/ml (86).

Přestože využití PSMA ligandu vykazuje jednoznačně potenciál k zařazení do vyšetřovacího procesu v problematice karcinomu prostaty, doporučení Evropské

urologické asociace zatím indikaci těchto vyšetření při primárním stagingu nadále ponechávají pouze v rámci klinických studií (6).



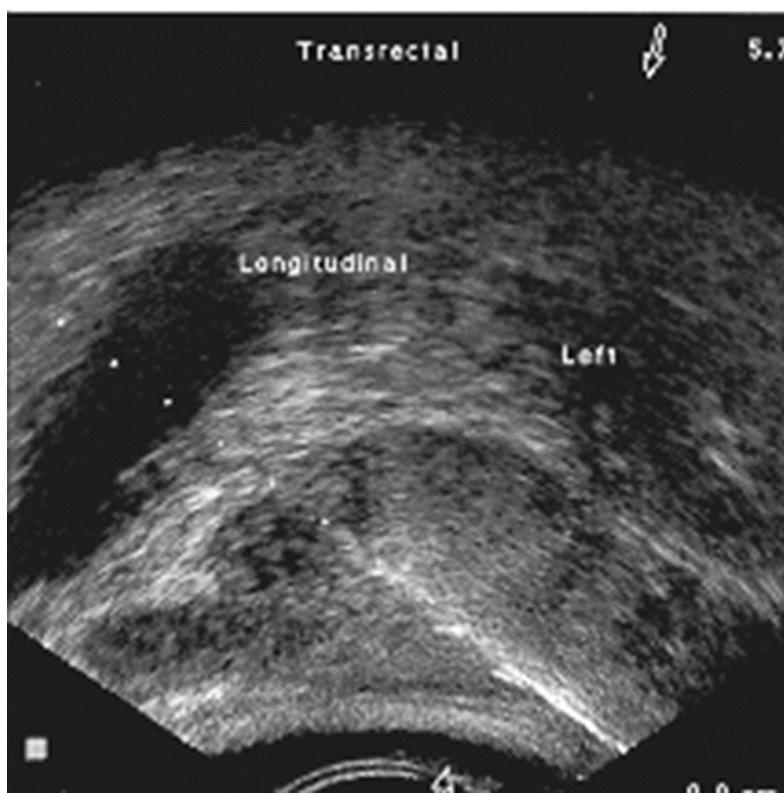
Obrázek 6: Karcinom prostaty v pravém laloku prostaty se šířením do semenného vaku (cT3b) (121)

4. Biopsie prostaty

Biopsie prostaty i nadále zůstává v diagnostice karcinomu prostaty naprosto stěžejním a nenahraditelným krokem. Získání materiálu na histopatologické vyšetření dokáže jako jediné potvrdit nebo vyvrátit přítomnost karcinomu prostaty. Samotné provedení biopsie prostaty jako diagnostické metody nabralo v posledních letech rychlý vývoj. Ten byl zapříčiněn především četností tohoto vyšetření po zavedení onkomarkeru PSA a také relativně častou falešnou negativitou tohoto vyšetření. A právě tato nejistota při negativním výsledku biopsie byla hlavním motorem hledání možností, jak zvýšit senzitivitu tohoto vyšetření. V současné době se biopsie prostaty standardně provádí pod ultrazvukovou kontrolou. Biopsie tzv. po prstu je již jistě zastaralá a neakceptovatelná.

Jednoznačným trendem současnosti je před každou biopsií provést MRI prostaty. Takové vyšetření pak označujeme jako fúzní biopsii. Tu můžeme provádět buď s využitím softwarové synchronizace obrazů, nebo metodou tzv. kognitivní fúze, což v praxi znamená, že si obrázky “načte“ před samotným odběrem vzorků zkušený lékař provádějící biopsii a posléze odebírá vzorky již se znalostí umístění podezřelých patologických ložisek.

Biopsii prostaty můžeme mimo jiné rozdělit dle přístupu, z jakého se provádí odběr vzorků. Rozlišujeme zde transrektální a transperineální přístup. Při provádění transrektální biopsie má pacient zavedenou ultrazvukovou sondu do konečníku a vzorky jsou odebírány přes stěnu rektu (obrázek 7). Při transperineální biopsii má také pacient zavedenou ultrazvukovou sondu do konečníku, ale odběr vzorků se provádí přes kůži perinea (obrázek 8).

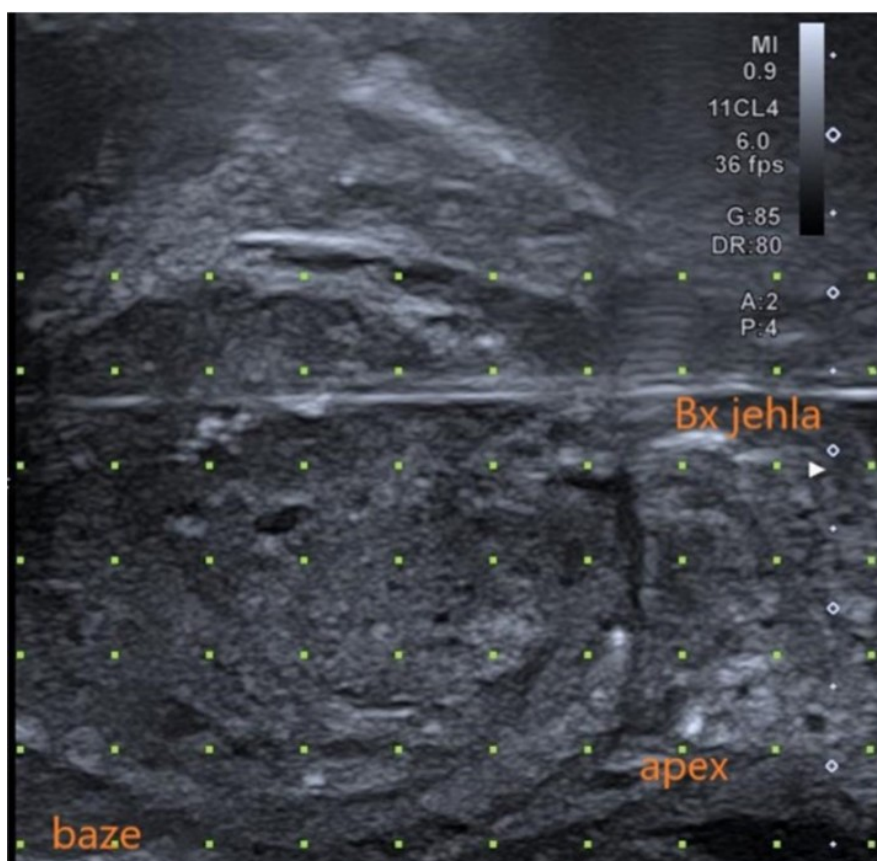


Obrázek 7. Transrektální biopsie prostaty

V klinické praxi a problematice karcinomu prostaty je naprosto stěžejní otázkou, kterého pacienta k tomuto invazivnímu vyšetření indikovat a kterého nikoliv. Naším cílem by tak měla být správná a včasná indikace biopsie u každého pacienta s klinicky významným karcinomem a naopak redukce nadbytečných biopsií, kdy karcinom

prostaty nezachytíme nebo zachytíme tzv. klinicky nesignifikantní karcinom (GS 6). Rozhodnutí o indikaci biopsie není často snadné, a proto je třeba získat maximální množství informací před biopsií. S těmito informacemi poté může využít některý z dostupných diagramů či doporučení.

V současné době je jistě nejaktuálnější již výše zmiňované doporučení Van Poppel a kol. (obrázek 4). Je však třeba podotknout, že některá doporučení je třeba modifikovat dle podmínek zdravotního systému. Doporučením EAU je indikace mpMRI každému pacientovi před biopsií. Tento přístup je však nyní v České republice stále neproveditelný pro nedostatečnou kapacitu pracovišť provádějící magnetickou rezonanci a enormní finanční zatížení zdravotního systému, která by z tohoto vyplynula.

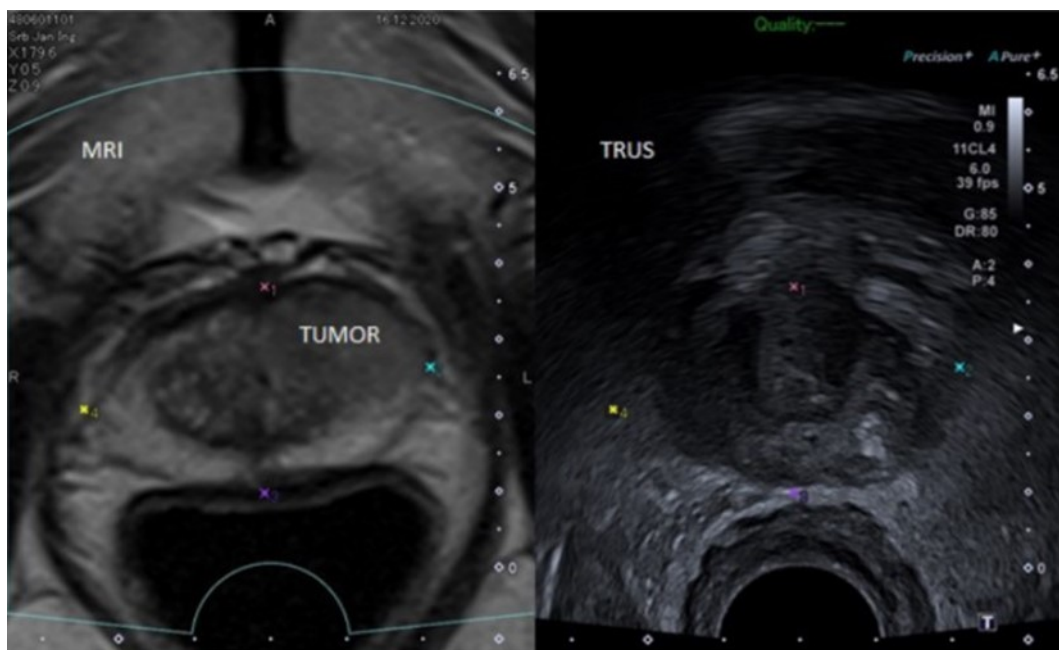


Obrázek 8: Transperineální biopsie (122)

4.1. Fúzní biopsie prostaty

Metoda fúzní biopsie, využívající k zaměření léze nejčastěji kombinaci výše zmíněné mpMRI a ultrasonografie, se postupně stává dostupnou napříč urologickými pracovišti v zahraničí i v České republice a pomalu ale jistě přejímá v některých situacích roli zlatého standardu od běžné TRUS biopsie prostaty (obrázek 9). Guidelines Evropské urologické asociace doporučují provádět mpMRI jak u pacientů před primobiopsií, tak u pacientů s předchozí negativní biopsií, tedy u tzv. rebiopsií (6). V běžné klinické praxi, kde hrají nezpochybnitelnou roli také provozní a ekonomické faktory, však nelze v našich podmínkách těmto doporučením prozatím plně vyhovět a indikace MRI před biopsií tak povětšinou vychází z vnitřního konsenzu pracoviště. Dle nejaktuálnějších prací však můžeme říct, že zavedení metody mpMRI/TRUS fúzní biopsie pomocí kognitivní, nebo dnes již převážně softwarové fúze vede k častějšímu zachytu zejména klinicky signifikantního KP (87,88) a snažíme se tedy tuto fúzní biopsii indikovat a provádět ve všech případech, kdy může pacientovi přinést významný benefit.

Faktorem, který je zásadní při využívání metody MRI/TRUS biopsie a který významně ovlivňuje výsledek vyšetření, je lékař, jenž vyšetření provádí (70). Dalším faktorem je jistě počet vzorků, který je odebírán z jednotlivého suspektního ložiska. Kenigsberg a kol. publikovali výsledky retrospektivní studie čítající 479 pacientů, kteří podstoupili biopsii s odběrem 4 vzorků z každého ložiska. První 3 vzorky detekovaly 95,1% klinicky signifikantních karcinomů (89). Bylo by možné tedy konstatovat, že větší počet odebraných vzorků z jednoho ložiska může svým způsobem kompenzovat nedostatky a nepřesnosti v navigaci. Bezpochyby je také zcela zásadní brát v potaz velikost a lokalizaci dané léze a v neposlední řadě velikost celé prostaty. Odborné práce, které by dokázaly zohlednit všechny tyto faktory, však v současné době nejsou k dispozici.



Obrázek 9: MRI/TRUS fúzní biopsie s ložiskem PI-RADS 5 v levém laloku ventrálně (122)

4.2. Transperineální biopsie

Tato metoda se po dlouhých letech naprosté dominance transrektálně prováděných biopsií dostává opět do povědomí urologické společnosti a se zlepšením technického vybavení se ukazují její možné výhody proti transrektálnímu přístupu. Transrektální biopsie prostaty (TRBx) je v dnešní době stále zlatý standard, který je i přes přípravu pacienta a úpravy v metodice nadále zatížen určitým rizikem infekčních komplikací a nižším záchytem karcinomu prostaty u primobiopsie (30-50%), opakované biopsie (10-35%) a saturační biopsie (13-46%) (6,88,90,91,92).

Transperineální biopsie prostaty (TPBx) se provádí v litotomické poloze. Transrektálně se zavádí ultrazvuková sonda a odběr vzorků z prostaty je prováděn vpichem jehly nejčastěji v lokální anestézii přes oblast hráze. Před vyšetřením není zapotřebí žádné další speciální přípravy, která by již nebyla běžně prováděná v rámci TRBx.

V současnosti pozorujeme dva hlavní proudy v technice provedení této biopsie. Na jedné straně stojí technika s využitím tzv. stepperu, na straně druhé tzv. free-hand

technika. Vyšší pořizovací cena a nízká flexibilita stepperu limituje jeho využití. Naproti tomu technika free-hand klade jednoznačně vyšší nároky na zkušenosti provádějícího lékaře. Počet nejčastěji vzorků odebíraných při tomto druhu biopsie zůstává stejný, tedy 10-12 při standardní biopsii, 20 a více vzorků při saturační biopsii (6). K zaměření se vždy standardně využívá ultrasonografie, ale jistě se nabízí využití snímků mpMRI k provedení fúzní biopsie, a to buď kognitivně naváděné, případně s pomocí softwarové fúze. Vyšetření lze provádět v celkové anestezii, ale i v lokálním znecitlivění stejně jako transrektální biopsii (93,94,95).

Biopsie prostaty, jakkoli prováděná, je invazivní vyšetření s určitým procentem komplikací. Nejčastějšími riziky jsou infekční komplikace, močová retence a krvácení. Krvácení z močových cest se projeví nejčastěji hematurií, vzácně uretroragií. Dalšími možnostmi jsou rektoragie a hemospermie. (6,90). Nejzávažnější komplikací z pohledu infekcí je rozvoj bakteriémie a septického stavu. TPBx by měla v tomto ohledu slibovat nižší riziko infekčních komplikací oproti biopsii prováděné přes stěnu rekta. Bylo publikováno hned několik multicentrických studií, které udávají dokonce až nulový výskyt septických komplikací po TPBx (96,97). Naopak existují i práce srovnávající infekční komplikace u transperineálních a transrektálních biopsií, které ukazují částečně nebo dokonce diametrálně jiné výsledky. Togo a kol. ve své práci popisují statisticky nevýznamný rozdíl mezi infekčními komplikacemi (TPBx 0,57 % vs. TRBx 0,83 %), avšak zmiňují výrazně vyšší výskyt febrilních komplikací po TRBx (TPBx 0,16 % vs. TRBx 0,71 %) (98). Lze nalézt i publikované analýzy, které tuto potenciální výhodu transperineálních biopsií nepotvrzují (99).

Nejdůležitější otázkou při volbě lepšího způsobu biopsie prostaty je především záchyt karcinomu prostaty při porovnání TPBx a TRBx. Některé zdroje uvádějí vyšší záchyt při použití metody transperineální (62,2 % vs. 41,3 %) (100). Můžeme se však setkat i s články, které tento možný benefit popírají. Loy a kol. ve své metaanalýze nezaznamenali významný rozdíl ve specificitě a senzitivitě mezi TPBx a TRBx (101).

Celkově lze tedy konstatovat, že co se týče záchytu karcinomu prostaty, včetně klinicky signifikantního karcinomu prostaty, se transperineální a transrektální přístup výrazně neliší. Dle většiny zdrojů nebyly zaznamenány výrazné rozdíly jak u systematických biopsií, tak ani u fúzních biopsií (99,102,103,104,105). V čem však jednoznačně

transperineální přístup dominuje je záchyt karcinomu prostaty v anteriorní lokalizaci prostaty. Tento fakt přirozeně vychází z anatomických poměrů, kdy je při punkci přes hráz anteriorní oblast prostaty daleko lépe dostupná (93,102,103,106).

Z všech těchto poznatků tedy vyplývá, že transperineální biopsie prostaty pravděpodobně okamžitě nenahradí převažující transrektální přístup, ale může být nápomocná v indikovaných případech, především u lézí lokalizovaných v anteriorní zóně. Do budoucna je pravděpodobné, že při dostupnosti obou těchto možností budeme volit ideální přístup pro každého pacienta.

Biopsie prostaty je dle současných doporučení EAU jediným standardem k histologické verifikaci karcinomu prostaty. Transuretrální resekce prostaty, která byla k tomuto účelu využívána dříve, by jistě již neměla být primární diagnostickou metodou. Z výše uvedeného vyplývá, že v ideální případě by měl každý pacient před biopsií mít provedenou mpMRI prostaty. Proto guidelines nabádají k provedení fúzní biopsie v případě pozitivního nálezu (ložiska PI-RADS 3 a více) na zobrazovacích metodách. Dále je doporučováno použití spíše transperineálního přístupu, pokud je tato technologie dostupná, pro potenciálně nižší infekční komplikace. Nadále trvá doporučení o použití antibiotické profylaxe u obou druhů biopsií a běžné chirurgické dezinfekce perinea při TPBx (6).

4.3. PSMA-PET/MRI cílená biopsie

Nadále pouze experimentální metodou je využití PSMA-PET/MRI k provedení cílené biopsie prostaty. Skromné iniciální studie s malým počtem pacientů nastínily možnosti využití této metody. Storz a kol. hodnotili 16 pacientů, ze kterých bylo 8 pacientů s pozitivní histologií karcinomu prostaty. U šesti z nich byl zároveň pozitivní nález na PSMA-PET/MRI a u dvou pacientů byl nález nejednoznačný (107). Do budoucna by se tedy mohlo jednat o výhodný nástroj k detekci karcinomu prostaty u pacientů s předchozí negativní biopsií, kteří nadále zůstávají pro běžnou urologickou praxi diagnostickým oříškem. Otázka je, jestli většímu rozšíření spojení těchto sofistikovaných a technicky náročných metod nebude bránit především jejich finanční náročnost.

5. Cíle práce, hypotézy, metodika a výsledky

Problematika karcinomu prostaty je i přes obrovské množství pacientů s tímto onemocněním a neustále probíhající výzkumy týkající se diagnostiky, léčby ale i sledování pacientů po léčbě stále protkaná řadou otázek a nedostatků. Poznatky posledních let jednoznačně ukazují, že karcinom prostaty je výrazně heterogenní onemocnění, a že již není naším cílem diagnostikovat a léčit každého pacienta s tímto onemocněním. Naopak je zásadní diagnostikovat pouze pacienty s tzv. klinicky signifikantním karcinomem a ty poté adekvátně léčit. V současnosti nejpoužívanější onkomarker této problematiky, tedy klasické PSA, nemá v tomto ohledu ideální vlastnosti. Potencionálně lepších výsledků by mohly dosahovat některé příbuzné onkomarkery, které jsou často izoformami klasického PSA, nebo kombinací těchto izoform. Cílem této práce bylo analyzovat aktuální stav vědomostí a znalostí o celé problematice a jednotlivých onkomarkerech a poté na signifikantním počtu pacientů zjistit, které z izoform, popřípadě jejich kombinací vykazují nejlepší vlastnosti, tedy senzitivitu a specificitu pro určení rizikovosti našich pacientů a které jsou tak vhodné a spolehlivé pro používání v běžné klinické praxi. Vzhledem k nutnosti velkého počtu pacientů k dosažení skutečně signifikantních výsledků pro danou problematiku byl celý projekt od začátku koncipován jako multicentrická spolupráce 4 velkých urologických pracovišť, z nichž každé bude mít posléze ze společné databáze své výstupy. Naše část výzkumu se zaměřila především na již zmíněnou schopnost nových izoform PSA predikovat rizikovost pacientů s karcinomem prostaty. Hodnotili jste tedy vstupní parametry těchto pacientů v kontextu dalšího vývoje onemocnění po chirurgické léčbě, tedy radikální prostatektomii.

Celý projekt byl rozdělen do **3 základních částí**.

- 1) První z nich se věnoval současnému stavu znalostí o onkomarkerech karcinomu prostaty a jejich možnému využití v klinické praxi.
- 2) V druhé části jsme vycházeli z naší multicentrické studie obsahující 472 pacientů s kompletními klinickými i patologickými daty, kteří podstoupily chirurgickou léčbu karcinomu prostaty a za pomoci kvalitní metodiky a statické analýzy jsme posuzovali, zda izoformy PSA korelují s nálezem agresivních forem signifikantního karcinomu prostaty ve výsledné histologii po radikální

prostatektomii a dokáží tedy předpovědět vysokou agresivitu onemocnění a tudíž i nutnost razantní léčby. Věnovali jsme se tedy zhodnocení rizikovosti pacientů v období vlastní chirurgické léčby.

- 3) V poslední části jsme se poté věnovali dalšímu osudu části těchto pacientů a období sledování po chirurgické léčbě, jehož vývoj může rovněž korelovat s agresivitou původního onemocnění. Chtěli jsme tedy posoudit, zda nové izoformy PSA dokáží předpovědět biochemickou recidivu (BCR) po radikální prostatektomii, která ukazuje na recidivu onemocnění a tedy na nedostatečně agresivní primární terapii. Pokud bychom na základě onkomarkerů dokázali s předtím předpovědět riziko biochemické recidivy, dokážeme tím odhalit pacienty, kterým pak můžeme již primárně nabídnout agresivnější multimodální léčbu.

5.1 Současný stav znalostí o onkomarkerech karcinomu prostaty a jejich možné využití v klinické praxi

Po pečlivém vyhodnocení všech aktuálních zdrojů věnujícím se problematice onkomarkerů karcinomu prostaty v celém průběhu onemocnění jsem sestavil a publikoval přehledový článek shnující současný stav vědění.

Tento článek obsahuje nejen základní informace o karcinomu prostaty a historickém vývoji pohledu na diagnostiku a léčbu tohoto onemocnění, ale především ukazuje roli onkomarkerů v tomto vývoji a naznačuje i možný výhled do budoucna. Ztěžejním momentem bylo samozřejmě objevení a zavedení PSA do diagnostiky karcinomu prostaty. V posledních letech se však ukázaly i nedostatky tohoto onkomarkeru a na scénu tak přichází další možné kandidátní markery, jejichž ucelený přehled článek přináší.

Zároveň článek nepřináší pouze informace i jednotlivých používaných i kandidátních onkomarkerech, ale obsahuje i přehledné rozdělení onkomarkerů důležité pro pochopení celé problematiky karcinomu prostaty. Prostor pro využití PSA, ale i všech dalších onkomarkerů není totiž pouze v rámci primární diagnostiky tohoto onemocnění, ale i v dalších momentech plánování léčby, její vlastní provedení, ale i sledování po léčbě.

Onkomarkery můžeme takto rozdělit ze dvou zásadních pohledů. První z nich odpovídá klinické situaci, v které daný onkomarker nejlépe využijeme. Většina onkomarkerů je zaváděna primárně pro diagnostiku, zda pacient má či nemá karcinom prostaty. Vhodnými markery v tomto momentu jsou klasické PSA, volné PSA (fPSA), Prostate health index (PHI) či 4K skóre. Zároveň zde ale můžeme využít i méně známé onkomarkery, kam můžeme zařadit například Progensu prostate cancer gen 3 (PCA3), Mi-Prostate score (MiPS), nebo SelectMDx.

Chronologicky další klinickou situací, kdy je možné a vhodné onkomarkery využít, je rozhodnutí o typu léčby u pacienta s již diagnostikovaným karcinomem prostaty. Zvolit nevhodnější, dostatečně agresivní léčbu, ale zároveň minimalizovat riziko overtreatmentu je složité a právě onkomarkery nám mohou v této situaci pomoci. Ukazuje se, že například hladina PHI, nebo testy jako Oncotype nebo Prolaris by nám mohli s rozhodováním značně pomoci.

Jednou ze stále více prosazovaných léčebných metod u pacientů s nízkou rizikovou, ale v některých případech i středně rizikovou karcinomem prostaty je aktivní sledování. Právě tady se zdají být vhodné kombinace onkomarkerů, respektive ke standardnímu PSA zvážit přidání jednoho nebo více z odvozených onkomarkerů, například PHI, 4K skóre či PSA denzitu.

Klinicky poslední situací, v které můžeme onkomarkery využít, je zhodnocení efektu léčby a dispenzarizace po léčbě karcinomu prostaty. Účelem využití onkomarkerů v tento moment je spolehlivé upozornění na přítomnost reziduálního onemocnění případně časně podezření na možnost probíhající recidivy a tedy nutnosti další terapie. Jako zlatý standard sledování po léčbě je využíváno klasické PSA, ale nabízí se možné použití řady dalších onkomarkerů, jako je PHI, PCA3, cirkulujících nádorových buněk (CTC) či v současti již velmi populárního a stále více rozšířeného prostatického specifického membránového antigen (PSMA) - pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie (PET/CT).

Je zřejmé, že většinu onkomarkerů můžeme využít v řadě klinických situací a je důležité mít co nejlepší algoritmus jejich použití.

Druhou praktickou možností rozdělení onkomarkerů je podle biologického materiálu, z něhož se onkomarker vyšetřuje. Klasické PSA, stejně jako jemu příbuzné markery

(fPSA, PHI, 4K skóre), jsou vyšetřovány z krevního séra. Tyto markery jsou v současnosti jistě nejvíce využívané. Dalším často využívaným materiálem je pak moč pacientů, ať už z běžné mikce či u některých markerů po masáži prostaty (PCA3, SelectMDx, ExoDx). Specifickým onkomarkerem jsou CTC, které vyšetřujeme z plné krve. Poslední možností jsou pak tkáňové markery (Oncotype, Prolaris), u kterých je vyšetřovaným materiálem tkáň prostaty.

Přehledový článek je přílohou 1 této disertační práce.

5.2 Korelace předoperačních hladin izoforem PSA s nálezem signifikantního karcinomu prostaty po radikální prostatektomii

5.2.1 Cíl a hypotéza

Cílem a hypotézou bylo využít data z naší multicentrické studie a za pomoci kvalitní metodiky a statické analýzy posoudit, zda tyto nové onkomarkery související s PSA korelují s nálezem agresivních forem signifikantního karcinomu prostaty ve výsledné histologii po radikální prostatektomii a dokáží tedy předpovědět vysokou agresivitu onemocnění a tudíž i nutnost razantní léčby. Agresivní formy signifikantního karcinomu byly definovány jako výsledné Gleasonovo skóre ≥ 7 , tzv. Gleason skóre upgradingem (navýšení Gleasonova skóre mezi biopsií a výslednou histologií po radikální prostatektomii), nálezem lokálně pokročilého tumoru pT3 či pozitivním chirurgickým okrajem (PSM).

5.2.2 Metodika

5.2.2.1 Studovaná populace

Naše studijní kohorta obsahovala 472 pacientů, kterým byla na podkladě elevace onkomarkerů provedena transrektální biopsie prostaty s nálezem karcinomu prostaty a poté podstoupily otevřenou či laparoskopicky provedenou radikální prostatektomii v jednom ze čtyř urologických center v České republice (Fakultní nemocnice Motol, Praha, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Thomayerova nemocnice, Praha a Fakultní nemocnice v Plzni). Protokol studie byl před jejím zahájením schválen

kontrolním výborem každého ze zmíněných pracovišť a studie byla provedena v souladu s jejich příslušnými požadavky.

5.2.2.2 Metody

Všichni pacienti zařazení do studie měli kompletní všechna klinická i patologická data. Klinická data obsahovala věk v čase operace, hladinu celkového PSA, volné frakce PSA, -2proPSA, %-2proPSA (-2proPSA/fPSA), PHI ((-2proPSA/fPSA) x $\sqrt{\text{PSA}}$), per rectum vyšetření (DRE), Gleasonovo skóre z biopsie prostaty, celkový počet bioptických vzorků a počet pozitivních vzorků. Patologická data obsahovala patologický staging v rámci TNM klasifikace, výsledné Gleasonovo skóre z preparátu prostaty po radikální prostatektomii a údaj o chirurgických okrajích preparátu. Pacienti s nekompletními daty byli vyřazeni z finální analýzy (68 pacientů). Statistické porovnání klinických a patologických dat u pacientů vyloučených ze studie se signifikantně nelišilo od analyzované skupiny. K tomuto porovnání byl použit Chí-kvadrát test a Mann-Whitney test. Histologické vzorky, ať už bioptické či definitivního preparátu, byly zpracovány a hodnoceny zkušenými patology, kteří neznali výsledky onkomarkerů v krevních testech pacientů. Agresivita tumoru – Gleasonovo skóre bylo určováno dle konsensuálních definicí přijatých na konferenci Mezinárodní společnosti pro urologickou patologii z roku 2005 (108). Klinicky signifikantní karcinom prostaty byl definován jako Gleasonovo skóre rovno 7 a vyšší. Chirurgické preparáty byly zpravovány a hodnoceny dle Stanfordského protokolu. Klinické stádium karcinomu prostaty bylo hodnoceno dle platné TNM klasifikace z roku 2002 (109). Pozitivní chirurgické okraje byly definovány jako přítomnost tumoru dosahujícího okraje preparátu.

Ze studie byli vyloučeni všichni pacienti, jejich výsledky onkomarkerů mohly být jakkoliv zkresleny. Takovými pacienty byly pacienti s akutní prostatitidou, uroinfekcí, po transuretrální prostatektomii či užívající některý z typů inhibitorů 5alfa- reduktázy (Finasteride, Dutasteride). Pacienti nebyli jakkoliv léčeni pro karcinom prostaty před odběrem onkomarkerů. Předoperační hladiny onkomarkerů byly odebírány před jakoukoliv manipulací, která může teoreticky způsobit jejich přechodné zvýšení – vyšetření per rectum, zavedení permanentního močového katetru atd. Všechny krevní

vzorky byly zpracovány stejným typem analyzátoru, tedy UniCel Dx1018 Immunoassay System (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) a dle kritérií popsanych Semjonowem a kol. (110). K určení hladin onkomarkerů (PSA, fPSA, %fPSA a PHI) v krevním vzorcích všech pacientů byla použita kalibrace Hybritech Beckman Coulter.

5.2.2.3 Statistická analýza

Ze statistických metod byl k porovnání spojitých proměnných a podílů použit Mann-Whitney test a Chí-kvadrát test. Pro stanovení schopnosti různých předoperačních proměnných predikovat nepříznivý patologický výsledek byly sestaveny univariantní a multivariantní logistické regresní modely. Pro každou proměnnou byla vytvořena tzv. ROC křivka (nástroj pro hodnocení a optimalizaci binárního klasifikačního systému (testu), který ukazuje vztah mezi specificitou a senzitivitou daného testu nebo detektoru pro všechny přípustné hodnoty prahu). Prediktivní přesnost každé proměnné byla kvantifikována jako plocha pod křivkou (AUC). Multivariantní logistický model hodnotil jejich prediktivní nezávislost. Význam rozdílu mezi AUC různých prediktivních modelů byl hodnocen metodou podle DeLong et al. (111). Všechny statistické analýzy byly provedeny pomocí R - statistického balíčku verze 3.5.1. (R Core Team, Vídeň, Rakousko, 2018).

5.2.3 Výsledky

Základní charakteristiky studované populace jsou shrnuty v tabulce 6. Pacienti se signifikantním karcinomem prostaty v definitivní histologii z preparátu po radikální prostatektomii měli vyšší předoperační hladinu PHI (65.89 ± 33.26 vs 52.23 ± 25.11 ; $p < 0.001$), vyšší předoperační hladinu klasického PSA (10.32 ± 7.66 vs 8.19 ± 4.51 ; $p = 0.002$) a vyšší frekvenci suspektního nálezu při vyšetření per rectum (33.1% vs 23.3%; $p < 0.05$) v porovnání s ostatními pacienty. Zatímco v biopsii prostaty byl nález GS ≥ 7 u 37,3 % pacientů, ve finální histologii z preparátu prostaty po radikální prostatektomii se tento nález výrazně zvýšil, a to na 71,8%. Tedy 296 pacientů, kteří měli v biopsii nález Gleasonova skóre 6, tak poté 178 z nich, tedy 60%, zprogredovalo ve finální histologii do signifikantního karcinomu. A právě tito pacienti s progresí Gleasonova skóre mezi biopsií a finální histologií měli vyšší hodnotu PHI, než Ti, kteří měli i ve finální histologii Gleasonovo skóre 6 (62.24 ± 25.71 vs 52.67 ± 25.71 ; $p < 0.001$).

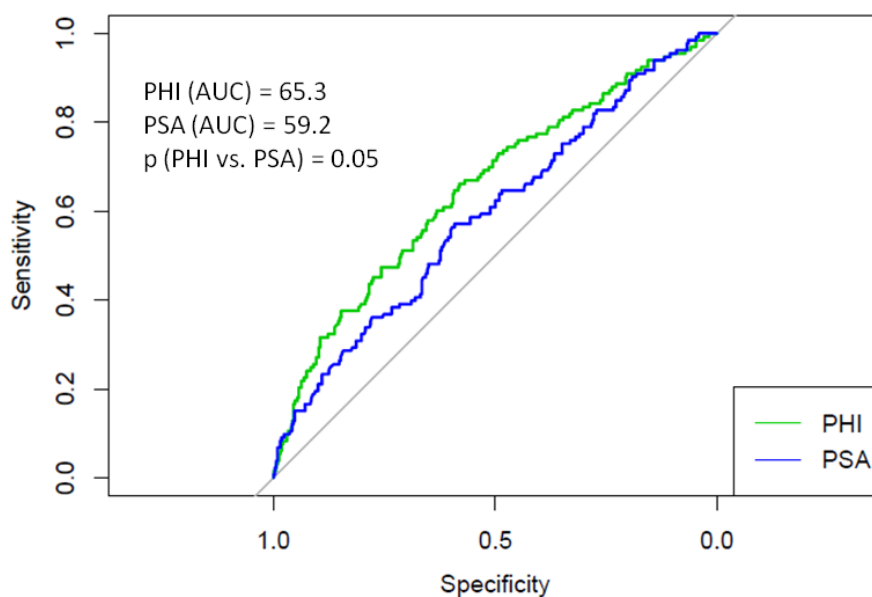
Tabulka 6: Klinicko-patologická charakteristika studijní skupiny 472 pacientů, kteří podstoupili radikální prostatektomii pro lokalizovaný karcinom prostaty ve čtyřech zúčastněných centrech

Proměnné		Gleason skóre v preparátu ≥ 7	Gleason skóre v preparátu = 6	p hodnota
Počet pacientů	472	339	133	
věk v letech (medián, rozsah)	65.4 (60.28 - 69)	65.7 (61.23 - 69.2)	65.2 (60.03 - 67.4)	0.123
PSA v ng/ml (medián, rozsah)	8.04 (5.78 - 11.73)	8.98 (6.53 - 12.06)	7.02 (5.03 - 9.21)	0.002
fPSA v ng/ml (medián, rozsah)	0.91 (0.61 - 1.35)	0.82 (0.52 - 1.08)	1.02 (0.87 - 1.41)	0.800
poměr fPSA/PSA v procentech (medián, rozsah)	9.29 (4.76 - 13.35)	7.23 (4.22 - 11.8)	11.13 (8.97 - 14.63)	0.023
p2PSA v pg/ml (medián, rozsah)	17 (12 - 26)	19 (14 - 29)	14 (10 - 22)	0.058
%p2PSA (ratio, median, range)	19.60 (15.33 - 25.79)	20.32 (19.12 - 26.87)	17.8 (13.91 - 21.82)	0.007
PHI (medián, rozsah)	55.68 (42.24 - 72.82)	59.53 (51.11 - 74.61)	45.23 (38.07 - 59.22)	<0.001
DRE; počet (%)				
negativní	329 (69.7)	227 (67.0)	102 (76.7)	
pozitivní	143 (30.3)	112 (33.0)	31 (23.3)	<0.005
Gleason skóre v biopsii; počet (%)				
6	296 (62.7)	179 (52.8)	117 (88.0)	
7	141 (29.9)	128 (37.8)	13 (9.8)	
>7	35 (7.4)	32 (9.4)	3 (2.2)	0.032
Rozsah tumoru ve výsledném preparátu; počet (%)				
pT2	340 (72.1)	226 (66.7)	114 (85.7)	
pT3	132 (27.9)	113 (33.3)	19 (14.3)	<0.003
Pozitivita chirurgických okrajů preparátu; počet (%)				
R0	339 (71.8)	230 (67.8)	109 (82.0)	
R1	133 (28.2)	109 (32.2)	24 (18.0)	<0.050

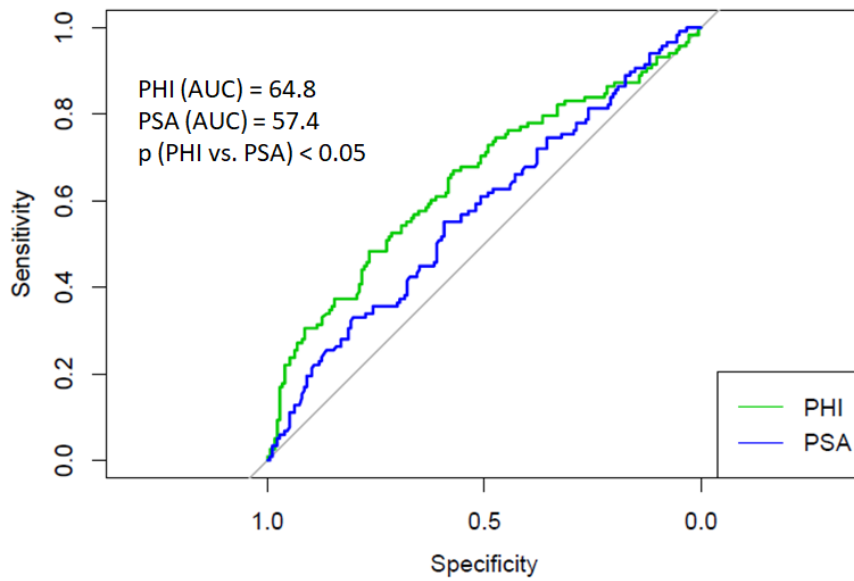
Jak je dobře vidět na grafu 1, PHI bylo signifikantně silnějším prediktorem $GS \geq 7$ ve výsledné histologii i navýšení Gleasonova skóre mezi biopsií a definitivní histologií, tzv. GS upgrading, ve srovnání s klasickým PSA (AUC=65.3 vs AUC=59.2; $p=0.05$ a AUC= 64.8 vs AUC=57.4; $p<0.05$).

Graf 1: ROC křivky a plochy pod křivkou (AUC) porovnávající schopnost PHI a PSA predikovat: a) $GS \geq 7$ ve výsledné histologii, b) Gleason skóre upgrading (navýšení Gleasonova skóre mezi biopsií a definitivní histologií), c) lokálně pokročilý tumor pT3, d) pozitivní chirurgický okraj (PSM)

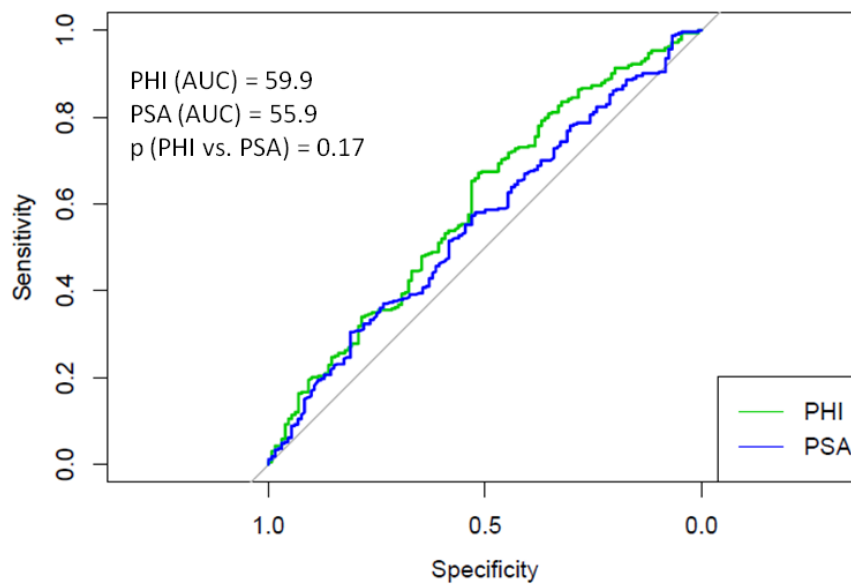
a) $GS \geq 7$ ve výsledné histologii



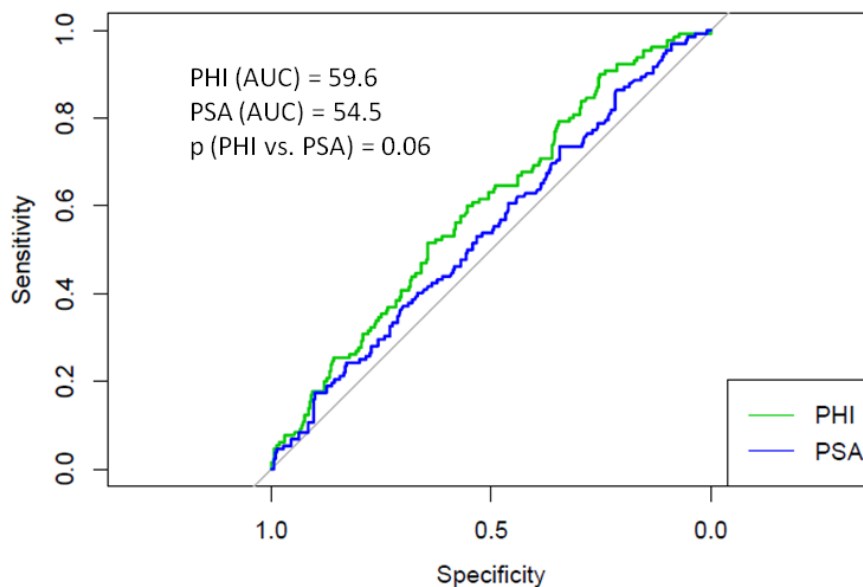
b) Gleason skóre upgrading (navýšení Gleasonova skóre mezi biopsií a definitivní histologií)



c) Lokálně pokročilý tumor pT3



d) Pozitivní chirurgický okraj (PSM)



Při multivariantních analýzách se PHI ukázalo jako nezávislý prediktor $GS \geq 7$ a GS upgradingu (tabulky 7 a 8). Základní multivariantní model (věk, PSA, fPSA a klinické stadium) dosáhl prediktivní přesnosti AUC=62,2 pro patologický $GS \geq 7$ a AUC=60,9 pro GS upgrading. Přidáním PHI do tohoto základního multivariantního modelu se signifikantně zvýšila prediktivní přesnost z AUC=62.2 na AUC=66.6 ($p < 0.015$) pro $GS \geq 7$ a z AUC=60.9 na AUC=65.9 ($p < 0.025$) pro GS upgrading. Naopak nebylo prokázáno zvýšení přesnosti tohoto základního multivariantního modelu po přidání -2proPSA (pro $GS \geq 7$ AUC=62.1; $p = 0.585$ a pro GS upgrading AUC=60.8; $p = 0.921$), ani %-2proPSA (pro $GS \geq 7$ AUC=64.9; $p = 0.101$ a pro GS upgrading AUC=64.4; $p = 0.116$).

Tabulka 7: Univariální a multivariální logistický regresní model, ukazující schopnost předoperačních proměnných predikovat patologické Gleasonovo skóre ≥ 7

Proměnné	Univariální analýza		Multivariální analýza			
	OR (95% CI)	<i>p</i> hodnota	Základní model OR (95% CI)	<i>p</i> hodnota	Základní model + PHI OR (95% CI)	<i>p</i> hodnota
Věk	1.02 (0.99 – 1.06)	0.1462	1.02 (0.99 – 1.05)	0.1660	1.02 (0.99 – 1.06)	0.1437
DRE	1.62 (1.01 – 2.60)	0.0395	1.71 (1.06 – 2.76)	0.0261	1.63 (1.00 – 2.65)	0.0440
PSA	1.07 (1.02 – 1.12)	0.0025	1.08 (1.03 – 1.14)	0.0013	1.05 (0.99 – 1.09)	0.0531
fPSA	0.98 (0.94 – 1.03)	0.4477	0.92 (0.82 – 1.02)	0.1146	0.96 (0.89 – 1.04)	0.2925
-2proPSA	1.01 (0.99 – 1.02)	0.1212				
%-2proPSA	1.03 (1.01 – 1.06)	0.0155				
PHI	1.02 (1.01 – 1.03)	<0.0001			1.02 (0.97 – 1.03)	0.0015

Tabulka 8: Univariantní a multivariantní logistický regresní model, ukazující schopnost předoperačních proměnných predikovat zvýšení Gleasonova skóre ve výsledné histologii oproti biopsii (GS upgrading)

Proměnné	Univariantní analýza		Multivariantní analýza			
	OR (95% CI)	<i>p</i> hodnota	Základní model OR (95% CI)	<i>p</i> hodnota	Základní model + PHI OR (95% CI)	<i>p</i> hodnota
Věk	1.02 (0.98 – 1.05)	0.2943	1.02 (0.98 – 1.05)	0.3404	1.02 (0.98 – 1.06)	0.3068
DRE	1.51 (0.87 – 2.59)	0.1325	1.61 (0.93 – 2.81)	0.0855	1.65 (0.94 – 2.89)	0.0755
PSA	1.06 (1.00 – 1.11)	0.0311	1.07 (1.01 – 1.13)	0.0150	1.04 (0.98 – 1.10)	0.1872
fPSA	0.99 (0.83 – 1.19)	0.9579	0.88 (0.69 – 1.12)	0.2901	0.93 (0.73 – 1.16)	0.4979
-2proPSA	0.99 (0.99 – 1.01)	0.7888				
%-2proPSA	1.03 (0.99 – 1.06)	0.0666				
PHI	1.02 (1.01 – 1.03)	0.0025			1.02 (1.00 – 1.03)	0.0153

Pacienti s lokálně pokročilým tumorem - pT3 a pozitivním chirurgickým okrajem (PSM) ve výsledné patologii měli významně vyšší předoperační hladinu PHI ve srovnání se zbytkem pacientů (70,82±38,58 vs 58,89±28,32; $p<0,001$ a 70,02±39,28 vs 58,89±27,82; $p<0,001$).

Ukázalo se, že index zdraví prostaty je nezávislým prediktorem pokročilého nález - pT3 nebo pozitivních okrajů (PSM) v multivariantním nastavení modelu (tabulky 9 a 10). Základní multivariantní model (věk, PSA, fPSA, klinické stadium a biopstický GS) dosáhl prediktivní přesnosti AUC= 58,8 pro onemocnění pT3 a AUC=58,3 pro PSM. Přidání PHI do tohoto základního multivariantního modelu zvýšilo prediktivní přesnost z AUC=58,8 na AUC=61,2 ($p<0,182$) pro onemocnění pT3 a z AUC=58,3 na AUC=61,2 ($p<0,187$) pro přítomnost PSM, nicméně v obou případech nárůst nebyl statisticky významný. Podobně se neobjevilo žádné vylepšení přesnosti základního

multivariantního modelu po přidání -2proPSA (pro pT3 AUC=60.5; p= 0.445 a pro PSM AUC=61.0; p=0.283), ani po přidání %-2proPSA (pro pT3 AUC=60.4; p=0.436 a pro PSM AUC=60.8; p=0.272).

Tabulka 9: Univariantní a multivariantní logistický regresní model, ukazující schopnost předoperačních proměnných predikovat nález lokálně pokročilého tumoru T3 ve výsledné histologii

Proměnné	Univariantní analýza		Multivariantní analýza			
	OR (95% CI)	<i>p</i> hodnota	Základní model OR (95% CI)	<i>p</i> hodnota	Základní model + PHI OR (95% CI)	<i>p</i> hodnota
Věk	0.99 (0.96 – 1.02)	0.6902	0.99 (0.96 – 1.03)	0.8237	0.99 (0.94 – 1.03)	0.8436
DRE	1.64 (1.06 – 2.54)	0.0233	1.68 (1.07 – 2.61)	0.0202	1.59 (1.01 – 2.49)	0.0404
GS v biopsii	1.79 (1.07 – 2.98)	0.0043	1.78 (1.08 – 2.85)	0.0135	1.65 (1.02 – 2.38)	0.0324
PSA	1.04 (1.01 – 1.07)	0.0124	1.04 (1.00 – 1.07)	0.0323	1.02 (0.98 – 1.05)	0.3022
fPSA	1.01 (0.97 – 1.05)	0.5891	0.99 (0.93 – 1.05)	0.7388	1.00 (0.95 – 1.06)	0.8705
-2proPSA	1.02 (1.01 – 1.03)	0.0001				
%-2proPSA	1.02 (1.01 – 1.05)	0.0243				
PHI	1.01 (1.00 – 1.02)	0.0007			1.01 (1.00 – 1.02)	0.0112

Tabulka 10: Univariantní a multivariantní logistický regresní model, ukazující schopnost předoperačních proměnných predikovat nález pozitivního chirurgického okraje ve výsledné histologii

Proměnné	Univariantní analýza		Multivariantní analýza			
	OR (95% CI)	<i>p</i> hodnota	Základní model OR (95% CI)	<i>p</i> hodnota	Základní model + PHI OR (95% CI)	<i>p</i> hodnota
Věk	0.99 (0.97 – 1.03)	0.9808	1.00 (0.97 – 1.03)	0.9743	1.00 (0.97 – 1.04)	0.9514
DRE	1.44 (1.06 – 2.86)	0.0067	1.45 (1.07 – 2.65)	0.0066	1.43 (1.02 – 2.58)	0.0121
GS v biopsii	1.52 (1.04 – 2.88)	0.0434	1.51 (1.05 – 2.87)	0.0355	1.48 (1.05 – 2.36)	0.0462
PSA	1.03 (0.99 – 1.06)	0.0970	1.02 (0.98 – 1.06)	0.2120	0.99 (0.96 – 1.04)	0.8618
fPSA	0.98 (0.91 – 1.06)	0.6749	0.97 (0.84 – 1.11)	0.6051	0.98 (0.88 – 1.09)	0.6931
-2proPSA	1.02 (1.01 – 1.03)	0.0018				
%-2proPSA	1.03 (1.01 – 1.06)	0.0036				
PHI	1.01 (1.00 – 1.02)	0.0014			1.01 (1.00 – 1.02)	0.0066

5.2.4 Závěr

Výsledky této části projektu ukazují, že PHI by mohl být užitečným prediktorem vysoké agresivity karcinomu prostaty i lokálně pokročilého nádoru po radikální prostatektomii. Navíc vyšší hodnota PHI byla spojena se zvýšeným rizikem upgradu GS, tedy navýšení GS mezi biopsií a výslednou histologií po radikální prostatektomii.

Výsledky byly publikovány v článku, který je přílohou 2 této disertační práce.

5.3. Korelace předoperačních hladin izoform PSA s biochemickou recidivou po radikální prostatektomii

5.3.1 Hypotéza

V druhé části projektu jsme chtěli posoudit, zda nové izoformy PSA dokáží předpovědět biochemickou recidivu (BCR) po radikální prostatektomii, která ukazuje na recidivu onemocnění a tedy na nedostatečně agresivní primární terapii. Pokud bychom na základě onkomarkerů dokázali dříve předpovědět biochemickou recidivu, dokážeme tím zároveň odhalit právě tyto rizikové pacienty, kterým pak můžeme nabídnout agresivnější multimodální léčbu.

5.3.2 Metodika

Shromáždili jsme základní charakteristiky a výsledky u 171 pacientů po radikální prostatektomii ze čtyř urologických center v České republice (Fakultní nemocnice Motol, Praha, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Thomayerova nemocnice, Praha a Fakultní nemocnice v Plzni). Všichni pacienti zahrnutí do studie měli předoperačně zjištěnou hodnotu sérového PSA, fPSA, (-2) proPSA a PHI. Objem prostaty byl měřen transrektální ultrasonografií. Biochemická recidiva byla definována jako PSA trvale $\geq 0,2$ ng /ml. Schopnost jednotlivých předoperačních parametrů předpovědět recidivu karcinomu prostaty byla hodnocena pomocí nonparametrického Wilcoxonova testu a plochy pod křivkou (AUC).

5.3.3 Výsledky

Střední doba sledování celého souboru pacientů byla 37 měsíců (rozmezí 6 až 54 měsíců). Během studie dosáhlo celkem 38 pacientů (22%) biochemické recidivy. Tato skupina pacientů měla ve srovnání se skupinou pacientů bez recidivy významně vyšší hodnoty PSA denzity ($0,33 \pm 0,24$, $p = 0,02$) a PHI denzity ($2,49 \pm 1,85$, $p = 0,05$) ($0,23 \pm 0,15$ a $1,91 \pm 1,48$). Výsledky těchto i ostatních parametrů jsou patrné v tabulce 11.

Tabulka 11: Porovnání skupin pacientů dle dosažení biochemické recidivy

Porovnání skupin			
	ANO	NE	p-hodnota
Počet	38	133	
Věk	62.674 (SD 8.100)	65.685 (S 6.457)	0.056
PSA denzita	0.330 (SD 0.237)	0.231 (SD 0.154)	0.020
PHI denzita	2.496 (SD1.849)	1.913 (SD 1.485)	0.056
PSA	10.180 (SD 7.874)	8.214 (SD 5.041)	0.074
fPSA	1.299 (SD 1.456)	1.004 (SD 0.727)	0.535
proPSA	37.836 (SD 56.306)	20.470 (SD 15.206)	0.170
PHI denzita	76.671 (SD 56.251)	60.336 (SD 28.586)	0.139

PSA (prostatický specifický antigen), fPSA (volná frakce PSA), pro PSA (specifická frakce PSA), PHI (Index zdraví prostaty), SD (směrodatná odchylka)

Všechny sledované onkomarkery významně korelovaly ($p < 0,001$) s počtem pozitivních bioptických vzorků i s výsledným Gleasonovým skóre. Nicméně nejsilnější korelace dosáhla PSA denzita ($r = 0,45$), PHI denzita ($r = 0,41$) a PHI ($r = 0,41$). Výsledky jsou zachyceny v tabulce 12.

Tabulka 12: Porovnání onkomarkerů dle korelace s pozitivitou biopsie a výsledným Gleasonovým skóre

Spearmanův korelační koeficient (p-hodnota)		
	Počet pozitivních vzorků	Gleasonovo skóre
PSA denzita	0.452 (0.000)	0.412 (0.000)
PHI denzita	0.407 (0.000)	0.365 (0.000)
PSA	0.334 (0.000)	0.342 (0.000)
fPSA	0.108 (0.001)	0.171 (0.000)
proPSA	0.241 (0.000)	0.322 (0.000)
PHI	0.411 (0.000)	0.418 (0.000)

PSA (prostatický specifický antigen), fPSA (volná frakce PSA), pro PSA (specifická frakce PSA), PHI (Index zdraví prostaty)

Přesnost predikce PSA denzity a PHI denzity vyjádřená jako plocha pod křivkou (AUC) byla 62,4 respektive 60,3.

5.3.4 Závěr

Naše výsledky třetí a poslední části projektu ukázaly, že ze zkoumaných předoperačních biomarkerů byly PSA denzita a PHI denzita nejpřesnějšími prediktory biochemické recidivy po radikální prostatektomii.

Výsledky této části projektu se zpracovávají k publikaci.

6.Diskuse

Karcinom prostaty je v současné době jedním z nejčastějších nádorových onemocnění v mužské populaci. Zároveň je jedním z nejčastějších příčin úmrtí na nádorové onemocnění u mužů. (3,112). Zavedením onkomarkeru PSA jako primárního screeningové metody na karcinom prostaty se výrazně zvýšil podíl zachycených onemocnění v časném stádiu. Zároveň se v posledních letech výrazně prohloubily znalosti o průběhu tohoto onemocnění a karcinom prostaty je v současnosti třeba brát jako značně heterogenní onemocnění s různou prognózou a je třeba k tomuto onemocnění dle toho přistupovat. Je známo, že možnosti léčby se výrazně liší podle stratifikace rizika u každého pacienta. Stále více pacientům s lokalizovaným, níže agresivním onemocněním je doporučována modalita aktivního sledování. Jeho výhodou by oproti chirurgickému zákroku – radikální prostatektomii či oproti radioterapii mělo být oddálení nebo úplné zamezení nežádoucím důsledkům léčby, tedy především mikčním potížím, inkontinenci a zhoršení sexuálních funkcí. Tato metoda by měla být onkologicky bezpečná a riziko progresu u takto nízcerezikových nálezů by mělo být minimální. Přesto bylo publikováno, že až 30 % pacientů s nízcerezikovým nálezem při biopsii má po radikální prostatektomii v definitivním preparátu nález agresivního signifikantního tumoru, tedy $GS \geq 7$ (113). V naší studijní populaci 472 mužů s karcinomem prostaty byl podíl pacientů s $GS \geq 7$ při biopsii 37,3 %, zatímco v definitivní histologii po radikální prostatektomii se tento podíl zvýšil na 71,8%. PHI zahrnutý do multivariantního modelu se ukázal jako nejsilnější nezávislý prediktor nejen patologického $GS \geq 7$, ale také zvýšení GS ve finální histologii, tzv. GS upgrading.

V posledních letech byla nejčastěji používanou strategií ke zhodnocení rizika signifikantního agresivního karcinomu prostaty v definitivní histologii kombinace několika parametrů. Těmi jsou klasický onkomarker PSA, výsledek histologie po biopsii prostaty vyjádřená Gleasonovým skóre a klinické stádium dle vyšetření per rectum. Mnoho výzkumných týmů zkoumalo v nedávné době nové možné prediktory agresivity karcinomu prostaty včetně nových onkomarkerů (114). Některé možnosti se nepoužívají v běžné klinické praxi například pro svou výraznou nákladnost. Takovým typickým příkladem výrazně nákladných nástrojů jsou genomické testy. Někteří autoři analyzovali možný vztah mezi hladinami izoforem PSA a definitivní histologií po radikální

prostatektomii pro lokalizovaný karcinom prostaty (115). Guazzoni ve své analýze čítající 350 pacientů zjistil, že PHI je signifikantním prediktorem nálezu ve výsledné histologii $GS \geq 7$ (AUC=74) a/nebo lokálně pokročilého onemocnění pT3 (AUC=72) (116). Tyto výsledky byly potvrzeny v multicentrické studii, která zahrnovala 489 pacientů. Podrobná analýza zde však neprokázala větší klinický přínos predikčních modelů zahrnujících PHI (117). Aktuální publikovaná studie, pocházející z jednoho centra a čítající 437 pacientů popisuje nižší výpovědní hodnotu PHI předpovědět signifikantní karcinom prostaty, tedy $GS \geq 7$ i lokálně pokročilý nález, tedy pT3 onemocnění. Zde byly výsledky pro $GS \geq 7$ (AUC= 65) a pT3 nález (AUC=70). Avšak výsledky této studie také naznačují, že PHI může být nezávislým prediktorem biochemické recidivy po radikální prostatektomii (AUC = 62) (118). Naše výsledky potvrzují schopnost PHI předpovídat výsledný nález po radikální prostatektomii $GS \geq 7$ (AUC=65) a/nebo pT3 (AUC=60). Navíc PHI překonala ostatní předoperační proměnné v predikci přítomnosti pozitivních chirurgických okrajů (PSM). Multivariantní modely ukázaly jasné zlepšení v prediktivní přesnosti po zařazení PHI, ačkoli tento přínos nedosáhl úrovně statistické významnosti v predikci onemocnění pT3 a přítomnosti PSM.

Pozitivní chirurgický okraj je definován jako histologicky prokázaná přítomnost nádorových buněk na označeném okraji preparátu prostaty po radikální prostatektomii a řada studií prokázala souvislost mezi PSM a rizikem progresu onemocnění (119,120). Všeobecně se očekává, že nádorový marker by měl korelovat se stupněm diferenciaci nebo rozsahem nádoru, ale ne nutně se stavem okraje, což je s největší pravděpodobností ovlivněno chirurgickou technikou a patologickou interpretací. Pokud je nám známo, nejsou k dispozici žádné přesvědčivé publikované údaje o izoformách PSA ve vztahu ke stavu chirurgického okraje po radikální prostatektomii. V naší studii 472 pacientů po radikální prostatektomii však u přibližně 28 % pacientů byl zastižen PSM a PHI byla nejsilnějším prediktorem PSM (AUC=60 %) ze všech předoperačních parametrů.

Výsledky této disertační práce mají samozřejmě určité limitace. Výpovědní hodnota PHI v naší studii byla znatelně nižší ve srovnání s některými dříve uváděnými údaji. Rozdíl lze vysvětlit multiinstitucionálním charakterem studie, kdy se indikační kritéria pro radikální prostatektomii nebo zařazení pacientů do režimu aktivního sledování jako

další léčebné modalities mohou mezi čtyřmi zapojenými institucemi částečně lišit. V naší studii byl především podíl nízkorizikových pacientů s biopsií GS=6 výrazně vyšší (63 %) ve srovnání s výše citovanými pracemi (36–53 %), což podporuje toto naše vysvětlení (117, 118). I když byly všechny vzorky krve v každé přispívající instituci spravovány stejným standardizovaným způsobem, data mohou být jistě částečně ovlivněna preanalytickým a analytickým zkreslením. Relativně krátké sledování pacientů po radikální prostatektomii a charakter tohoto onemocnění nám neumožnilo adekvátně prozkoumat možnou asociaci předoperační hladiny PHI a rizika progresse onemocnění.

7. Závěr

Výsledky jednotlivých částí projektu prokázaly, že izoformy PSA a z nich vypočítané hodnoty mohou lépe a přesněji než klasické PSA předpovídat nejen nález signifikantního a agresivního karcinomu ve výsledné histologii po radikální prostatektomii, ale zároveň i biochemickou recidivu po radikální prostatektomii a mohou nám tak pomoci odhalit pacienty, kteří by měli podstoupit maximálně radikální léčbu, často složenou z více léčebných modalit.

8. Souhrn

Onkomarkery již nyní hrají důležitou roli ve všech fázích diagnostiky i léčby karcinomu prostaty. Stále však zůstává v této problematice řada nezodpovězených otázek. Lepší využití stávajících či zavádění nových onkomarkerů nám ale může řadu odpovědí dát. Zásadním předpokladem k zavedení nového onkomarkeru do klinické praxe však nejsou pouze jeho dobrá senzitivita a specificita, ale i ekonomická a technologická dostupnost. V tomto ohledu jsou jistě kandidátními onkomarkery námi zkoumané izoformy PSA. Naopak u některých dalších onkomarkerů právě vysoká cena brání jejich většímu rozšíření. Trendy posledních let v diagnostice a léčbě karcinomu prostaty jsou jednoznačné. Odlišit a vyšetřovat pouze pacienty s vysokým rizikem signifikantního karcinomu a omezit tedy počet zbytečných biopsií. Léčit především pacienty se signifikantním karcinomem a omezit tak nadbytečnou léčbu. Určit tedy individuálně riziko každého pacienta a podle něj zvolit odpovídající diagnostický a léčebný postup. K tomu všemu nám právě nové onkomarkery mohou pomoci. Vytváření jejich kombinací, panelů a zařazování do prediktivních nomogramů se zdá být jasná budoucí role onkomarkerů v diagnostice a léčbě karcinomu prostaty. PSA a jeho izoformy budou jistě nedílnou součástí těchto panelů. Jak ukázala i tato práce, právě izoformy PSA mohou zlepšit některé nedostatky samotného PSA ve vícero fázích diagnostiky a léčby pacienta s karcinomem prostaty. Zcela zásadní pro jejich zařazení do péče o pacienty je i jejich velmi dobrá ekonomická dostupnost. Ověření jejich vlastností na dostatečných počtech pacientů, které tato práce nabízí, může být naprosto zásadním argumentem pro jejich větší využití a může tak změnit osud a kvalitu života nejen řady pacientů s karcinomem prostaty, ale i těch, kteří naopak nebudou muset podstoupit invazivní vyšetření biopsií prostaty.

Summary

Oncomarkers already keep an important role in all phases of prostate cancer diagnosis and treatment. However, there are still many unanswered questions in this issue. Better use of existing or introduction of new oncomarkers can give us many answers. Very important prerequisite for the introduction of a new oncomarker into clinical practice is not only its good sensitivity and specificity, but also economic and technological availability. In this regard, the PSA isoforms investigated by us are certainly candidate oncomarkers. On the contrary, with some other oncomarkers, it is precisely the high price that prevents their wider spread. The trends of recent years in the diagnosis and treatment of prostate cancer are clear. Differentiate and examine only patients with a high risk of significant cancer and therefore limit the number of unnecessary biopsies. Treat mainly patients with significant cancer and thus limit unnecessary treatment. Therefore, determine the individual risk of each patient and choose the appropriate diagnostic and treatment procedure accordingly. New oncomarkers can help us with all this. The creation of their combinations, panels and inclusion in predictive nomograms seems to be a clear future role of oncomarkers in the diagnosis and treatment of prostate cancer. PSA and its isoforms will certainly be an integral part of these panels. As this work also showed, it is PSA isoforms that can improve some of the shortcomings of PSA itself in several stages of diagnosis and treatment of a patient with prostate cancer. Their very good economic availability is absolutely essential for their inclusion in patient care. Verification of their properties on a sufficient number of patients, which this work offers, can be an absolutely fundamental argument for their greater use and can thus change the destiny and quality of life not only of a number of patients with prostate cancer, but also of those who, on the contrary, will not have to undergo an invasive prostate biopsy examination .

9. Zdroje

1. Adams J. The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis. *Lancet* 1853; 1: 393.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2016. *Cancer J Clin.* 2016; 66: 7–30.
3. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer* 2016; 138: 1388–400.
4. Mužík J., Dušek L., Babjuk M., Kubásek M., Fínek J., Petruželka L. Uroweb – webový portál pro analýzu a vizualizaci epidemiologie, diagnostiky a léčby urologických malignit [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2023. [cit. 2023-02-08]. Dostupný z WWW: <http://www.uroweb.cz>. ISSN 1804-6371. Verze 1.6d.
5. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow up. *Lancet* 2014; 384: 2027–2035.
6. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. 978-94-92671-13-4. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands
7. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *JAMA* 1992; 267(16): 2227–8.
8. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2239–2246.
9. Van Poppel H, Roobol MJ, Chapple CR, et al. Prostate-specific Antigen Testing as Part of a Risk-Adapted Early Detection Strategy for Prostate Cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021. *Eur Urol.* 2021 Dec;80(6):703-711. doi: 10.1016/j.eururo.2021.07.024. Epub 2021 Aug 15. PMID: 34407909.
10. Nordstrom T, Akre O, Aly M, et al. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018; 21(1): 57–63.
11. Bhat NR, Vetter JM, Andriole GL, et al. Magnetic Resonance Imaging-Defined Prostate-Specific Antigen Density Significantly Improves the Risk Prediction for Clinically Significant Prostate Cancer on Biopsy. *Urology* 2018; 18: 1324–8.
12. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, et al. Systematic review of pretreatment prostate specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 398–403.

13. Lukeš M, Záleský M, Zachoval R, Urban M, Heráček J. Prostatický specifický antigen a karcinom prostaty. *Klinická onkologie* 2001; 14(4): 114–118.
14. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542–7.
15. Klečka J, Běhounek P, Hora M. Současné postavení PSA v diagnostice karcinomu prostaty. *Urolog. praxi* 2008; 9(4): 187–189.
16. Le BV, Griffin CR, Loeb S, et al. [-2] Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol.* 2010; 183: 1355–59.
17. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, et al. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res.* 2000; 60: 756–9.
18. Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med.* 2003; 52, 86–91.
19. Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol.* 2010; 57: 921–7.
20. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol.* 2011; 60: 214–22.
21. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol.* 2011;185(5):1650-5.
22. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, et al. Serum isoform [-2] proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2–10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol* 2013; 63(6): 986–994.
23. Král M, Hradil D, Grepl M, et al. Prostate health index (PHI) u pacientů s karcinomem prostaty a s BPH. *Česká urologie* 2011; 15(Suppl 2): 16–68.
24. Klečka J, Hora M, Topolčan O, et al. Je proPSA více specifický marker pro detekci karcinomu prostaty. *Česká urologie* 2011; 15(Suppl 2): 16–68.
25. Fuchsová R, Topolčan O, Vrzalova J, et al. Přínos stanovení [-2]proPSA v diferenciální diagnostice karcinomu prostaty. *Česká urologie* 2014; 18(1): 21–25.

26. Čapoun O, Sobotka R, Soukup V, et al. Prostate health index (PHI) v primární diagnostice karcinomu prostaty. *Česká urologie* 2014; 18(Suppl 1): 21–109
27. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: Data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. *BMC Med.* 2008; 6: 19–24.
28. Stattin P, Vickers AJ, Sjoberg DD, et al. Improving the Specificity of Screening for Lethal Prostate Cancer Using Prostate-specific Antigen and a Panel of Kallikrein Markers: A Nested Case-Control Study. *Eur Urol.* 2015; 68(2): 207–213.
29. Lin DW, Newcomb LF, Brown MD, et al. Evaluating the Four Kallikrein Panel of the 4Kscore for Prediction of High-grade Prostate Cancer in Men in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Eur Urol* 2017;72:448-54
30. Novák V, Veselý Š. PSA a jeho izoformy jako moderní markery karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2019, 23(3):194-202
31. Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. *J Urol.* 2012; 188(5): 1726–31.
32. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol.* 2008;54 (5): 1081–1088.
33. Ploussard G, Durand X, Xylinas E et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol.* 2011; 59 (3): 422–429.
34. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ et al. Urine TMPRSS2:ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment. *Eur Urol.* 2016; 70 (1): 45–53.
35. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur. Urol.* 2016; 70 (5): 740–748.
36. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA* 2016; 2 (7): 882–889.
37. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J Urol.* 2013; 189 (3): 1110–1116.
38. Partin AW, Van Neste L, Klein EA et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol.* 2014; 192 (4): 1081–1087.

39. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol*. 2014; 66(3): 550–560.
40. Crawford ED, Scholz MC, Kar AJ et al. Cell cycle progression score and treatment decisions in prostate cancer: results from an ongoing registry. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30(6): 1025–1031.
41. Kuten J, Sarid D, Yossepowitch O, Mabjeesh NJ, Even-Sapir E. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for monitoring response to treatment in metastatic prostate cancer: is there any added value over standard follow-up? *EJNMMI Res*. 2019 Aug 29;9(1):84.
42. Wyatt AW, Azad AA, Volik SV et al. Genomic alterations in cell-free DNA and Enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2016; 2(12): 1598–1606.
43. Danila DC, Anand A, Sung CC, et al. TMPRSS2–ERG status in circulating tumor cells as a predictive biomarker of sensitivity in castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate. *Eur Urol*. 2011; 60(5): 897–904.
44. Okegawa T, Itaya N, Hara H, et al. Circulating tumor cells as a biomarker predictive of sensitivity to docetaxel chemotherapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *Anticancer Res*. 2014; 34(11): 6705–6710.
45. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(19): 6302–6309
46. Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63:597-603
47. Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010;28:2810-6
48. San Francisco IF, Werner L, Regan MM, et al. Risk stratification and validation of prostate specific antigen density as independent predictor of progression in men with low risk prostate cancer during active surveillance. *J Urol* 2011;185:471-6
49. Whitson JM, Porten SP, Hilton JF, et al. The relationship between prostate specific antigen change and biopsy progression in patients on active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 2011;185:1656-60
50. Dall’Era MA, Konety BR, Cowan JE, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008;112:2664-70
51. Barayan GA, Brimo F, Begin LR, et al. Factors influencing disease progression of prostate cancer under active surveillance: a McGill University Health Center cohort. *BJU Int* 2014;114:E99-E104

52. Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, et al. Association of [-2]proPSA with Biopsy Reclassification During Active Surveillance for Prostate Cancer. *J Urol* 2012;188:1131-6
53. Hirama H, Sugimoto M, Ito K, et al. The impact of baseline [-2]proPSA-related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year during active surveillance for low-risk prostate cancer: the Japanese multicenter study cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:257-63
54. Ankerst DP, Xia J, Thompson IM, Jr, et al. Precision Medicine in Active Surveillance for Prostate Cancer: Development of the Canary-Early Detection Research Network Active Surveillance Biopsy Risk Calculator. *Eur Urol* 2015;68:1083-8
55. Mamawala MM, Rao K, Landis P, et al. Risk prediction tool for grade re-classification in men with favourable-risk prostate cancer on active surveillance. *BJU Int* 2017;120:25-31
56. Loeb S. Shift from protocol-based to personalized medicine in active surveillance: beginning of a new era. *BJU Int* 2017;120:3-4
57. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol*. 2000; 164: 101–5.
58. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol*. 1994; 152: 1850–7.
59. Vesely S, Jarolim L, Schmidt M, et al. M. Stratification model based on early postprostatectomy prostate-specific antigen kinetics may help to reduce the risk of overtreatment in candidates for adjuvant radiotherapy. *Scand J Urol*. 2017; 51(2): 114–119.
60. Sasaki T, Sugimura Y. The Importance of Time to Prostate- Specific Antigen (PSA) Nadir after Primary Androgen Deprivation Therapy in Hormone-Naive Prostate Cancer Patients. *J Clin Med*. 2018; 7(12): 166–169.
61. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*. 2012 Oct;110(7):942-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x.
62. Wysocki JS, Xu A, Orczyk C, et al. HistoScanning™ to Detect and Characterize Prostate Cancer-a Review of Existing Literature. *Curr Urol Rep*. 2017 Oct 24;18(12):97. doi: 10.1007/s11934-017-0747-y.
63. Correias, J.M., et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol*, 2021. 39: 661.

64. Lughezzani, G., et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Micro-ultrasound and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 329.
65. Cornud F, et al. MRI-directed high-frequency (29MhZ) TRUS-guided biopsies: initial results of a single-center study. *Eur Radiol*, 2020. 30: 4838.
66. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013 Jul;23(7):2019-29. doi: 10.1007/s00330-013-2795-0.
67. Borofsky S, George AK, Gaur S, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*. 2018 Jan;286(1):186-195. doi: 10.1148/radiol.2017152877
68. Johnson DC, Raman SS, Mirak SA, et al. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol*. 2019 May;75(5):712-720. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.031
69. Barkovich EJ, Shankar PR, Westphalen AC. A Systematic Review of the Existing Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSv2) Literature and Subset Meta-Analysis of PI-RADSv2 Categories Stratified by Gleason Scores. *American Journal of Roentgenology*. 2019;212: 847-854. doi: 10.2214/AJR.18.20571.
70. Stabile A, Giganti F, Kasivisvanathan V, et al. Factors Influencing Variability in the Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Detecting Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Literature Review. *Eur Urol Oncol*. 2020 Apr;3(2):145-167. doi: 10.1016/j.euo.2020.02.005.
71. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):16-40. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.052.
72. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):340-351. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.033.
73. Farrell C, Noyes SL, Joslin J, et al. BR Prostate Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Program Implementation and Impact: Initial Clinical Experience in a Community Based Health System. *Urology Practice* 2018; 5(3):165-171. doi: 10.1016/j.urpr.2017.03.009.

74. Meng X, Rosenkrantz AB, Huang R, et al. The Institutional Learning Curve of Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy: Temporal Improvements in Cancer Detection in 4 Years. *The Journal of Urology* 2018; 200(5): 1022-1029. doi: 10.1016/j.juro.2018.06.012.
75. Raeside M, Low A, Cohen P, et al. Prostate MRI evolution in clinical practice: Audit of tumour detection and staging versus prostatectomy with staged introduction of multiparametric MRI and Prostate Imaging Reporting and Data System v2 reporting. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2019 Aug;63(4):487-494. doi: 10.1111/1754-9485.12878.
76. Shaish H, Feltus W, Steinman J, et al. Impact of a Structured Reporting Template on Adherence to Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 and on the Diagnostic Performance of Prostate MRI for Clinically Significant Prostate Cancer. *J Am Coll Radiol.* 2018 May;15(5):749-754. doi: 10.1016/j.jacr.2018.01.034.
77. Niaf E, Lartzien C, Bratan F, et al. Prostate focal peripheral zone lesions: characterization at multiparametric MR imaging--influence of a computer-aided diagnosis system. *Radiology.* 2014 Jun;271(3):761-9. doi: 10.1148/radiol.14130448.
78. Litjens GJ, Barentsz JO, Karssemeijer N, et al. Clinical evaluation of a computer-aided diagnosis system for determining cancer aggressiveness in prostate MRI. *Eur Radiol.* 2015 Nov;25(11):3187-99. doi: 10.1007/s00330-015-3743-y.
79. Xu L, Zhang G, Shi B, et al. Comparison of biparametric and multiparametric MRI in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Imaging* 2019, 19, 90.
80. Scialpi M, Scialpi P, Martorana E, et al. Simplified PI-RADS (S-PI-RADS) for biparametric MRI to detect and manage prostate cancer: What urologists need to know. *Turk. J. Urol.* 2021, 47, 175–182.
81. Porter KK, King A, Galgano SJ, et al. Financial implications of biparametric prostate MRI. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020, 23, 88–93.
82. van der Leest M, Israël B, Cornel EB, et al. High Diagnostic Performance of Short Magnetic Resonance Imaging Protocols for Prostate Cancer Detection in Biopsy-naïve Men: The Next Step in Magnetic Resonance Imaging Accessibility. *Eur. Urol.* 2019, 76, 574–581.
83. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem.* 2004 Feb 15;91(3):528-39. doi: 10.1002/jcb.10661.

84. Eiber M, Fendler WP, Rowe SP, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *J Nucl Med.* 2017 Sep;58(Suppl 2):67S-76S. doi: 10.2967/jnumed.116.186767.
85. Giesel FL, Sterzing F, Schlemmer HP, et al. Intra-individual comparison of (68)Ga-PSMA-11-PET/CT and multi-parametric MR for imaging of primary prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Jul;43(8):1400-6. doi: 10.1007/s00259-016-3346-0.
86. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Jun;44(6):941-949. doi: 10.1007/s00259-017-3631-6.
87. Stejskal J, Jašková V, Pavličko A, et al. Diagnostika karcinomu prostaty pomocí fúzní biopsie. *Ces Urol.* 2018;22(2):87-98.
88. Zalesky M, Stejskal J, Minarik I, et al. Porovnání detekce signifikantního a nesignifikantního karcinomu pomocí systematické a cílené fúzní MRI/TRUS biopsie prostaty. *Ces Urol.* 2018; 22(2): 115-121
89. Kenigsberg AP, Renson A, Rosenkrantz AB, et al. Optimizing the Number of Cores Targeted During Prostate Magnetic Resonance Imaging Fusion Target Biopsy. *Eur Urol Oncol.* 2018 Oct;1(5):418-425. doi: 10.1016/j.euo.2018.09.006.
90. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 2013;64(6): 876-892. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.049
91. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol.* 2008 Fall;10(4):262-80.
92. Čapoun O, Sobotka R, Macek P, et al. Predictive factors for prostate cancer detection using saturation prostate. *Ces Urol.* 2012; 16(3): 163-170.
93. Stefanova V, Buckley R, Flax S, et al. Transperineal Prostate Biopsies Using Local Anesthesia: Experience with 1,287 Patients. Prostate Cancer Detection Rate, Complications and Patient Tolerability. *J Urol.* 2019 Jun;201(6):1121-1126. doi: 10.1097/JU.000000000000156.
94. Bass EJ, Donaldson IA, Freeman A, et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017 Sep;20(3):311-317. doi: 10.1038/pcan.2017.13.

95. Marra G, Marquis A, Tappero S, et al. Transperineal Free-hand mpMRI Fusion-targeted Biopsies Under Local Anesthesia: Technique and Feasibility From a Single-center Prospective Study. *Urology*. 2020 Jun;140:122-131. doi: 10.1016/j.urology.2019.11.078.
96. Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int*. 2014 Sep;114(3):384-8. doi: 10.1111/bju.12536.
97. Marra G, Zhuang J, Marquis A, et al. Pain in Men Undergoing Transperineal Free-Hand Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Fusion Targeted Biopsies under Local Anesthesia: Outcomes and Predictors from a Multicenter Study of 1,008 Patients. *J Urol*. 2020 Dec;204(6):1209-1215. doi: 10.1097/JU.0000000000001234
98. Togo Y, Kubo T, Taoka R, et al. Occurrence of infection following prostate biopsy procedures in Japan: Japanese Research Group for Urinary Tract Infection (JRGU) – A multi-center retrospective study, *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2014;20(4): 232-237, doi: 10.1016/j.jiac.2013.10.003.
99. Xue J, Qin Z, Cai H, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017 Apr 4;8(14):23322-23336. doi: 10.18632/oncotarget.15056."
100. Tu X, Liu Z, Chang T, et al. Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Oct;17(5):e860-e870. doi: 10.1016/j.clgc.2019.05.006.
101. Loy LM, Lim GH, Leow JJ, et al. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging and ultrasound guided fusion biopsy of prostate for cancer detection-Comparing transrectal with transperineal approaches. *Urol Oncol*. 2020 Aug;38(8):650-660. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.04.005.
102. Xiang J, Yan H, Li J, et al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2019 Feb 13;17(1):31. doi: 10.1186/s12957-019-1573-0.
103. Rai BP, Mayerhofer C, Somani BK, et al. Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Transperineal Versus Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Transrectal Prostate Biopsy-A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2021 Jan 18:S2588-9311(21)00002-X. doi: 10.1016/j.euo.2020.12.012.

104. Shen PF, Zhu YC, Wei WR, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2012 Mar;14(2):310-5. doi: 10.1038/aja.2011.130.
105. Guo L-H, Wu R, Xu H-X, et al. Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized and Controlled Trial. *Sci Rep*. 2015, 5(1): 16089.
106. Meyer AR, Mamawala M, Winoker JS, et al. Transperineal Prostate Biopsy Improves the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer among Men on Active Surveillance. *J Urol*. 2021 Apr;205(4):1069-1074. doi: 10.1097/JU.0000000000001523.
107. Storz E, Shah A, Zettinig O, et al. 217 PSMA-PET/MRI-guided transrectal fusion biopsy for the detection of prostate cancer. *European Urology Supplements*. 2015, 14: e217. doi:10.1016/S1569-9056(15)60217-2.
108. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1228–42.
109. Van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, et al. International Society of urological pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol*. 2011;24:16–25.
110. Semjonow A, Köpke T, Eltze E, et al. Pre-analytical in-vitro stability of [-2] pro PSA in blood and serum. *Clin Biochem*. 2010;43:496–8.
111. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837–45.
112. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in2008:GLOBOCAN2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893–917.
113. Beauval JB, Ploussard G, Soulié M, et al. Pathologic findings in radical prostatectomy specimens from patients eligible for active surveillance with highly selective criteria: a multicenter study. *Urology*. 2012;80(3):656–60.
114. Miyake H, Fujisawa M. Prognostic prediction following radical prostatectomy for prostate cancer using conventional as well as molecular biological approaches. *Int J Urol*. 2013;20(3):301–11. 16.
115. Dolejšova O, Kucera R, Fuchsova R, et al. The Ability of Prostate Health Index (PHI) to Predict Gleason Score in Patients With Prostate Cancer and Discriminate Patients Between Gleason Score 6 and Gleason Score Higher Than 6-A Study on 320 Patients After Radical Prostatectomy. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17 1533033818787377.

116. Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;61(3):455–66. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.038> Epub 2011 Nov 4. 8.
117. Fossati N, Buffi NM, Haese A, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate Cancer: results from a multicentric European prospective study. *Eur Urol.* 2015;68(1):132–8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.034> Epub 2014 Aug 16.
118. Maxeiner A, Kilic E, Matalon J, et al. The prostate health index PHI predicts oncological outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy - analysis in 437 patients. *Oncotarget.* 2017;8(45):79279–88. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17476> eCollection 2017 Oct 3.
119. Hashimoto T, Yoshioka K, Horiguchi Y, et al. Clinical effect of a positive surgical margin without extraprostatic extension after robot-assisted radical prostatectomy. *Urol Oncol.* 2015;33(12):503.e1–6
120. Sooriakumaran P, Haendler L, Nyberg T, et al. Biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy in a European single-Centre cohort with a minimum follow-up time of 5 years. *Eur Urol.* 2012;62(5):768–74.
121. Sedláčková H, Dolejšová O, Pitra T, et al. Možnosti využití ligandů prostatického specifického membránového antigenu (PSMA) v diagnostice a léčbě karcinomu prostaty. *Ces Urol.* 2020;24(4), 247-26
122. Stejskal J, Hanáček V, Adamcová V, et al. Transperineální biopsie v diagnostice karcinomu prostaty. *Ces Urol.* 2021;25(2), 94-105.

9. Přehled publikační činnosti autora

1) Publikace související s tématem disertační práce

a) s IF

Novak V, Vesely S, Luksanová H, Prusa R, Capoun O, Fiala V, Dolejšová O, Sedlacková H, Kucera R, Stejskal J, Zalesky M, Babjuk M. Preoperative prostate health index predicts adverse pathology and Gleason score upgrading after radical prostatectomy for prostate cancer. *BMC Urol.* 2020 Sep 7;20(1):144. doi: 10.1186/s12894-020-00711-5. PMID: 32894109; PMCID: PMC7487536. **(IF 1,7)**

Do Carmo Silva J, Vesely S, **Novak V**, Luksanova H, Prusa R, Babjuk M. Is Engrailed-2 (EN2) a truly promising biomarker in prostate cancer detection? *Biomarkers.* 2020 Feb;25(1):34-39. doi: 10.1080/1354750X.2019.1690047. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31692391. **(IF 2,6)**

Stejskal J, Adamcová V, Záleský M, **Novák V**, Čapoun O, Fiala V, Dolejšová O, Sedláčková H, Veselý Š, Zchoval R. The predictive value of the prostate health index vs. multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis in prostate biopsy. *World J Urol.* 2021 Jun;39(6):1889-1895. doi: 10.1007/s00345-020-03397-4. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32761380. **(IF 3,661)**

b) bez IF

Novák, V., & Veselý, Š. (2019). PSA a jeho izoformy jako moderní markery karcinomu prostaty. *Czech urology*, 23(3), 194-202

Jarolím, L., Veselý, Š., Schmidt, M., Dušková, K., Do Carmo, J., **Novák, V.**, & Babjuk, M. (2017). Sledování a léčba pacientů po radikální prostatektomii s pozitivními okraji preparátu. *Czech urology*, 21(2), 139-146

Zdobinská T, Jarolím L, **Novák V**, Do Carmo J, Příman O, Veselý Š, Babjuk M. Risk of biochemical recurrence in patients with a positive surgical margin after radical prostatectomy. *Rozhl Chir.* 2022 Spring;101(3):129-133. English. doi: 10.33699/PIS.2022.101.3.129-133. PMID: 35387469.

2) Publikace nesouvisející s tématem disertační práce

Borcinova M, Bartolini R, Foley LK, **Novak V**, Taborska P, Stakheev D, Rataj M, Smrz D, Fialova M, Hacek J, Komarc M, Vesely S, Babjuk M, Striz I, Bartunkova J, Buchler T, Ozaniak Strizova Z. Distinct leukocyte populations and cytokine secretion profiles define tumoral and peritumoral areas in renal cell carcinoma. *Transl Oncol.* 2024 Apr;42:101891. doi: 10.1016/j.tranon.2024.101891. Epub 2024 Feb 3. PMID: 38310685; PMCID: PMC10862072. (IF 4,5)

Młynarczyk, G.; Tokarzewicz, A.; Gudowska-Sawczuk, M.; Mroczko, B.; **Novák, V.**; Novák, A.; Mítura, P.; Romanowicz, L. MMP-14 Exhibits Greater Expression, Content and Activity Compared to MMP-15 in Human Renal Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 8107. [https://doi.org/ 10.3390/ijms25158107](https://doi.org/10.3390/ijms25158107) (IF 4,9)

3) Abstrakta a přednášky

2016 – Novák V., Chmátalová Z., Dušková K., Do Carmo J., Veselý Š., Babjuk M.
Produkty oxidačního stresu jako biomarker karcinomu prostaty (Výroční konference
České urologické společnosti 2016)

2017 - Novak V., Chmatalova Z., Duskovala K., Do Carmo J., Vesely S., Babjuk M.
Detection of oxidative stress products in patients with prostate cancer (Central European
meeting 2017)

Novák V., Veselý Š. PSA density and Prostate Health Index density are the strongest
biomarker-related predictors of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy
(Central European meeting 2017)

2018 – Novak V., Lukšanová H., Průša R., Čapoun O., Fiala V., Dolejšová O., Eret V.,
Stejskal J., Záleský M., Veselý Š. PHI jako prediktor signifikantního karcinomu
prostaty po radikální prostatektomii (Výroční konference České urologické společnosti
2018)

Novák V., Veselý Š. PSA denzita a denzita indexu zdraví prostaty (PHI denzita) jako
nové parametry predikující recidivu karcinomu prostaty po radikální prostatektomii
(Vědecká konference fakulty 2018)

Novak V., Vesely S., Rezac J., Hanousková L., Kotaska K. The Level of Serum
Thymidine Kinase 1 Correlates with the Presence of Prostate Cancer (ISOBM (The
International Society of Oncology and Biomarkers) Hamburg)

2019 – Novák V., Veselý Š, Jarolím L., Dušek P., Schmidt M., Babjuk M. Výsledky radikální prostatektomie u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty (Výroční konference České urologické společnosti 2019)

Novák V. Role onkomarkerů v diagnostice a léčbě karcinomu prostaty (Pražský urologický seminář 2019)

2020 – Novák V., Lukšanová H., Průša R., Fiala V., Čapoun O., Dolejšová O., Eret V., Stejskal J., Záleský M., Veselý Š. PHI jako prediktor signifikantního karcinomu prostaty po radikální prostatektomii (Vědecká konference fakulty 2020)

Novák V. Cystická onemocnění ledvin (Novinky v urologii – každoroční předatestační kurz)

2022 – Novák V. Prostate health index před radikální prostatektomií (Pražský urologický seminář 2022)

2023 – Novák V. Robotic Olympics – testing the operation skills of medical students (Meeting of the EAU Robotic Urology Section 2023)

Novák V. Chirurgické techniky zachovných výkonů na ledvině (Pražský urologický seminář)

2024 – Novak V. Robotic Olympics – testing the operation skills of medical students (Central European meeting 2024)

11. Přílohy