

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav Veřejného zdravotnictví



MUDr. Nicola Hromčíková

Epidemiologie karcinomu prostaty

Diplomová práce

Vedoucí práce: prof. MUDr. Dagmar Horáková, Ph.D.

Olomouc 2024

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně, s využitím pouze citovaných zdrojů v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Olomouci dne 30. června 2024

MUDr. Nicola Hromčíková

Děkuji vedoucí mé práce prof. MUDr. Dagmaře Horákové, Ph. D. za odborné konzultace, pomoc a rady při zpracování diplomové práce. Poděkování patří také Mgr. Janě Zapletalové, Dr. za pomoc při statistickém zpracování a mým kolegům doc. MUDr. Alešovi Vidlářovi, Ph. D a MUDr. Šárce Kudláčkové, Ph. D. za cenné odborné rady i za podporu během studia.

OBSAH

Úvod.....	7
I. Teoretická část.....	9
1 Cíl práce a řešeršní strategie.....	10
1.1 Cíl práce.....	10
1.2 Stanovení PICO	10
1.3 Rešeršní strategie	11
2 Anatomie, histologie a fyziologie prostaty.....	12
2.1 Souhrn anatomie prostaty	12
2.2 Histologický souhrn.....	13
2.3 Funkce prostaty	13
3 Nenádorová onemocnění prostaty	15
3.1 Benigní hyperplazie prostaty	15
3.2 Zánětlivá onemocnění prostaty	16
4 Nádorová onemocnění prostaty	17
4.1 Klinický obraz.....	17
4.2 Histopatologická charakteristika.....	17
4.2.1 Adenokarcinom prostaty.....	18
4.2.2 Subtypy adenokarcinomu prostaty.....	18
4.2.3 Malobuněčný karcinom prostaty	19
4.2.4 Uroteliální karcinom	19
4.2.5 Mesenchymální nádory prostaty	19
4.2.6 Dlaždicobuněčný karcinom	20
4.3 Klasifikace	20
4.4 Etiologie a rizikové faktory	23
4.4.1 Pozitivní rodinná anamnéza, genetické mutace	23
4.4.2 Další rizikové faktory	24
4.5 Diagnostika	24
4.5.1 Fyzikální vyšetření.....	25
4.5.2 Markery karcinomu prostaty.....	25
4.5.3 Zobrazovací metody	26
4.5.4 Biopsie prostaty	27
4.6 Léčba.....	28

4.6.1	Watchful waiting (pozorné vyčkávání).....	28
4.6.2	Active surveillance (aktivní sledování)	29
4.6.3	Radikální prostatektomie	29
4.6.4	Radioterapeutické metody	29
4.6.5	Onkologická farmakoterapie.....	30
5	Epidemiologie.....	31
5.1	Situace ve světě.....	31
5.1.1	Incidence	31
5.1.2	Mortalita.....	34
5.2	Situace v ČR	37
5.2.1	Incidence	38
5.2.2	Mortalita.....	39
5.2.3	Prevalence	40
5.2.4	Věkové složení	40
5.2.5	Klinická stádia v době diagnózy, doba přežití	41
5.2.6	Rozdíly mezi kraji.....	44
6	Screening karcinomu prostaty	46
6.1	Evropská randomizovaná studie screeningu karcinomu prostaty	48
6.1.1	Cíl a algoritmus studie	48
6.1.2	Výsledky	49
6.1.3	Shrnutí.....	51
II.	Praktická část	53
7	Aktuální programy časného zachytu v Evropě.....	54
7.1	Projekt PRAISE-U	55
7.1.1	Polsko.....	56
7.1.2	Irsko	57
7.1.3	Španělsko (region Galicie).....	58
7.1.4	Španělsko (Manresa).....	59
7.1.5	Litva	60
7.2	The Organised Prostate Cancer Testing Programme (Švédsko)	61
7.2.1	Cíl programu	61
7.2.2	Algoritmus programu.....	61
7.3	Program časného zachytu karcinomu prostaty v ČR.....	63
7.3.1	Cíl programu	63

7.3.2	Algoritmus programu.....	64
7.4	Další aktuálně probíhající studie.....	67
7.5	Srovnání evropských programů.....	67
7.5.1	Výzva k zapojení do screeningu.....	68
7.5.2	Odběr PSA.....	68
7.5.3	Stratifikace rizika po odběru PSA.....	68
7.5.4	Magnetická rezonance.....	69
7.5.5	Stratifikace rizika po provedení magnetické rezonance.....	69
7.5.6	Biopsie prostaty.....	69
8	Analýza souboru pacientů.....	71
8.1	Výběr souboru.....	71
8.2	Popisná charakteristika souboru.....	72
8.3	Zhodnocení významu PSA, PSAD a vyšetření p.r.....	77
8.4	Uplatnění parametrů programu časného záchytu prostaty.....	84
	Diskuse.....	88
	Závěr.....	92
	Anotace.....	93
	Soupis bibliografických citací.....	94
	Seznam zkratk.....	103
	Seznam tabulek.....	106
	Seznam grafů.....	108
	Seznam obrázků.....	110

ÚVOD

Nejčastějším zhoubným nádorem mužů v České republice (ČR), pokud vyloučíme nemelanomové nádory kůže, je již od roku 2005 karcinom prostaty, který byl v roce 2021 třetí nejčastější příčinou úmrtí mužů z onkologické příčiny. Jeho incidence v ČR trvale stoupá. Prognóza tohoto onemocnění se odvíjí od stádia, ve kterém byl karcinom prostaty u pacienta zachycen. V časných stádiích se pětileté přežití blíží 100 %. Výrazně horší prognózu mají pacienti, kteří jsou diagnostikováni až ve čtvrtém stádiu, tam se pětileté přežití pohybuje okolo 60 %. Záchyt onemocnění v pokročilých stádiích (III. nebo IV. stádium) je v ČR stále okolo 20 %, nabízí se tedy otázka, zda je možné toto číslo snížit a omezit tak počet pacientů diagnostikovaných v pozdních stádiích. [1]

Pro časný záchyt karcinomu prostaty existuje velmi levný a dobře dostupný krevní marker –prostatický specifický antigen (PSA). [2] Jeho zavedení do klinické praxe bylo velkou uroonkologickou revolucí v 90. letech minulého století. Tehdy došlo k výraznému zlepšení záchytu v časných stádiích. S časnějším záchytem související lepší prognóza pacientů pak znamenala výrazný pokles mortality ve vyspělých zemích. [3]

Prevalence karcinomu prostaty v rámci populace silně stoupá s věkem, který je tak jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů, exponenciálně stoupá po padesátém roce života. Vzhledem ke stárnutí populace se tak dá předpokládat neustálý růst počtu mužů s karcinomem prostaty. [2,3] Celosvětově se jedná o druhý nejčastěji diagnostikovaný nádor, odhaduje se, že v roce 2020 byl diagnostikován u 1,4 milionů a byl příčinou úmrtí u 375 tisíc mužů. [4]

Současně podle dosud publikovaných vědeckých poznatků není možné doporučit žádnou formu primární prevence. [3,4]

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem si urologové, onkologové i odborníci na veřejné zdravotnictví kladou otázku, zda je možné a výhodné zavést nějakou formu screeningu. V Evropě již v roce 1993 započala první studie zaměřená na využití PSA jako screeningového nástroje v populačním screeningu. Dnes tedy máme k dispozici data po 16letém sledování. [5] Nové screeningové programy byly a jsou postupně

zaváděny. Česká republika nezůstává pozadu a v lednu 2024 byl zahájen program časného záchytu karcinomu prostaty, který do screeningu zapojuje kromě ambulantních urologů také praktické lékaře. [6]

Tato diplomová práce se věnuje epidemiologii karcinomu prostaty se zaměřením na screeningové programy. Pro lepší pochopení problematiky screeningu prostaty se teoretická část zaměřuje také podrobněji na diagnostiku a možnosti léčby karcinomu prostaty.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 CÍL PRÁCE A REŠERŠNÍ STRATEGIE

1.1 Cíl práce

Hlavním cílem této práce je analyzovat možnosti sekundární prevence karcinomu prostaty na základě screeningového algoritmu programu časného záchytu v ČR a jeho porovnání s programy v Evropě.

První část této práce porovnává programy časného záchytu karcinomu prostaty v Evropě, v čem se shodují a v čem naopak liší. Další část se zaměřuje na hodnotu PSA jako primárního screeningového parametru a stanovení PSA denzity jako rizikového stratifikátoru před provedením biopsie v souboru pacientů, kteří podstoupili ve Fakultní nemocnici Olomouc primobiopsii prostaty v letech 2010–2023. Dalším cílem je zjistit, jak by parametry nového programu časného záchytu karcinomu prostaty v ČR ovlivnily vybraný soubor pacientů.

1.2 Stanovení PICO

P – pacient, populace nebo problém (Population or Problem) – muži s rizikem nádorového onemocnění prostaty

I – Intervence (Intervention) – program časného záchytu karcinomu prostaty v ČR

C – Srovnání (Comparison) – screeningové algoritmy v Evropě; výsledek biopsie prostaty v souboru pacientů

O – Výsledky (Outcomes) – zjistit, zda se český screeningový program odlišuje, ověřit vhodnost nastaveného algoritmu v ČR

1.3 Rešeršní strategie

Vyhledávání zdrojů – metaanalýz, review, studií, přehledových článků, ale i stránek odborných společností a jejich doporučení, probíhalo na základě zadání klíčových slov a jejich kombinací v databázích PubMed, GoogleScholar, případně Google. Klíčová slova byla zadávána převážně v angličtině, v minimální míře při dohledávání informací v konkrétním státě také v češtině a španělštině. Vyhledávání klíčových slov bylo omezeno na název článku/studie a abstrakt. V závislosti na hledaných informacích bylo omezeno i časové období. Pro zpřesnění byly ve vyhledávání využity booleovské operátory AND a OR.

Využitá klíčová slova: Prostate, Prostate Cancer, Prostatic Neoplasms, Screening, Population, Early Detection, PRAISE-U, Prostate-Specific Antigen, PSA, PSA testing, PSA-test, PSA denzity, PSAD, Magnetic Resonance Imaging, MRI, Image-Guided Biopsy, Incidence, Mortality, Epidemiology, Europe, Czech Republic, Lithuania, Spain, Poland, Ireland

2 ANATOMIE, HISTOLOGIE A FYZIOLOGIE PROSTATY

2.1 Souhrn anatomie prostaty

Prostata – česky nazývána také předstojná žláza, je jedním z orgánů mužské pohlavní soustavy. Jedná se o svalově žláznatý orgán, který je vytvořen okolo začátku mužské močové trubice. Má tvar zaobleného komolého kužele, tvarem i velikostí přirovnávaného ke kaštanu. Definitivní velikosti dosahuje kolem puberty. Bývá 4 cm široká, 3,5 cm vysoká, s předozadním rozměrem asi 2 cm. [7]

Hmotnost prostaty je asi 20 g u mladých mužů, s přibývajícím věkem se hmotnost i objem prostaty zvětšuje. Je uložena pod močovým měchýřem, mezi ním a svalovým pánevním dnem. Skrz ventrálnější část prostaty prochází prostatická část uretry, která je mírně prohnutá. Na její zadní stěně vyčnívá do jejího průsvitu colliculus seminalis, po jehož stranách leží párová ústí ductus ejaculatorii. [8] Zadní plocha přiléhá k rektu, skrze jehož stěnu je hmatná při fyzikálním vyšetření per rectum. Na horním okraji zadní plochy je vkleslina, ve které do prostaty vstupují pravý a levý ductus ejaculatorius (česky vstříkovací kanálek, vzniklý spojením ductus excretorius ze semenných váčků a ductus deferens, česky chámovodu, z nadvarlete), který poté ústí v prostatické části uretry. Jejich průběhem je oddělena menší zadní kranální část prostaty – střední lalok. Zbylá zadní část prostaty má uprostřed hmatný podélný žlábek v místě fibromuskulárního septa, které dosahuje až k uretře, tím je zadní část rozdělena na dva zadní laloky. Úzká část prostaty před uretrou, ve které chybí žlázy, se označuje jako isthmus prostatae. [7]

Další z možností rozdělení prostaty pochází od McNeala z roku 1979. V současné době je v klinické praxi nejvíce používán. Podle něj se prostata dělí na čtyři základní části – periferní, centrální a přechodnou zónu a přední fibromuskulární oblast. Jako základní orientační bod pak je brána prostatická část uretry, kterou dále rozděluje na proximální a distální úsek, pomyslnou dělicí čarou je horní okraj colliculus seminalis, kde prostatická uretra ve svém průběhu zahýbá dopředu v úhlu asi 30°. Periferní část tvoří více než 70% hmotnosti žlázy, která se nachází v zadní, boční a dolní části prostaty. Centrální část odpovídající asi 25% žláznové tkáně je horní klínovitá oblast, kterou prochází ducti ejaculatorii. Přechodná zóna je po stranách proximální části uretry mezi

periferní zónou a uretrální svalovinou. Přední fibromuskulární oblast se nachází ventrálně od uretry. Tyto zóny se liší především histologicky, klinicky je významná různá náchylnost k chorobám – např. v periferní zóně vznikají karcinomy prostaty nejčastěji. [9]

Povrch prostaty je obalen do dvou vazivových pouzder – capsula propria a periprostatica mezi kterými se nachází žilní plexus venosus prostaticus, ze kterého je krev odváděna do vena iliaca interna. Tepenné zásobení prostaty přichází z arteria rectalis media, arteria vesicalis inferior a z větví arteria pudenda interna. Míza odtéká do nodi lymphatici iliaci interni a externi a do nodi lymphatici sacrales. Inervace je především vegetativní. [7]

2.2 Histologický souhrn

Prostata se skládá z 30–50 rozvětvených, samostatných tuboalveolárních žlázek, které ústí pomocí 15–30 ductulí prostatici do distálního úseku prostatické části uretry. Žlázky jsou obklopeny fibromuskulárním stromatem, které navazuje na vazivové pouzdro prostaty. Nejcharakterističtější rysem prostaty je množství hladkých svalových buněk ve stromatu, jejichž úlohou je vypuzení prostatického sekretu (významná část ejakulátu) do močové trubice. Průsvity žlázek jsou různě široké a mohou se v nich nalézat prostatické konkrementy, které vznikají ze složek sekretu a z odloupaných epitelii. Epitel je dvojřadý, skládá se z bazálních a hlavních buněk, které podle sekreční aktivity mohou být kubické až cylindrické. [8]

2.3 Funkce prostaty

Prostata je exokrinní žláza (žláza s vnější sekrecí), která produkuje asi 15–30 % objemu ejakulátu, významně ovlivňuje jeho složení a vytváří tak pro spermie vhodné podmínky k oplození. Důležitou funkcí prostatického sekretu je zabránění přílišného okyselení ejakulátu v prostředí pochvy ženy, které by spermie inhibovalo. Pufrovací kapacita je zabezpečena citrátem a organickými polyaminy sperminu a spermidinu, které jsou spolu s bikarbonátem tvoří pufr seminální plazmy. Žlázami prostaty je vytvářen také

prostatický specifický antigen (PSA, kalikreinu podobná serin proteáza 3) – glykoprotein s proteolytickou aktivitou, který zajišťuje tekutost ejakulátu a umožňuje pohyb spermií. Dále je prostata zdrojem inositolu, vápníku, zinku, hořčíku v ejakulátu.
[10]

3 NENÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ PROSTATY

Nenádorová onemocnění prostaty tvoří výrazný podíl vyšetření a pravidelných kontrol mužů u urologa. V rámci diferenciální diagnostiky je důležité je odlišit od karcinomu prostaty, vzhledem k tomu, že mohou být také příčinou zvýšených hodnot PSA, na kterém je z velké části diagnostika karcinomu prostaty založena a na kterém je založena i většina screeningových programů. Mezi nejčastější z nenádorových onemocnění prostaty patří benigní hyperplazie prostaty a záněty prostaty.

3.1 Benigní hyperplazie prostaty

Benigní hyperplazie prostaty (BPH) je chronické onemocnění, při kterém dochází ke zvětšování objemu prostaty na základě stromálně žlázkové hyperplazie prostaty. Postihuje nejvíce přechodní a periuretrální zónu podle McNeala. Může způsobovat zhoršení mikce a významně zhoršovat kvalitu života. [11]

Onemocnění je jednoznačně spojeno se stárnutím. Podle dostupných studií prevalence BPH v populaci rapidně narůstá po čtyřicátém roce věku a dosahuje téměř 100 % v deváté dekádě života. [13]

Projevy BPH jsou různé a jsou zahrnuty do tzv. nespecifických symptomů dolních močových cest (lower urinary tract symptoms – LUTS). Může docházet k polakisurii (častému močení), nykturii (tj. více než jedno močení v noci), urgencím (silnému nucení na močení), slabšímu proudu mikce, nutnosti zapojení břišního lisu při močení, přerušované mikci či domočování. Stejnými či podobnými symptomy se mohou projevovat i jiná onemocnění např. karcinom prostaty, striktury uretry nebo hypoaktivní močový měchýř. [11,12]

3.2 Zánětlivá onemocnění prostaty

Zánětlivá onemocnění prostaty můžeme rozdělit na 4 základní typy podle National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) of the National Institutes of Health (NIH):

- Typ I – akutní bakteriální prostatitida
- Typ II – chronická bakteriální prostatitida
- Typ III – chronická abakteriální prostatitida – syndrom chronické pánevní bolesti
 - III.a. – zánětlivý typ (s přítomností leukocytů v moči)
 - III.b – nezápětlivý typ
- Typ IV – asymptomatická zánětlivá prostatitida (náhodný histologický nález).

Symptomy kterékoliv formy trpí celosvětově 10–14 % mužů, nejčastěji se jedná typ III podle NIH/NIDDK. Zánětlivé změny mohou být způsobeny bakteriemi (Typ I a II). Etiologie III. typu není zcela jasná, typicky však nedochází k průkazu bakteriálního patogenu. Prostatitida IV. typu je náhodným histologickým nálezem např. z biopsie prostaty či z preparátu po operaci prostaty. [12]

Klinicky se akutní prostatitida (typ I) projevuje febrilním stavem s bolestmi hráze či podbřišku, mohou se objevit poruchy mikce v důsledku edému prostaty. Chronická bakteriální prostatitida (typ II) se může projevovat opakovanými infekcemi močových cest. Chronická abakteriální prostatitida (typ III) má projevy různé – nejčastěji je popisován diskomfort či mírné bolesti v oblasti hráze. Typ IV je bezpříznakový, je tedy diagnostikován pouze jako náhodný nález. [12]

4 NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ PROSTATY

Zhoubné onemocnění předstojné žlázy nazýváme karcinomem prostaty, nejčastěji postihuje muže starší 60 let. Celosvětově se jedná o druhý nejčastěji diagnostikovaný nádor, odhaduje se, že v roce 2020 byl diagnostikován u 1,4 milionů a byl příčinou úmrtí u 375 tisíc mužů. [4]

4.1 Klinický obraz

Většina pacientů (až 80 %) je zcela asymptomatická, případně se u nich projevují močové obtíže, které se ale neliší od projevů LUTS či BPH, která je prakticky vždy také přítomna. Jedná se o nykturie, urgence nebo polakisurie. Zvětšení prostaty na podkladě nádoru může způsobit i potíže ve smyslu slabého proudu moči, nutnosti tlačení, přerušovanou mikci nebo pocit zbytkové moči v měchýři po vymočení. Hemospermie (krev ve spermatu) u starších pacientů může být projevem pokročilého nádoru prostaty, který prorůstá do semenných váčků, nejedná se však o častý příznak. Hematurie (krev v moči) může být příznakem prorůstání nádoru do hrdla močového měchýře. Pokročilý karcinom prostaty může způsobit také poruchu odtoku moči, které může vést až k obrazu akutní či chronické renální insuficience. Patologické fraktury či úporné bolesti zad mohou být příznaky metastatického postižení skeletu, do kterého karcinom prostaty metastazuje nejčastěji. Zborcené obratlové tělo pak může způsobit neurologickou symptomatologii při útlaku míchy. [11,12]

4.2 Histopatologická charakteristika

Ve většině případů zhoubné onemocnění prostaty vychází ze žlázek prostaty a histologicky se téměř ve 100 % jedná o adenokarcinom prostaty. [12]

Vzhledem k zaměření této práce, nebude kromě této kapitoly mezi histologickými typy rozlišováno, respektive se bude věnovat pouze adenokarcinomu prostaty.

4.2.1 Adenokarcinom prostaty

Pouhým okem je adenokarcinom jen velmi obtížně rozpoznatelný, v prostatě obvykle tvoří více drobných ložisek nažloutlé barvy tuší konzistence nejčastěji v periferní zóně prostaty, kde se vyskytuje přibližně 70 % všech zhoubných nádorů prostaty. Mikroskopické vyšetření je proto pro diagnózu zcela zásadní. Histologicky je adenokarcinom prostaty tvořen malými nebo středně velkými aciny s nepravidelnými konturami, jejichž výstelku tvoří pouze jedna vrstva buněk, typický je nález chybějící vrstvy bazálních buněk. Nádorové aciny často obsahují hlenové hmoty. Spolehlivou známkou je nález infiltrativního růstu, které narušuje původní laločnaté uspořádání prostaty, a nádorové invaze. Běžně je možné pozorovat šíření nádoru podíl nervů, u pokročilejších nálezů cévami či přes vazivové pouzdro prostaty. [14]

V histologickém popisu nádoru je pak důležité rozlišit stupeň jeho diferenciaci – tzv. grading. U adenokarcinomu prostaty se ustálilo používání Gleasonova gradingového systému (GS), který hodnotí uspořádání nádorových ložisek a vyjadřuje je pěti stupni – od dobře diferencovaného acinárního karcinomu až po disociovaný karcinom. Vzhledem k tomu, že asi polovina nádorů vykazuje dva různé stupně diferenciaci, jsou uváděny primární (převažující) i sekundární (méně zastoupená) struktura. [14]

4.2.2 Subtypy adenokarcinomu prostaty

Duktální adenokarcinom prostaty tvoří asi 0,5 % adenokarcinomů prostaty. Nádor vzniká ve velkých periuretrálních prostatických vývodech a roste ve tvaru mnohotných polypoidních útvarů, které mohou prominovat do lumen močové trubice. Hodnocen je jako GS 3 popř. GS 5 v případě nálezu nekrotizace. [14]

Dalším ze subtypů je mucinózní (hlenotvorný) adenokarcinom, který se chová stejně jako klasický adenokarcinom, bez rozdílu v délce dožití nebo schopnosti metastazovat. [15] V histologickém obraze více než 25 % objemu nádoru tvoří extracelulárně uložené

hlenové hmoty. V rámci GS je hodnocen stupněm 4 a tvoří asi 0,4 % adenokarcinomů prostaty. [14]

4.2.3 Malobuněčný karcinom prostaty

Je nejčastější z málo častých nádorů prostaty. Neovlivňuje hodnotu PSA, je tedy často diagnostikován na základě podezření při fyzikálním vyšetření prostaty. [12] Histologicky je identický s malobuněčným karcinomem plic. Až v 50 % případů se jedná o smíšený nádor prostaty s přítomností struktur klasického adenokarcinomu. Je spojen se špatnou prognózou, střední doba přežití je menší, než jeden rok. [15] Hodnocen je jako GS 5 a může produkovat adenokortikotropní hormon, serotonin a v některých případech se mohou rovinout paraneoplastické syndromy. [14]

4.2.4 Uroteliální karcinom

Primární uroteliální karcinom prostaty bez postižení močového měchýře odpovídá 1–4 % zhoubných nádorů prostaty, vykazují sklon k infiltraci hrdla močového měchýře a okolních měkkých tkání, více než polovina pacientů je tak zachycena již v pokročilém stádiu (T3–T4). U přibližně 20 % jsou již přítomny vzdálené metastázy do kostí, plic či jater. [15] V rámci statistiky je v ČR tento typ nádoru zaznamenáván jako ZN uretry [2]

4.2.5 Mesenchymální nádory prostaty

Sarkomy tvoří 0,1–0,2 % všech zhoubných nádorů prostaty. Rhabdomyosarkomy se vyskytují téměř výhradně v dětském věku, u dospělých pacientů nacházíme nejčastěji leiomyosarkom. [15]

4.2.6 Dlaždicobuněčný karcinom

Jedná se o vzácný nádor, který je asociovaný se špatnou prognózou. Vytváří osteolytické metastázy a neodpovídá na hormonální terapii. Častější je jejich vznik sekundární diferenciací při léčbě primárního adenokarcinomu nebo z jeho metastáz. [15]

4.3 Klasifikace

Cílem klasifikace nádorů je rozdělit pacienty do skupin, kde pacienti mají podobný rozsah a závažnost onemocnění a u kterých se dá očekávat podobný klinický průběh. Lékařům toto umožňuje s pacienty lépe diskutovat prognózu onemocnění a jejich možnosti. Statistikům a epidemiologům umožňuje jednodušší sledování trendů. Díky jednotné klasifikaci je možné porovnávat data získaná z různých pracovišť, lépe sestavovat design studií a v neposlední řadě pomáhá při tvorbě doporučených postupů.

Nejpoužívanější je **TNM klasifikace**, z anglického Tumour (tumor), Node (uzlina), Metastasis (metastáza) vytvořené Union for International Cancer Control (UICC, Unie pro mezinárodní kontrolu rakoviny). Pro klinickou diagnózu je před písmena TNM přidáno písmeno c (viz tab. č. 1, str. 21), patologická klasifikace se mírně liší, je založena na hodnocení definitivního preparátu po případné operaci a před písmena TNM je přidáno písmeno p. [16]

Příklad použití: V případě, že adenokarcinom prostaty u pacienta byl zjištěn na základě biopsie provedené při zvýšeném PSA v krvi, bez hmatného nálezu při vyšetření, byla doplněna další zobrazovací vyšetření bez průkazu postižení lymfatických uzlin a bez průkazu metastáz, bude nádor klasifikován jako cT1c, N0, M0. V případě že pacient podstoupí radikální prostatektomii s lymfadenektomií bude dále klasifikován na základě výsledku histologického vyšetření definitivního preparátu (v tomto případě prostaty, semenných váčků a odebraných regionálních lymfatických uzlin), např. pT2, pN0, M0 při nálezu adenokarcinomu omezeného pouze na prostatu a bez metastáz v lymfatických uzlinách.

Tab. č. 1 – TNM klinická klasifikace

T – Primární nádor (založeno na vyšetření per rectum)		
TX		nelze hodnotit
T0		bez známek primárního nádoru
T1		klinicky nezjistitelný nádor, který není hmatný
	T1a	nádor zjištěn náhodně histologicky v 5 % nebo méně resekované tkáně
	T1b	nádor zjištěn náhodně histologicky ve více než 5 % resekované tkáně
	T1c	nádor zjištěn při punkční biopsii prostaty
T2		nádor je hmatný a je omezený na prostatu
	T2a	postižení poloviny jednoho laloku nebo méně
	T2b	postižení více než poloviny jednoho laloku, ale ne obou
	T2c	postižení obou laloků
T3		hmatné šíření přes pouzdro prostaty
	T3a	extrakapsulární šíření
	T3b	postižení jednoho nebo obou semenných váčků
T4		fixace / postižení okolních struktur (svěrač, rektum, levátory, pánevní stěna)
N – Regionální mízní uzliny		
NX		nelze hodnotit
N0		regionální mízní uzliny bez postižení
N1		metastázy v regionálních mízních uzlinách
M – Vzdálené metastázy		
MX		nelze hodnotit
M0		bez průkazu vzdálených metastáz
M1		vzdálené metastázy
	M1a	postižený jiných než regionálních mízních uzlin
	M1b	postižení skeletu
	M1c	postižení jiných lokalizací

Zdroj: upraveno podle TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 2024 [16]

Na základě klasifikace TNM se poté také určuje stádium zhoubného onemocnění.

Tab. č.2 - Rozdělení do stadií dle TNM klasifikace

Stadium I	T1, T2a	N0	M0
Stadium II	T2b, T2c	N0	M0
Stadium III	T3, T4	N0	M0
Stadium IV	jakékoliv T	N1	M0
	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Zdroj: TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 2024 [16]

Dále se v praxi setkáváme také s rozdělením pacientů do gradingových skupin podle stupně diferenciacie nádoru zjištěného při biopsii na základě Gleasonova skóre podle **International Society of Urological Pathology (ISUP)**, Mezinárodní společnost urologické patologie)

Tab. č. 3 – Stanovení ISUP grade na základě Gleasonova skóre

Gleasonovo skóre	ISUP grade
2–6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 nebo 3+5 nebo 5+3)	4
9-10 (4+5 nebo 5+4 nebo 5+5)	5

Zdroj: EAU guidelines, 2024 [4]

V Evropské unii (EU) je také často využíváno dělení do rizikových skupin vytvořené Evropskou urologickou společností (EAU). Toto na základě p.r. vyšetření, hodnoty PSA a zhodnocení GS a ev. CT či scintigrafického vyšetření skeletu stanovuje míru rizika biochemické rekurence u pacientů s lokálním či lokálně pokročilým nádorem prostaty. Dělí pacienty do skupin s nízkým, středním a vysokým rizikem biochemické rekurence. [4]

4.4 Etiologie a rizikové faktory

Pro rozvoj karcinomu prostaty je nutná přítomnost testosteronu, proto se předpokládá, že se u prepubertálně kastrovaných mužů toto onemocnění nevyskytuje, respektive je extrémně raritní. [17]

Rizikových faktorů byla a je zkoumána celá řada. Vyšší věk, africký původ nebo rasa a rodinná anamnéza rakoviny prostaty jsou jedinými spolehlivě prokázanými rizikovými faktory pro onemocnění karcinomem prostaty. [3] V případě genetické zátěže či etnicity jsou k dispozici výsledky, které umožňují se lépe zacílit na konkrétní populaci v rámci časné diagnostiky. Při zkoumání dalších rizikových faktorů (zejména těch ovlivnitelných primární prevencí, životním stylem) však dosud nebyla publikována data, která by umožnila vydat konkrétní preventivní doporučení. Výsledky studií zaměřených na vliv prostředí, obezitu, konzumaci alkoholu atd. jsou nejednoznačné, často dokonce protichůdné. [5]

4.4.1 Pozitivní rodinná anamnéza, genetické mutace

Pozitivní rodinná anamnéza je asociovaná se zvýšenou incidencí karcinomu prostaty, což naznačuje, že existují určité genetické predispozice pro toto onemocnění. [18,19] Za dědičné onemocnění považujeme karcinom prostaty pouze u těch pacientů, u kterých se v rodině objevily více než tři případy, ve třech po sobě následujících generacích, nebo v případě, že více než dva muži onemocněli před 55. rokem věku. Dědičné onemocnění je asociovaná s dřívější diagnózou, další průběh onemocnění nebo agresivita nádoru se však nezdá být odlišná. [18,20]

Z genetických mutací byla nejčastěji prokázána souvislost s geny BRCA1/2, CHECK2 a ATM. [21]. Pacienti s těmito mutacemi mají vyšší riziko onemocnění a vyšší riziko metastatického postižení. [5]

4.4.2 Další rizikové faktory

Muži afrického původu vykazují výrazně vyšší míru úmrtnosti na rakovinu prostaty než muži jiných ras a etnik. Horší průběh onemocnění a diagnóza v závažnějším stádiu byly prokázány u mužů afrického původu v západním světě, což je pravděpodobně následkem kombinace biologických, ale i enviromentálních a sociálních faktorů a dostupnosti lékařské péče. [22]

V průběhu let byla zkoumána celá řada exogenních a enviromentálních faktorů jako je vliv obezity, diabetu, metabolického syndromu či dietních zvyklostí. Vliv diety a enviromentálních faktorů na incidenci karcinomu prostaty naznačuje americká studie, ve které byly zkoumány rozdíly v incidenci u čínských, japonských a filipínských přistěhovalců do Spojených států a jejich potomků. Bylo zjištěno, že Asiati, kteří do USA imigrovali mají asi poloviční riziko onemocnění ve srovnání s Asiaty, kteří se v USA narodili. [23]

Během let došlo k prokázání řady asociací s faktory životního stylu, na základě žádných z těchto výsledků však dosud nebylo možno vydat jakékoliv evidence-based preventivní doporučení. [4] Příkladem možno uvést vyšší výskyt rakoviny prostaty u pracovníků s nočními směnami. [24] S nižším rizikem rakoviny prostaty se zdá být asociována vyšší konzumace kávy, [25] vyšší frekvence ejakulace (více než 21krát za měsíc ve srovnání s 4–7krát za měsíc). [26] V roce 2017 byl nově publikovanou meta-analýzou vyvrácen negativní vliv provedené vasktomie. [27]

4.5 Diagnostika

Diagnóza karcinomu prostaty je u pacientů stanovena na základě histologického vyšetření, zpravidla z biopsie prostaty, ke které dochází na základě zvýšené hodnoty PSA. [4,11,12,14]

4.5.1 Fyzikální vyšetření

Vzhledem k anatomickému umístění prostaty je možné pohmatem zhodnotit její povrch při vyšetření per rectum (p.r., česky přes konečník). Nádor prostaty mění elastickou měkkou tkáň na kamenně tuhouno nebo mohou být hmatné tvrdé hrboly. Prostata fixovaná k okolním tkáním je známkou lokálně pokročilého nálezu. Vyšetření je součástí základního urologického vyšetření i vzhledem k tomu, že některé typy nádorů nezvyšují hodnotu PSA. Suspektní nález při p.r. je jednou z indikací k dalšímu došetření. Velkou nevýhodou tohoto vyšetření je, že malé nádory často nejsou hmatné a že některá onemocnění mohou nález karcinomu imitovat (např. uzly BPH, prostatolity). [11,12]

4.5.2 Markery karcinomu prostaty

Nejvýznamnějším markerem je bezesporu PSA, který v době svého objevu zcela změnil diagnostiku karcinomu prostaty. V současné době se v klinické praxi používají i odvozené parametry PSA. Probíhá i výzkum nových markerů, ať už krevních či močových, tyto však zatím nejsou využívány v běžné klinické praxi. Odvozené parametry PSA a nové markery našly své místo ve studiích zaměřených na zefektivnění screeningu karcinomu prostaty, jejich využití může snížit počet provedených biopsií a snížení záchytnosti klinicky nesignifikantních karcinomů.

PSA

Prostatický specifický antigen je proteolytický enzym produkovaný buňkami prostaty. Poprvé byl identifikován v roce 1969. Pro klinické účely se sérové hodnoty začaly používat počátkem 80. let. V séru cirkuluje ve volné či vázané formě, poměr těchto dvou forem lze využít při výpočtu některých odvozených parametrů. [14]

Jedná se o marker s vysokou senzitivitou, nicméně nízkou specifitou. Zvýšené hodnoty nalézáme především u infekcí, hodnota roste také s větší objemem prostaty. Některé studie (např. Catalon a spol.) se snažili upravit normální hodnoty PSA v závislosti na věku a etnické příslušnosti pacienta. [14] Evropská randomizovaná studie screeningu prostaty využívala referenční hodnotu 3 ng/ml. [28]

PSA denzita

PSA denzita (PSAD) je definována jako podíl celkové hodnoty PSA (ng/ml) a objemu prostaty (cm^3). Jedná se o jeden z odvozených parametrů PSA, jehož cílem bylo odlišit elevaci PSA způsobenou nádorovým onemocněním od elevace PSA na základě zvětšení objemu prostaty při BPH.[29] Je využívána jako doplňující parametr při indikaci biopsie prostaty, např. v rámci švédského programu organizovaného testování na odhalení karcinomu prostaty jsou využívány podle regionů jako doplněk k výsledku magnetické rezonance hodnoty $\text{PSAD} > 0,20 \text{ ng/ml/cm}^3$ případně $\text{PSAD} > 0,15 \text{ ng/ml/cm}^3$. [30]

PSA velocita

Je parametr, který kalkuluje změnu celkového PSA v časovém horizontu, vyžaduje tři vyšetření sérové hladiny v průběhu 1,5–2 let. Stanovení má největší význam u pacientů s normálním či postupně stoupajícím PSA nebo u pacientů s $\text{PSA} > 4 \text{ ng/ml}$ s negativním výsledkem biopsie. [14]

Index zdravé prostaty

Index zdravé prostaty (PHI, Prostate Health Index) je hojně využívaným markerem před indikací biopsie prostaty. Využívá k výpočtu celkovou hladinu PSA, hladinu volného PSA a hladinu proenzymové formy PSA. Predikuje agresivitu nádoru, respektive GS, jeho využití může snížit počet nadbytečných biopsií. [31]

4.5.3 Zobrazovací metody

Zobrazovací metody mají významnou roli v diagnostice i v monitorování průběhu nemoci. Klíčová jsou v rámci stanovení rozsahu nádorového postižení (TNM klasifikace), podle kterého se pak odvíjí možnosti léčby. Další zobrazovací metody pak nalézají své místo ve screeningu a při biopsii prostaty.

Transrektální ultrasonografie (TRUS) je vyšetření prostaty speciální ultrazvukovou sondou přes stěnu rektu (konečniku). Umožňuje popsat velikost prostaty a má nezastupitelnou roli při odběru bioptických vzorků. Vzhledem k nízké senzitivitě i specifitě a nízké pozitivní prediktivní hodnotě při odhalení ložisek karcinomu není vhodné jako vyšetření v rámci screeningu. [14]

Magnetická rezonance prostaty (MRI) je vyšetřením, které umožňuje popsat případnou přítomnost ložisek v prostatě (dělí je do několika skupin PI-RADS 1–5), popisuje ev. infiltraci semenných váčků, šíření nádoru mimo prostatu a popisuje stav pánevních uzlin. Biparametrická MRI (bpMRI) využívá běžného zobrazení bez podání kontrastní látky, při multiparametrické MRI (mpMRI) je pacientovi aplikována kontrastní látka, díky které je možné lépe popsat případná ložiska. V současné době je využívána ke zpřesnění indikace biopsie a v rámci screeningových programů např. v ČR nebo ve Švédsku. [4, 6, 30, 32]

Scintigrafie skeletu je radionuklidové vyšetření k průkazu patologických procesů v kostech již na metabolické úrovni. V rámci diagnostiky karcinomu prostaty se využívá ke zjištění přítomnosti metastáz. Metastázy do kostí jsou druhou nejčastější lokalizací metastáz a v době diagnózy jsou přítomny u téměř 5 % pacientů. [14]

Výpočetní tomografie (CT) břicha a pánve je radiologické vyšetření, které se používá v rámci stagingu k pátrání po patologicky zvětšených lymfatických uzlinách. [14]

PSMA-PET/CT je novou metodou využívající radionuklid vázaný na prostatický specifický membránový antigen (PSMA) a pozitronovou emisní tomografii (PET) v kombinaci s CT. Vyznačuje se schopností zachytit i drobná ložiska metastáz karcinomu prostaty ať už v uzlinách, v orgánech či ve skeletu. Lze využít v rámci stagingu u high-risk pacientů místo CT břicha a pánve, případně při podezření na recidivu po radikální léčbě. [4, 33]

4.5.4 Biopsie prostaty

Odběr vzorků tkáně prostaty pro histologické vyšetření pomocí bioptické jehly nazýváme biopsií prostaty. Histologické potvrzení diagnózy je nutné před jakýmkoliv zahájením terapie. Slouží také k odlišení od jiných možných stavů, které mohly způsobit zvýšení PSA nebo suspektní nález p.r. (což jsou nejčastější indikace tohoto vyšetření). [14]

Vzorky se odebírají pod ultrazvukovou kontrolou transperineálně (přes kůži hráze) nebo transrektálně. V ČR je využíván převážně transrektální přístup. Nejčastěji se pak setkáváme se systematickou „random“ biopsií, kdy je zpravidla 8–12 vzorků odebráno

z předem stanovených míst s pomocí TRUS. Další častou metodou je pak cílená biopsie podezřelých ložisek z předchozí MRI. Cílenou biopsii můžeme provést pomocí kognitivní fúze (umístění ložiska je v mysli bioptujícího lékaře přeneseno do sonografického obrazu a biopsie jsou směřovány do těchto míst) nebo softwarové fúze (obraz je softwarově vkreslen přímo do sonografického zobrazení při biopsii). [11, 34]

4.6 Léčba

Vzhledem ke složitosti problematiky terapie karcinomu prostaty a zaměření mé diplomové práce, budou v této kapitole pouze okomentovány nejčastější postupy a metody využívané v rámci léčby.

Mezi konzervativní postupy řadíme sledování – Watchful waiting a Active surveillance. Radikální léčby u nemetastatického onemocnění můžeme dosáhnout chirurgicky nebo radioterapií. V případě metastatického postižení je využíváno další onkologické medikamentózní terapie. [4, 11, 12, 14]

4.6.1 Watchful waiting (pozorné vyčkávání)

Jednou z metod sledování je tzv. Watchful waiting (pozorné vyčkávání). Tento způsob je možné zvolit u starších pacientů s četnými komorbiditami a předpokládanou krátkou dobou dožití. Cílem je omezit negativní dopad terapie karcinomu prostaty na pacienty, kteří s největší pravděpodobností z ev. léčby nebudou benefitovat. Tito pacienti s největší pravděpodobností zemřou s karcinomem, který však nebude příčinou jejich úmrtí. Spočívá v individuálním sledování pacienta pomocí PSA a ev. p.r. vyšetření, při rychlé progresi nebo při zjištění metastáz je pak zahájena hormonální léčba s paliativním cílem. [4, 11, 14]

4.6.2 Active surveillance (aktivní sledování)

Je druhou z metod sledování diagnostikovaného karcinomu prostaty. Využívá se u mladých pacientů, u kterých je předpokládána dlouhá doba dožití. Cílem je oddálit radikální terapii klinicky dosud nesignifikantního nádoru a minimalizovat tak dopad vedlejších účinků či komplikací radikální terapie (erektilní dysfunkce, inkontinence atd.) ale bez negativního vlivu na dobu dožití. Podmínkou je nutnost důkladného informování pacienta a přítomnost pouze nízké-rizikového nádoru. Pacient je poté sledován dle předem stanoveného algoritmu zahrnujícího pravidelné odběry PSA, p.r., MRI i opakovaných biopsií prostaty. Při progresi nálezu je pak zahájena radikální terapie s kurativním záměrem. [4, 11, 14]

4.6.3 Radikální prostatektomie

Je metoda léčby, která spočívá v chirurgickém odstranění prostaty a semenných váčků s následnou anastomózou (sešitím) hrdla močového měchýře a zbývající části močové trubice. Součástí výkonu může být i odebrání pánevních lymfatických uzlin (pánevní bilaterální lymfadenektomie). V současné době se nejčastěji provádí s využitím robotických systémů, lze ale provést i laparoskopicky či otevřenou metodou. Prostata, semenné váčky, ev. i odebrané lymfatické uzliny, jsou poté odeslány k histopatologickému vyšetření a dle tohoto výsledku se upraví plán dalšího pokračování terapie – sledování urologem či předání do péče onkologa k ev. adjuvantní terapii. Nejčastějšími pooperačními následky této operace je inkontinence moči a erektilní dysfunkce. [4, 11, 14]

4.6.4 Radioterapeutické metody

Zevní radikální radioterapie prostaty spočívá v sérii každodenního ozařování oblasti prostaty podle individuálně nastaveného plánu na základě výsledků biopsie, zobrazovacích metod a klinického vyšetření. Ozařovanou oblast lze rozšířit i na semenné váčky nebo pánevní lymfatické uzliny. Celý cyklus trvá 6–9 týdnů. V některých případech je kombinována s hormonální terapií. [14, 35]

V rámci radioterapeutických možností se můžeme setkat také s pojmy adjuvantní radioterapie (časné ozáření oblasti po radikální prostatektomii např. při pozitivním okraji či pT3 nález) nebo salvage radioterapie (ozáření oblasti po radikální prostatektomii při známkách biochemické recidivy, tj. zvýšení hodnoty PSA z původně nulových hodnot). Radioterapeuticky lze také ošetřit ojedinělé kostní metastázy. [14, 35]

Brachyterapie (neboli vnitřní ozařování) je alternativou výše zmíněné zevní radioterapie. Spočívá v zavedení radioaktivního zářiče přímo do prostaty. [14, 35]

Následky po radioterapii prostaty jsou poruchy erekce, časné močení, časté nucení na stolici, méně často krev v moči a stolici. [35]

4.6.5 Onkologická farmakoterapie

S pokračujícím výzkumem léčiv je nyní k dispozici již široká řada různých preparátů a možností, jak ovlivnit růst a vývoj karcinomu prostaty. Obecně lze tyto preparáty rozdělit do několika kategorií: hormonální blokáda (androgendeprivační terapie), nové hormonální preparáty (ARTA – látky zaměřené na androgenní receptor) a cytotoxickou léčbu. [12]

Androgendeprivační terapie (testosteron snižující) je první volbou u pacientů s metastatickým onemocněním nebo v rámci adjuvance při radioterapii. Využívána je také při nálezů metastáz v lymfatických uzlinách při radikální prostatektomii. Dochází k farmakologickému omezení tvorby testosteronu (alternativně lze místo podávání farmak dosáhnout snížení hladiny testosteronu odstraněním varlat – bilaterální orchiektomií). [4, 12]

Nové hormonální léčiva jsou účinnějšími inhibitory syntézy testosteronu a účinnějšími blokátory androgenního receptoru. Jsou podávány u vybraných metastatických pacientů. [12]

Cytotoxická léčba má také své místo v terapii metastatického karcinomu prostaty. Nejlepší efekt je pozorován u pacientů s viscerálními metastázemi a pacienty s bolestmi z kostních metastáz. [4, 12])

5 EPIDEMIOLOGIE

5.1 Situace ve světě

Epidemiologii zhoubných onemocnění ve světě zkoumá Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC). Jedná se o mezivládní agenturu, která je součástí Světové zdravotnické organizace (WHO). Jejím úkolem je provádět a koordinovat výzkum příčin vzniku rakoviny a shromažďování dat o sledování výskytu rakoviny ve světě, která dále zpracovává. Epidemiologická data jsou dostupná na webové databáze GLOBSCAN, zpracovaná data jsou součástí přehledu World Cancer Report, který IARC s WHO pravidelně vydává.

Onkologická onemocnění jsou celosvětově druhou nejčastější příčinou úmrtí, v roce 2018 na ni podle odhadů zemřelo 9,6 milionu lidí. Onkologická zátěž v populaci celosvětově roste – ale ne rovnoměrně, největší dopady a nejrychlejší nárůst se v nadcházejících desetiletích předpokládá v zemích s nízkými a středními příjmy. Již nyní existují významné nerovnosti s velkými rozdíly v incidenci, přežití a úmrtnosti mezi jednotlivými populacemi. Mnoha případům rakoviny lze předcházet, a i když prevence není možná (jako např. právě u karcinomu prostaty), může být velmi účinná časná diagnostika, která může zachraňovat životy. [3]

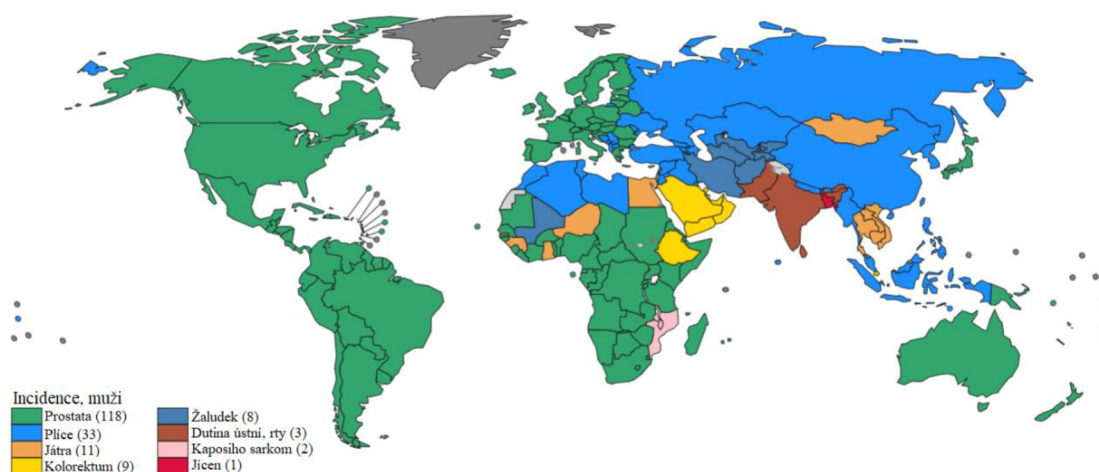
Zhoubný nádor (ZN) prostaty patří dlouhodobě mezi často se vyskytující nádory s výraznými rozdíly v jeho incidenci a mortalitě mezi jednotlivými regiony. V roce 2022 byl karcinom prostaty celosvětově druhým nejčastějším nádorovým onemocněním mužů. Podle odhadů bylo toto onemocnění nově diagnostikováno u 1,5 milionu mužů a zemřelo na něj 397 tisíc mužů, mezi onkologickými příčinami úmrtí byl karcinom prostaty pátým nejčastějším. [36]

5.1.1 Incidence

Jak již bylo uvedeno výše, tak karcinom prostaty byl v roce 2022 podle odhadů IARC s 1,5miliony nově diagnostikovaných mužů nádorem s druhou nejvyšší incidencí.

Přibližně ve dvou třetinách států je pak na prvním místě v incidenci zhoubných nádorů mužů. Na níže uvedeném grafu jsou zelenou barvou vyznačeny země, kde byl v roce 2022 karcinom prostaty nejčastějším nově diagnostikovaným nádorem mužů. (viz graf č.1)

Graf č.1 - Zhoubné onemocnění s nejvyšší incidencí v jednotlivých zemích v roce 2022



Zdroj: Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, 2024 [36]

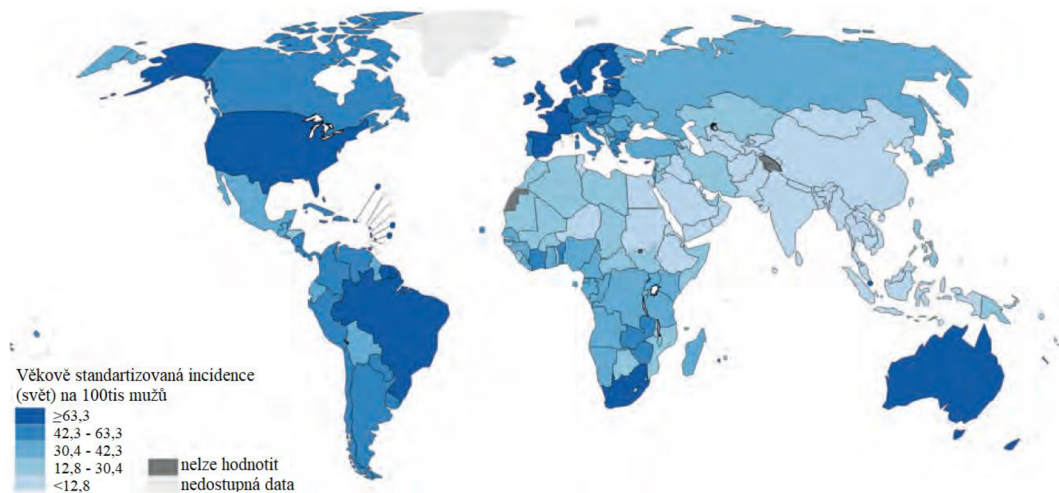
Nejvyšší incidence za rok 2022 byla hlášena v severní Evropě, Austrálii a Novém Zélandu, Karibiku, Severní Americe a západní Evropě. [36] Příčinou může být jednak vyšší výskyt onemocnění jako takového, svou měrou přispívá k vyšší incidenci pravděpodobně i dostupnější lékařská péče a s tím spojené častější určení diagnózy.

Nejnižší incidence je hlášena v Asii [36], ke které pravděpodobně silně přispívají biologické vlivy (genetické a rasové predispozice) i faktory životního stylu.

Situace v Africe je problematicky hodnotitelná vzhledem k nedostupnosti lékařské péče včetně preventivního vyšetřování a špatně fungujícímu hlášení do onkologických registrů. Není tedy jisté, zda zdánlivě nízký výskyt rakoviny prostaty v Africe, který odhaduje Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC) a další organizace, je přesný. Systematické průzkumy prevalence ZN prostaty v Africe naznačují, že výskyt je stejně vysoký nebo dokonce ještě vyšší než u afroamerické populace v USA, která patří mezi populace s nejvyšší incidencí rakoviny prostaty na světě. Autoptické studie zaměřené na míru latentního karcinomu prostaty zjistily nejvyšší výskyt u mužů afrického původu, nižší u mužů evropského původu a nejnižší u mužů asijského původu.

Je tedy pravděpodobné, že výskyt karcinomu prostaty v Africe (zejména v subsaharské Africe) může být podstatně vyšší, než se v současnosti uvádí. [3]

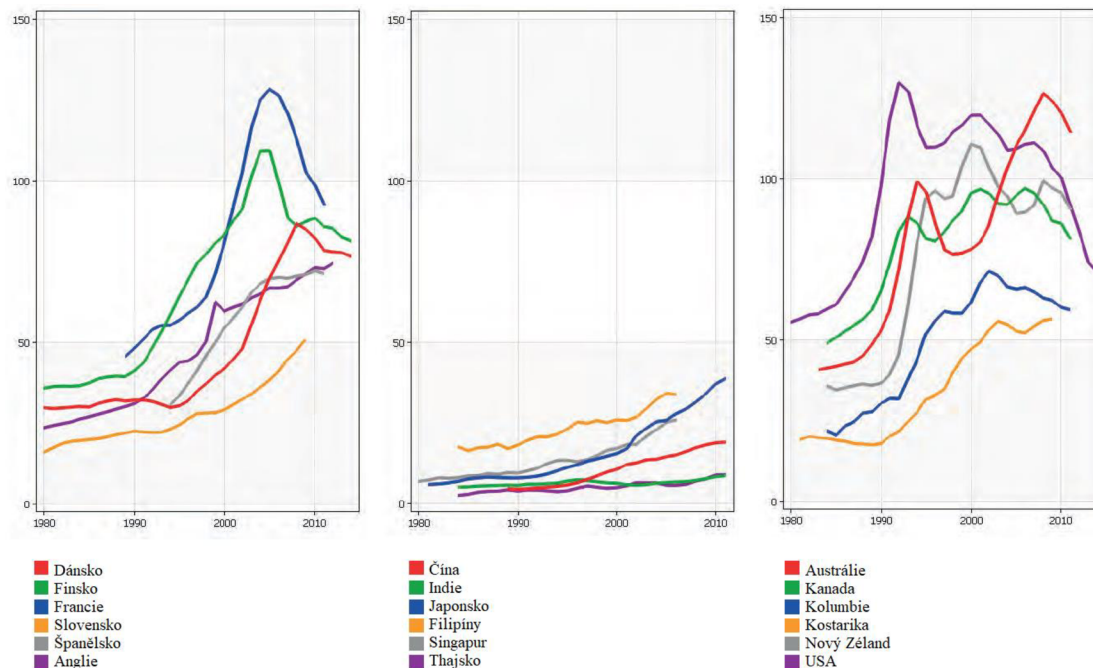
Graf č.2 - Globální rozložení odhadované věkově standardizované (světové) incidence na 100 000 osoboroků pro karcinom prostaty v roce 2018



Zdroj: World cancer report. 2020 [3]

V rámci trendů incidence můžeme pozorovat její ovlivnění zlepšením diagnostiky a zavedením metod zaměřených na časný záchyt. Zavedení hodnocení hladiny PSA do praxe dramaticky zvýšilo incidenci koncem 80. a v 90. letech 20. století v Severní Americe, Austrálii, na Novém Zélandu a v některých částech Střední a Jižní Ameriky. Podobné trendy byly pozorovány i v jiných zemích (např. v Evropě), ale došlo k nim přibližně o 10 let později z důvodu pozdějšího rozšíření a dostupnosti vyšetření hodnoty PSA. Vrcholu incidence karcinomu prostaty dosáhlo mnoho zemí přibližně 5 let po plošném zavedení screeningu pomocí PSA. V Asii vedlo zavedení tohoto testu pouze k mírnému nárustu incidence vzhledem k nízkému výskytu tohoto zhoubného onemocnění v této populaci (viz graf č. 3). [3]

Graf č. 3 - Věkově standardizované (světové) míry incidence na 100 000 osoboroků podle kalendářních let ve vybraných zemích pro rakovinu prostaty, přibližně v letech 1978-2012

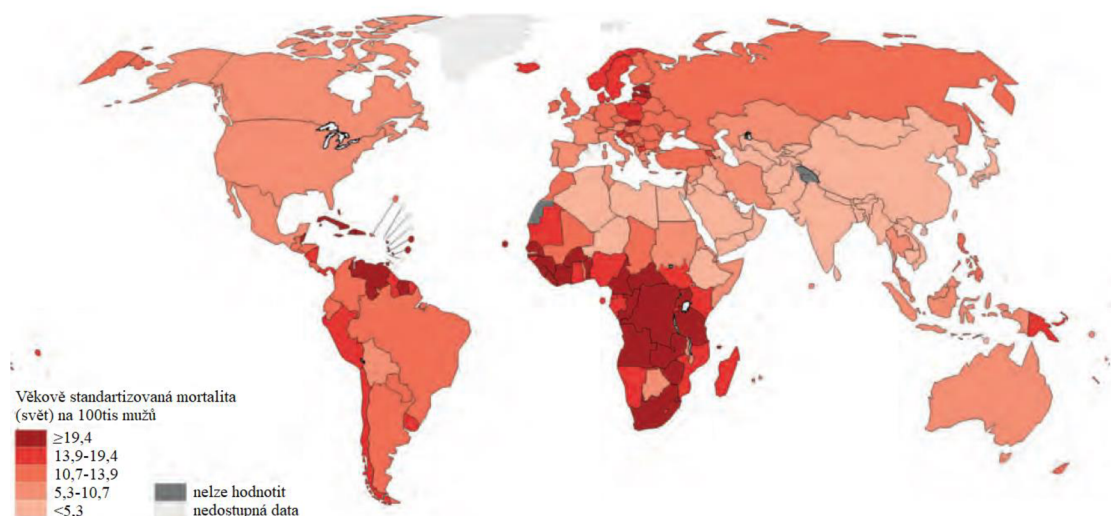


Zdroj: World cancer report. 2020 [3]

5.1.2 Mortalita

Nejvyšší mortalita na karcinom prostaty je popisována v Africe a Karibiku, nižší mortalita je ve v Evropě a Americe. Nejnižší je popisována v Asii. [36] Tyto globální rozdíly reflektují rozdíly v přístupu k diagnostice a léčbě i základní biologické a etnické rozdíly. Například regiony se zvýšenou mírou časné detekce nádoru spolu s pokročilými možnostmi léčby (např. USA) mají tendenci vykazovat nižší míru úmrtnosti ve srovnání s regiony s omezenou dostupností a možnostmi lékařské péče doprovázenou diagnózou v pokročilých stádiích onemocnění (např. Afrika). Určitý vliv mají i genetické predispozice, respektive rasová příslušnost, které mohou být spojeny s vyšší mírou agresivity nádoru, což pravděpodobně přispívá k výšce mortality v Africe.

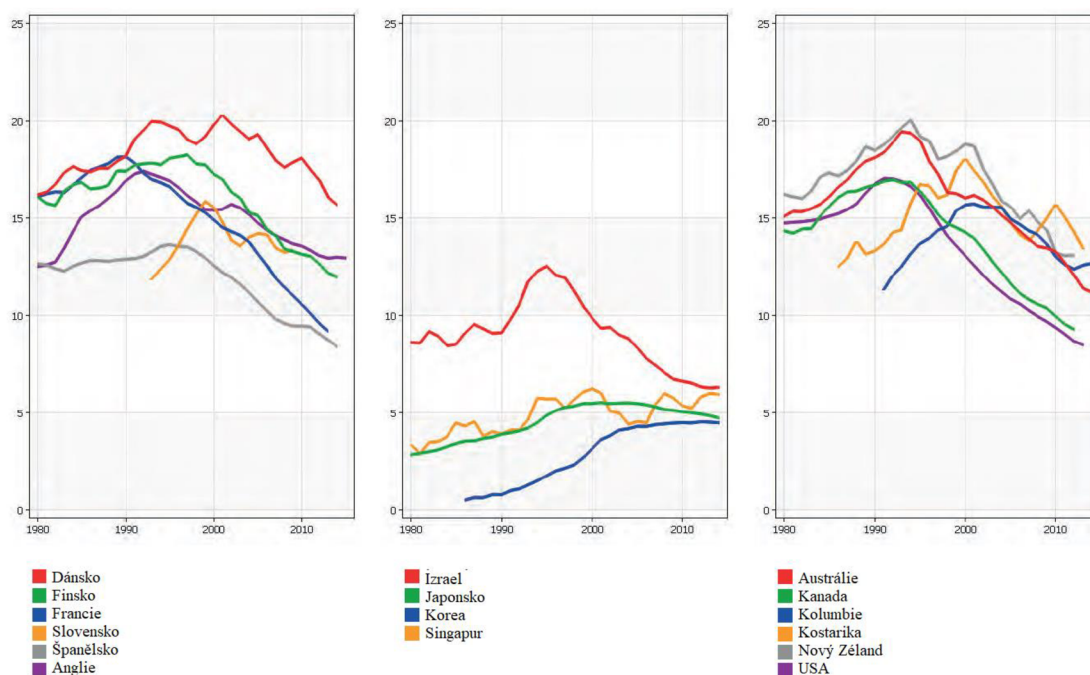
Graf č. 4 - Globální rozložení odhadované věkově standardizované (světové) mortality na 100 000 osoboroků pro karcinom prostaty v roce 2018



Zdroj: World cancer report. 2020 [3]

Dlouhodobý trend mortality ve světě byl ovlivněn rozšířením vyšetření hodnoty PSA a významnými pokroky v léčbě a její dostupností. Díky novým chirurgickým, radioterapeutickým i chemoterapeutickým režimům úmrtnost na karcinom prostaty v posledních 20 letech ve většině regionů pomalu klesá. K tomuto poklesu přispěly i různé formy screeningu založeného na vyšetření PSA, jeho plošné zavedení je ale kontroverzní a je příčinou debat odborných společností (více v kapitole zaměřené na screening).

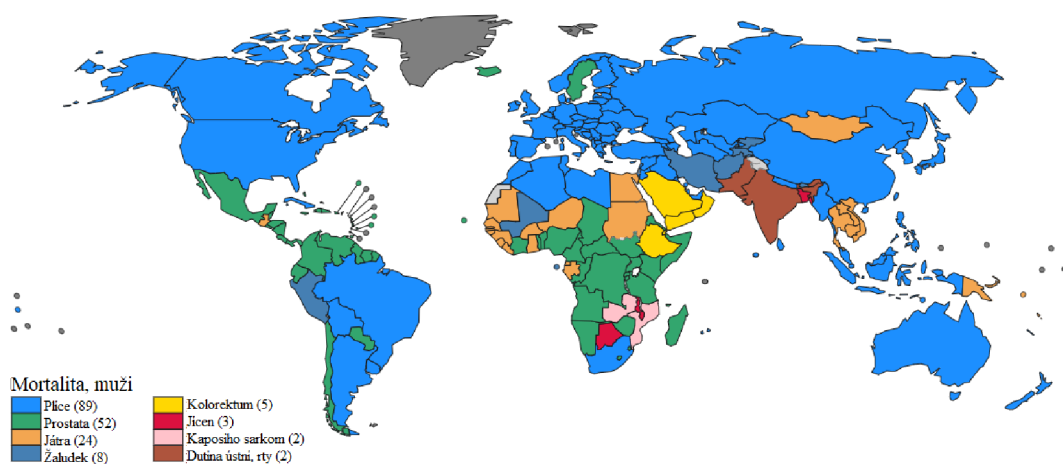
Graf č. 5 - Věkově standardizované (světové) míry mortality na 100 000 osoboroků podle kalendářních let ve vybraných zemích pro rakovinu prostaty, přibližně v letech 1978-2012



Zdroj: World cancer report. 2020 [3]

Na následujícím grafu (viz graf č. 6) pak můžeme vidět, že ZN prostaty je v mnoha zemích stále nejčastější příčinou úmrtí z onkologických příčin. Jedná se z velké části o země subsaharské Afriky a střední Ameriky. [36]

Graf č.6 - Zhoubné onemocnění s nejvyšší incidencí v jednotlivých zemích v roce 2022



Zdroj: Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, 2024 [36]

5.2 Situace v ČR

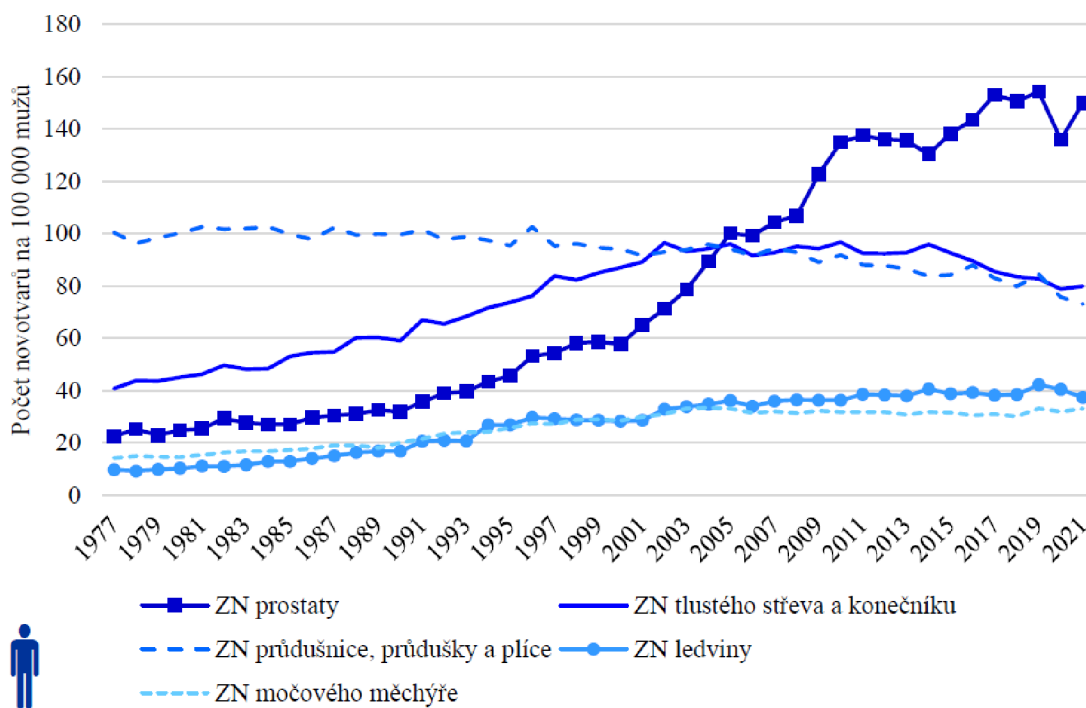
Onkologická onemocnění jsou v ČR druhou nejčastější příčinou úmrtí po kardiovaskulárních onemocněních. [38] Jsou povinně hlášena a ČR se díky tomu řadí mezi světovou špičku v evidenci a hlášení nádorových onemocnění. Povinnost je stanovena legislativně – zákonem č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování ve znění pozdějších předpisů a vyhláškou č. 373/2016 Sb., o předávání údajů do Národního zdravotnického informačního systému, včetně příloh.

Hlášení jsou podávána do **Národního onkologického registru (NOR)**, který je provozován od roku 1976, svou činností navazuje na zavedené sledování novotvarů z 50. let 20. století. Jedná se o celoplošný populační registr záznamů jednotlivých novotvarů a je v současné době provozován Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Účelem je registrace onkologických onemocnění, periodické sledování jejich dalšího vývoje, verifikace a ochrana těchto dat a jejich průběžné zpracování. Data NOR jsou poskytována k epidemiologickému a zdravotnickému výzkumu, slouží k podpoře včasné diagnostiky, ke sledování trendů, analýze přežití a k tvorbě a zhodnocení preventivních programů a pro odhad nákladů na zabezpečení zdravotní péče o onkologicky nemocné.[37]

Incidence zhoubných novotvarů v ČR dlouhodobě setrvale roste, v posledních letech lze pak pozorovat zpomalení růstu. V roce 2021 bylo v ČR nově diagnostikováno 82 395 onemocnění, tedy 784,7 na 100 000 osob. Incidence zhoubných onemocnění je dlouhodobě lehce vyšší v populaci mužů než v populaci žen. Při mezinárodním srovnání stojí ČR v incidenci ZN v Evropě na 16.–17. místě. Mortalita na zhoubné vykazuje v relativních ukazatelích stabilizaci, resp. mírný pokles, který je od roku 2003 stále více zřetelný. ZN jsou dlouhodobě druhou nejčastější příčinou úmrtí v ČR po kardiovaskulárních chorobách. Při mezinárodním srovnání úmrtnosti na zhoubné novotvary obsazuje Česká republika v Evropě 22. místo. Důsledkem rostoucí incidence a stabilizované mortality je pak logicky růst prevalence. [1]

Jedním z nejčastějších ZN v ČR je pak karcinom prostaty. Pokud ze statistiky vyloučíme nemelanomové nádory kůže (C44), což je vzhledem k jeho rozšíření a charakteru běžné, tak je karcinom prostaty od roku 2005 nejčastěji diagnostikovaným zhoubným nádorem mužů. [1]

Graf č. 7 - Vývoj hrubé incidence vybraných onkologických diagnóz u mužů v ČR

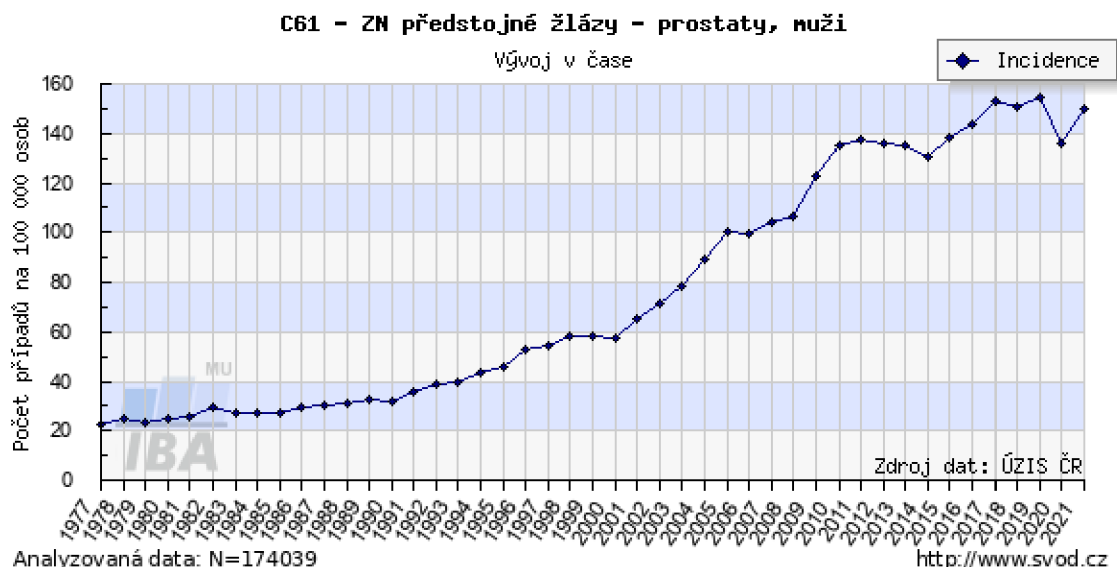


Zdroj: Novotvary 2019-2021, 2023 [1]

5.2.1 Incidence

Incidence v dlouhodobém trendu výrazně narůstá. Rapidní zvýšení incidence můžeme pozorovat od začátku 90. let minulého století, v prvním desetiletí 21. století nárůst ještě akceleroval. Standardizovaná míra incidence ZN prostaty byla v roce 2010 přibližně 3krát vyšší oproti standardizované míře incidence v roce 1990. [39] Tento prudký vzestup lze vysvětlit nejpravděpodobněji zavedením vyšetřování PSA do klinické praxe právě v tomto období. Samozřejmě se na růstu incidence podílí také zvýšení průměrného věku, respektive naděje dožití při narození. Věk je významným rizikovým faktorem zhoubného bujení a karcinom prostaty je typický pro starší muže. Dalším možným vlivem může být zlepšení kvality poskytované lékařské péče, díky kterému se více osob dožívá vyššího věku a zároveň zlepšení diagnostiky. [40] V posledních letech se již incidence stabilizuje. V rámci dat z posledních let můžeme pozorovat pokles incidence v roce 2020, resp. částečně i v roce 2021, což ale velmi pravděpodobně souvisí s průběhem pandemie onemocnění COVID-19 a protiepidemickými opatřeními vedoucími k omezení diagnostiky. [1]

Graf č. 8 - Vývoj hrubé incidence ZN prostaty v ČR



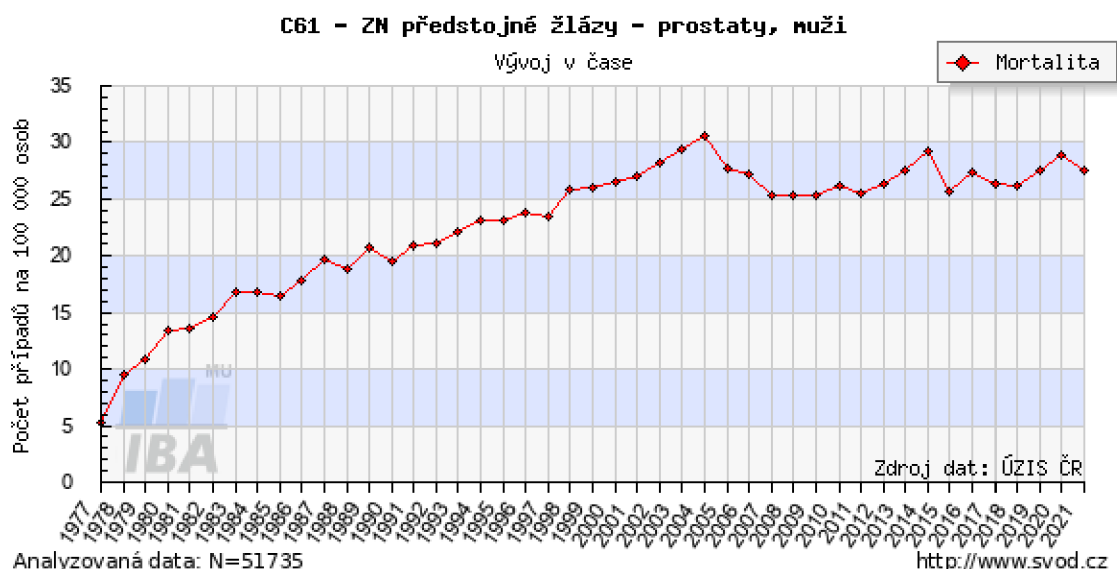
Zdroj: Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice, dostupné online z: www.svod.cz [41]

V roce 2021 byl zhoubný novotvar (ZN) prostaty v ČR opět nejčastěji diagnostikovaným novotvarem. Tvořil 13,3 % všech nově diagnostikovaných ZN s vyloučením nemelanomových nádorů kůže (C44), resp. 24,9 % všech nově diagnostikovaných ZN u mužů opět s vyloučením C44. Celkem se jednalo o 7 751 případů, incidence tedy byla 149,8 na 100 000 mužů, což bylo o 8,2 % více v porovnání s rokem 2020. Při mezinárodním srovnání incidence je v rámci Evropy ČR na 8. místě. [1]

5.2.2 Mortalita

I přes dlouhodobě narůstající incidenci zůstává trend mortality v dlouhodobém časovém trendu stabilní. Mezi onkologickými diagnózami byl v roce 2021 5. nejčastější příčinou úmrtí (5,3 % všech úmrtí na ZN s vynecháním C44. Pokud toto vztáhneme pouze na populaci mužů tak se jednalo o 3. nejčastější příčinu (9,7 % všech ZN bez C44) mezi onkologickými diagnózami. V souvislosti s nádorem prostaty zemřelo v roce 2021 1 427 mužů, tedy 27,6 úmrtí na 100 000 mužů, což znamená pokles o 6,4 ve srovnání s rokem 2020. Při mezinárodním srovnání úmrtnosti v Evropě obsazuje Česká republika 25. příčku. [1]

Graf č. 9 - Vývoj hrubé mortality ZN prostaty v ČR



Zdroj: Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice, dostupné online z: www.svod.cz [41]

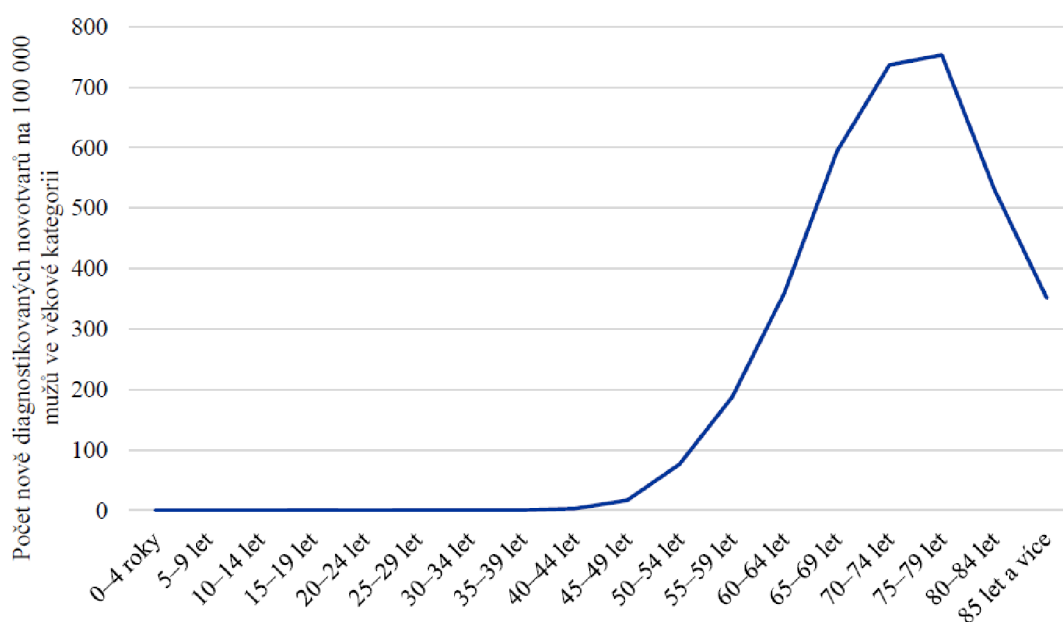
5.2.3 Prevalence

Vzhledem k dlouhodobému výraznému nárůstu incidence a stabilní mortalitě dochází také setrvalému zvyšování prevalence. K 31. 12. 2021 žilo v ČR 74 733 mužů se ZN prostaty, tj. 1 444,4 případů na 100 000 mužů. Ve srovnání s předchozím rokem tak vzrostl počet žijících mužů s touto diagnózou o 3,8 %. [1]

5.2.4 Věkové složení

Charakteristická je převaha mužů ve věku 60–79 let. V letech 2017–2021 byl střední věk nově diagnostikovaných 69 let, 50 % nemocných bylo ve věku 64–74 let. Podle zastoupení věkových skupin u nově diagnostikovaných v České republice bylo nejvíce pacientů ve věku 65–74 let. Nejvyšší věkově specifická incidence byla ve věku nad 60 let. [1]

Graf č. 10 - Věkově specifická incidence ZN prostaty v ČR, období 2017–2021



Zdroj: Novotvary 2019-2021, 2023 [1]

5.2.5 Klinická stádia v době diagnózy, doba přežití

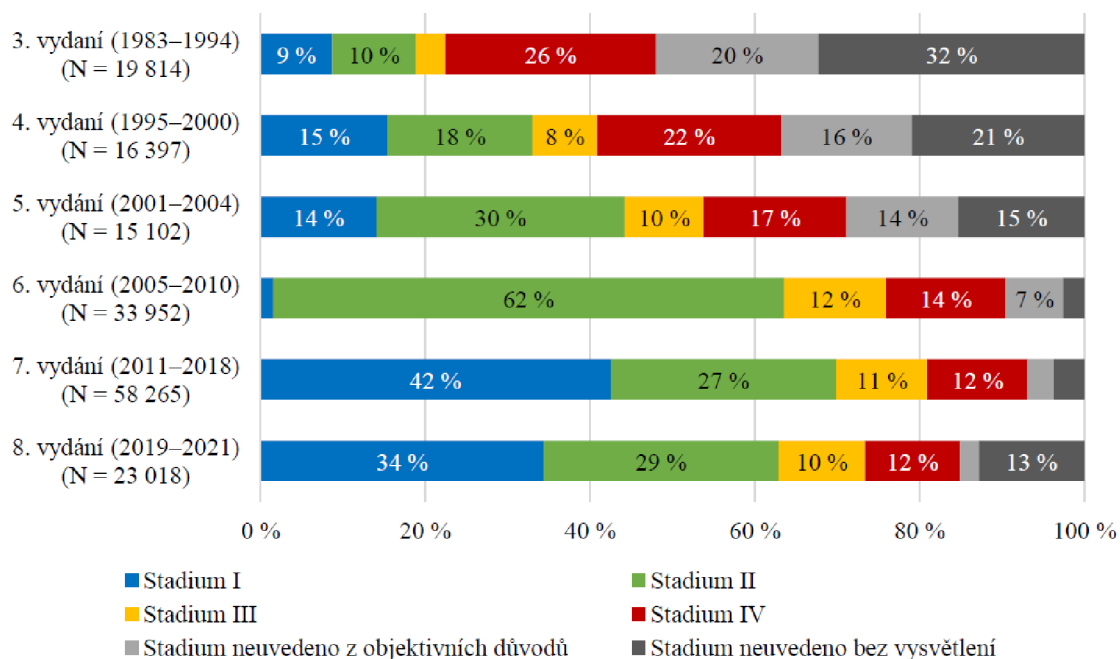
Častější vyšetřování PSA vede i k odhalení častých stádií karcinomu, klinicky němých, která by se bez tohoto vyšetření ještě nezjistila, ve vyšším věku je mnoho dalších příčin morbidity, které mohou být potenciální příčinou smrti dříve než se klinicky karcinom prostaty manifestuje. Zastoupení klinických stádií v době diagnózy můžeme vidět na grafu č. 11. Extrémně málo diagnostikovaných v prvním klinickém stádiu mezi lety 2005 a 2010 je dán změnou kritérií jednotlivých stádií v 6. vydání TNM klasifikace. Z důvodu měnících se parametrů zařazení do stádií I. a II. jsou občas tato slučována do jedné skupiny.

Mezi lety 2017–2021 bylo 65 % pacientů se ZN prostaty nově diagnostikováno v časných stádiích onemocnění (klinické stadium I a II). Prognóza takto časně diagnostikovaných nemocných je velmi dobrá. U pacientů diagnostikovaných v I. a II. stádiu bylo mezi lety 2005–2009 pozorováno 5leté přežití téměř 100 %, v období 2010–2014 i v recentním období pak již dosahuje hodnoty celých 100 %. [1]

V klinickém stádiu III a IV bylo v letech 2017–2021 nově diagnostikováno 22 %. Díky novým možnostem léčby došlo v průběhu let ke zlepšení přežití o více než 10 %. U

pacientů diagnostikovaných ve III stádiu v období 2010–2014 i v recentních obdobích je pozorováno 5leté přežití vyšší 95 %. Ke zlepšení 5letého přežití došlo i u skupiny pacientů, kteří byli diagnostikováni ve IV. klinickém stádiu onemocnění, tam v posledním hodnoceném období (2015–2019) dosahovala hodnoty okolo 50 %.[1]

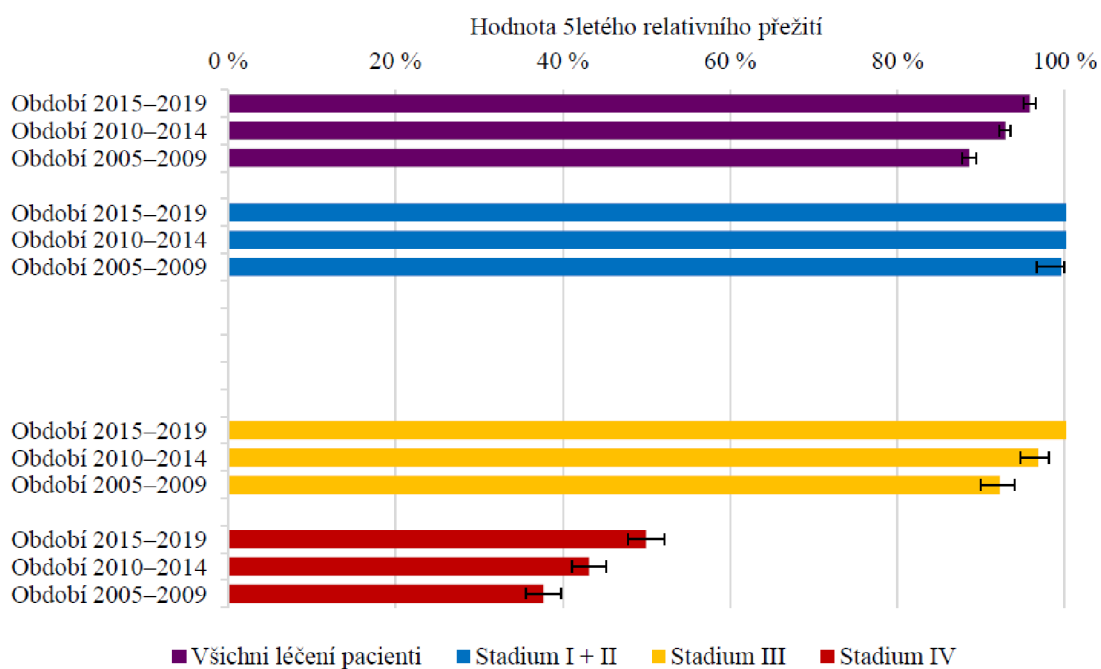
Graf č. 11 - Zastoupení klinických stádií podle TNM klasifikace, období 1983–2021



Zdroj: Novotvary 2019-2021, 2023 [1]

Pokud bychom se zaměřili na všechny léčené pacienty bez ohledu na klinické stádium v době diagnózy, tak 5leté přežití v recentním období 2015–2019 dosahuje hodnoty 95,8 %. Oproti staršímu období 2005–2009 došlo tedy k nárůstu o více jak 7 %. [1]

Graf č. 12 - Hodnoty 5letého relativního přežití (doplněné 95% intervaly spolehlivosti) léčených pacientů s C61 dle období a klinického stadia onemocnění (sloučena stadia I + II)



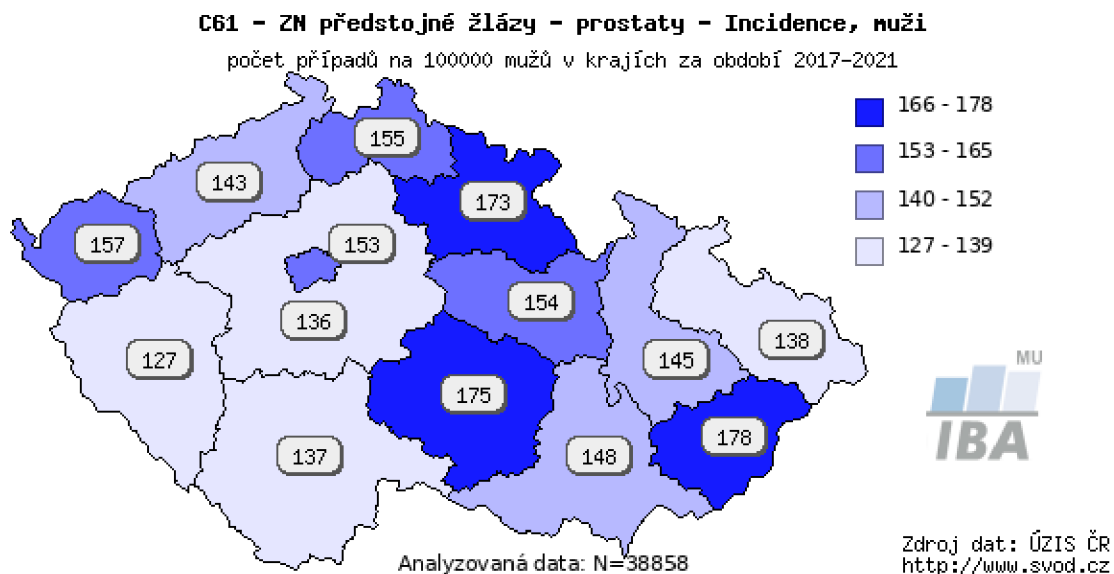
Zdroj: Novotvary 2019-2021, 2023 [1]

V posledních letech můžeme pozorovat také zvýšení počtu případů, kdy karcinom prostaty byl diagnostikován jako následný primární novotvar. V roce 2021 bylo jako následný primární novotvar v ČR nově diagnostikováno celkem 1 374 případů, tj. 26,6 na 100 000 mužů, což bylo o 7,2 % více ve srovnání s předchozím rokem. V období 2012–2021 tvořily následné primární novotvary 16,7 % všech nově diagnostikovaných ZN prostaty v populaci mužů. [1]

5.2.6 Rozdíly mezi kraji

Výskyt ZN prostaty je v regionálním srovnání rozdílný, nejnižší hrubá incidence v období 2017–2021 byla zaznamenána v Plzeňském kraji, naopak nejvyšší ve Zlínském kraji. [1]

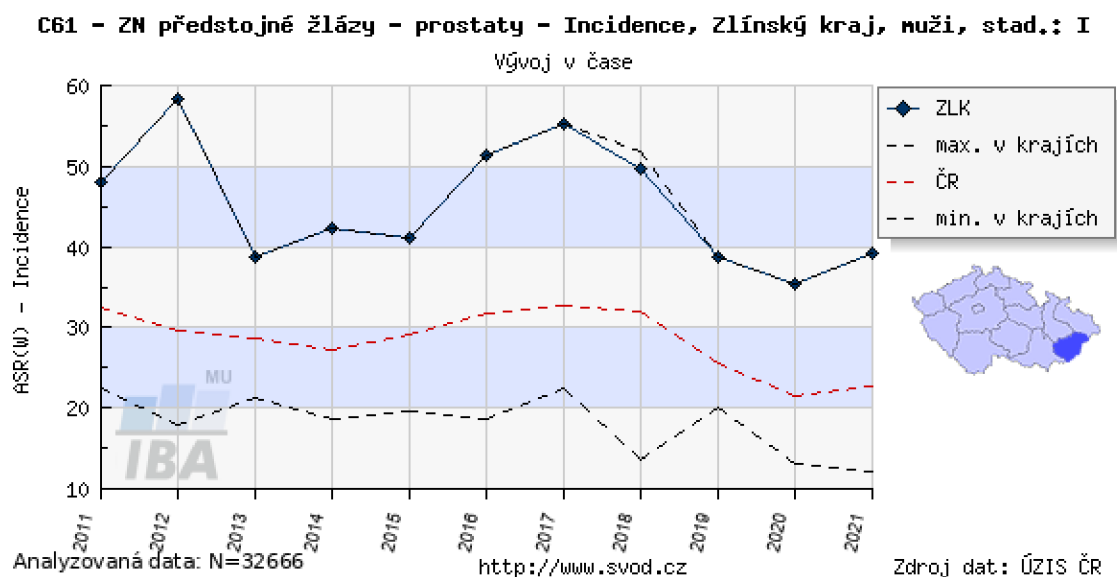
Graf č. 13 – Hrubá incidence ZN prostaty v jednotlivých krajích ČR v období 2017-2021



Zdroj: Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice, dostupné online z: www.svod.cz [41]

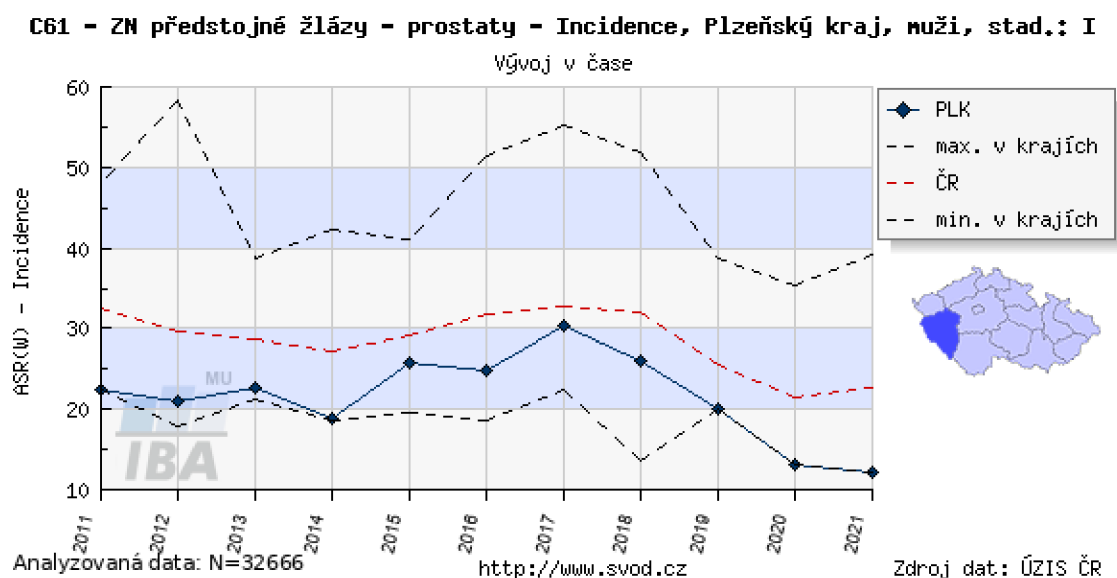
Jedním z možných vysvětlení tohoto rozdílu může být častější testování hodnot PSA a pravidelná preventivní urologická péče v krajích s vyšší incidencí, např. v již zmiňovaném Zlínském kraji bylo podle dat ÚZIS asi 74 % onemocnění v období 2017-2021 zachyceno již v I. nebo II. stádiu, v posledních 10 letech je Zlínský kraj v mezikrajovém srovnání jedním z lídrů záchytu v časných stádiích. Plzeňský kraj, který vykazuje nejmenší incidenci se se záchytem onemocnění v klinickém stádiu I pohybuje pod průměrem ČR.

Graf č. 14 – Vývoj incidence ZN prostaty diagnostikovaném v I. klinickém stádiu ve Zlínském kraji v období 2011–2021



Zdroj: Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice, dostupné online z: www.svod.cz [41]

Graf č. 15 – Vývoj incidence ZN prostaty diagnostikovaném v I. klinickém stádiu ve Plzeňském kraji v období 2011–2021



Zdroj: Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice, dostupné online z: www.svod.cz [41]

6 SCREENING KARCINOMU PROSTATY

Jak již bylo uvedeno výše neexistují dosud žádné dostatečné důkazy, které by umožnili tvorbu doporučení v rámci primární prevence. [4] Vzhledem k tomu, že karcinom prostaty je jedním z nejčastějších zhoubných onemocnění, stává se důležitou sekundární prevence. Myšlenka screeningu karcinomu prostaty se objevila brzy po uvedení PSA do běžné klinické praxe. Od té doby je screening prostaty tématem dlouhých diskusí mezi urology. Zavedení je však v mnoha ohledech problematické, všeobecně se ale dá říct, že odborné společnosti se již spíše přiklání k tomu, že screening by měl probíhat. Jeho konkrétní podoba je v současné době předmětem mnoha studií a pilotních projektů. Základem pro ně je Evropská randomizovaná studie screeningu karcinomu prostaty (ERSPC), která prokázala relativní snížení rizika o 20 % v případě specifické mortality a o 30 % v případě metastatického postižení v době diagnózy. Studie ale byla zatížena nezanedbatelným množstvím biopsií bez záchytu karcinomu a zároveň vyšším počtem diagnostikovaných klinicky nesignifikantních karcinomů. [42]

Podpora časného záchytu karcinomu prostaty se v posledních letech stala také jedním ze zájmů Evropské unie (EU). V návaznosti na akční plán Evropa poráží rakovinu (Europe's beating Cancer) z roku 2018 a doporučení Evropské Rady věnovat se průzkumu možností screeningu karcinomu prostaty z roku 2022 byla o rok později vytvořena iniciativa PRAISE-U (angl. Prostate cancer Awareness and Initiative for Screening in the European Union, Osvěta o rakovině prostaty a iniciativa pro screening v Evropské unii), která zkoumá možnosti zavedení plošného screeningu prostaty v EU. Časový přehled vývoje v EU je zaznamenán pro větší přehlednost v následujícím diagramu.[43]

1980 - Období bez využití odběru PSA	<ul style="list-style-type: none"> • 1 ze 2-3 pacientů s karcinomem prostaty umírá v souvislosti s tímto onemocněním
1984 - Zavedení testování PSA	<ul style="list-style-type: none"> •Rapidní nárůst incidence
1993 - Zahájení prvních screenignových studií	<ul style="list-style-type: none"> •Evropa - ERSPC (The European Randomized study of Screening for Prostate Cancer, 182 000 mužů) •USA - PLCO (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial, 76 000 mužů) •zaměřeny na specifickou mortalitu
2009 - Kontroverze na základě publikovaných výsledků	<ul style="list-style-type: none"> •ERSPC - relativní snížení rizika o 20% v případě specifické mortality a o 30% v případě metastatického postižení v době diagnózy •PLCO - bez efektu
2016 - Objasnění na základě dalších výsledků	<ul style="list-style-type: none"> •ERSPC i PLCO poskytují srovnatelné výsledky dokazující snížení specifické mortality o 30%
2017 - Doporučení EAU	<ul style="list-style-type: none"> •Doporučení provést před biopsií prostaty mpMRI
2018 - Akční plán EU	<ul style="list-style-type: none"> •Evropa poráží rakovinu (Europe's beating Cancer)
2021 - Doporučení EAU	<ul style="list-style-type: none"> •Doporučení využít riziko-adaptované strategie časného záchytu karcinomu prostaty u dobře informovaných mužů
2022 - Evropská Rada doporučuje průzkum možností screeningu	
2023 - Zahájení projektu PRAISE-U	

Upraveno podle: PRAISE-U Consortium, 2024 [43]

6.1 Evropská randomizovaná studie screeningu karcinomu prostaty

Evropská randomizovaná studie screeningu karcinomu prostaty (ERSPC, The European Randomized study of Screening for Prostate Cancer) byla, jak již z názvu vyplývá, multicentrická populační randomizovaná studie zaměřená na screening karcinomu prostaty. Byla zahájena v roce 1993 v Belgii a Nizozemsku, v následujících letech pak byly zapojeny i Finsko, Francie, Itálie, Španělsko, Švédsko a Švýcarsko. [42]

6.1.1 Cíl a algoritmus studie

Hlavním cílem studie bylo zjistit vliv pravidelného screeningu pomocí PSA na úmrtnost na karcinom prostaty. Sekundárním cílem bylo zjistit, jak rozdíly v účasti na screeningu a četnosti PSA testování (jednorázový test vs pravidelné testování) ovlivňují specifickou mortalitu.

Protokoly studie se mezi jednotlivými centry mírně odlišovaly. Povinnými kritérii pro zařazení bylo využití **PSA jako primárního screeningového testu a při zvýšených hodnotách provedení systematické biopsie prostaty**, věk 55–69 let při zahájení screeningu, opakované zvaní ke screeningu a pravidelné poskytování zjištěných údajů. Věk pro ukončení screeningu se pohyboval mezi 67 a 78 lety. Většina center používala čtyřletý interval testování PSA, ale Švédsko a Francie používaly dvouletý interval a Belgie sedmiletý interval. Pro základní věkovou skupinu byly použity minimálně dvě a maximálně osm pozvánek a doba trvání screeningu (doba od první do poslední pozvánky) se pohybovala mezi 4 roky (nejstarší muži ve Finsku) a 16 lety (Nizozemsko a Švédsko). Data získaná ve Francii byla pro nesplnění povinných kritérií exkludována ze závěrečného zpracování. [5]

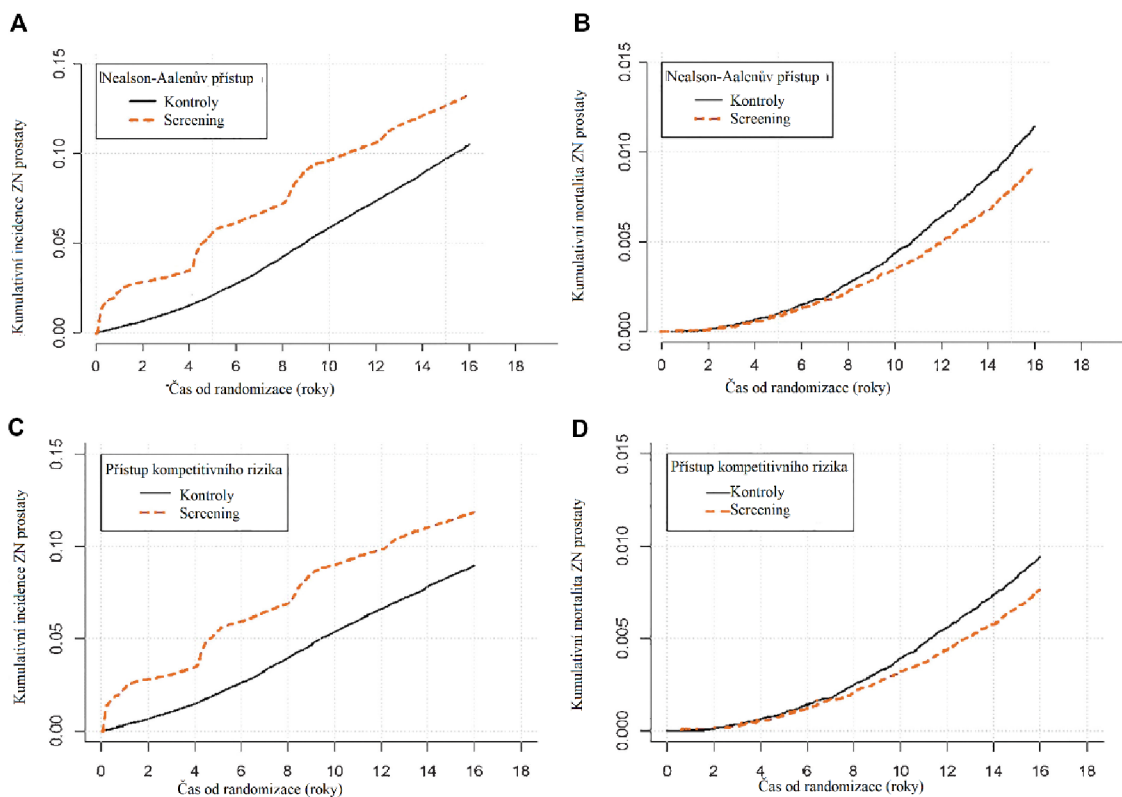
Od roku 1996 většina center používala cut-off hodnotu positivity screeningového testu hladinu $PSA \geq 3,0$ ng/ml. Mužům s pozitivním screeningovým testem bylo doporučeno dovyšetření zahrnující p.r. vyšetření, TRUS a systematickou biopsii prostaty (zpočátku byla využívána biopsie sextantová, později však došlo ke změně na systematický odběr 10–12 vzorků)

6.1.2 Výsledky

Závěrečně jsou hodnocena data 72 890 mužů v intervenční skupině a 89 351 v kontrolní skupině. Muži randomizovaní do intervenční – screeningové větve byli vyšetřeni v průměru 1,94krát (2,3krát u účastníků pravidelného screeningu) a z těchto účastníků bylo 28 % alespoň jednou screeningově pozitivních. Medián sledování (od randomizace po dobu 16 let nebo do 31. prosince 2014 nebo data úmrtí) byl 15,5 roku. [5]

Zhodnocení po 16 letech ukazuje, že s delší dobou sledování dochází k neustále výraznějšímu absolutnímu snížení mortality (části B a D grafu č. 16), zatímco relativní snížení rizika zůstává stále 20 %. Snižuje se i rozdíl mezi incidencí v obou skupinách, přesto po 16 letech je incidence ve screeningové větvi 1,4krát vyšší (části A a C grafu č. 16). Snížení specifické mortality u osob, které se zúčastnily jednoho kola screeningu, činilo 25 %. U mužů, kteří se zúčastnili alespoň dvou screeningových kol, došlo ke snížení o 48 % při předpokladu, že se neprojevil vliv jednorázového screeningu. [5]

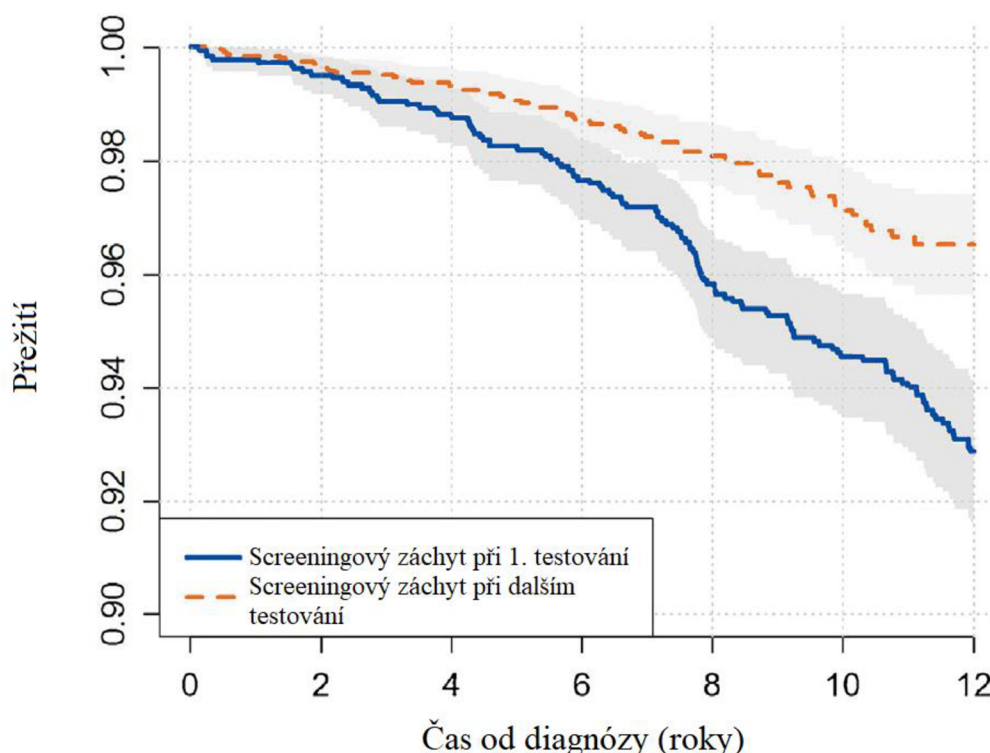
Graf č. 16 - Incidence karcinomu prostaty a a mortalita specifická pro karcinom prostaty odhadnuté podle Nelson-Aalenova přístupu a podle přístupu kompetitivního rizika



Zdroj: upraveno podle A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer, 2019 [5]

Přežití specifické pro karcinom prostaty u případů zjištěných během prvního kola screeningu bylo významně horší a častěji u nich došlo k rozvoji metastáz ve srovnání s případy diagnostikovanými v následujících kolech screeningu. Toto naznačuje, že mnoho případů diagnostikovaných během prvního kola bylo odhaleno příliš pozdě a screening tak nedokázal zabránit progresi onemocnění. Zdá se, že snížení úmrtnosti na karcinom prostaty souvisí s délkou trvání screeningu, přičemž se předpokládá, že jednorázový screeningový test má malý nebo žádný vliv na úmrtnost na karcinom prostaty vzhledem k převažujícímu počtu pokročilých stádií, u nichž je nepravděpodobné, že by léčba přinesla významné výhody. Pro dosažení podstatného a měřitelného snížení úmrtnosti je tedy nutné provádět screening opakovaně a po delší dobu. [5]

Graf. č. 17 - Přežití specifické pro karcinom prostaty u osob zachycených během 1. kola screeningu a u osob zachycených během opakovaného screeningu



Zdroj: upraveno podle A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer, 2019 [5]

Počet mužů, kteří museli být pozváni k účasti na screeningu, aby se zabránilo úmrtí na karcinom prostaty u jednoho z nich (NNI z anglického Number Needed to Invite) byl po 16letém sledování 570, což je výrazně méně ve srovnání s 1947 po 9letém a 742 po

13letém sledování, což zdůrazňuje dlouhodobý dopad screeningu. Počet mužů, kteří musí být diagnostikováni pro odvrácení jednoho úmrtí na karcinom prostaty (NND, z ang. Number Needed to Diagnose) klesl ze 48 po 9 letech na 18 po 16 letech sledování. S prodloužením sledování bude NND pravděpodobně nadále klesat. Ačkoli je obtížné srovnávat screeningové programy, po 16 letech bylo NND ve švédském centru pouhých 7 a byla tedy srovnatelná s NND u screeningu karcinomu prsu. [5]

Pro odhalení zhruba 5 000 případů rakoviny bylo provedeno více než 20 000 biopsií, což odpovídá pozitivní prediktivní hodnotě 24 % a ukazuje na nízkou specifčnost PSA jako samostatného screeningového testu. Je tedy vhodný další vývoj a používání specifčtějších testů, například již výše zmíněný Index zdraví prostaty (PHI) nebo kalkulátory rizika, případně zahrnout do diagnostiky méně invazivní metody např. magnetickou rezonanci. [5]

K posouzení dlouhodobých rizik a přínosů screeningu karcinomu prostaty je vzhledem k jeho povaze nutné prodloužené sledování. Navzdory mediánu sledování 15,5 roku od randomizace je medián sledování od stanovení diagnózy 8,8 roku ve screeningovém rameni a 5,4 roku v kontrolním rameni, což je neustále relativně krátká doba vzhledem k přirozenému dlouhému průběhu onemocnění i vzhledem k tomu, že mnoho screeningem zjištěných karcinomů má nízké nebo střední riziko a dlouhý přirozený průběh. Dlouhodobý dopad screeningové studie je tedy dále sledován. [5]

6.1.3 Shrnutí

ERSPC jasně prokázal, že screening snižuje mortalitu na karcinom prostaty a že jednorázový screening není dostačující. Data rovněž ukazují omezení rozvoje metastatického postižení pacientů díky časnějšímu zachytu. Zahájení screeningu v pozdějším věku má pro pacienta nízký benefit při vysoké zátěži pacienta (invazivní diagnostika, komplikace a následky léčby), proto zde vyvstává otázka horní věkové hranice pro ukončení pravidelného screeningu. Kombinace využití pouhého PSA jako indikačního kritéria k systematické biopsii prostaty se ukázalo ne zcela optimálním. Indikace z pouhého zvýšení PSA bez dalších mezikroků vedla k tomu, že u 3 ze 4 pacientů byla biopsie prostaty, tedy invazivní vyšetření, provedena „zbytečně“. Využití systematické biopsie pak přispělo k tomu, že ve screeningové větvi byl velký počet

naddiagnostikovaných mužů (zbytečná diagnóza, anglicky také overdiagnosis). Overdiagnosis je obzvláště u rakoviny prostaty významným problémem, kterému je nutné se vyhnout a metoda aktivního sledování nepředstavuje v tomto ohledu řešení problému. Do budoucna je tedy nutné upravit screeningové programy a zahrnout využití dalších (neinvazivních) metod, nabízí se využití kalkulátorů rizik, MRI nebo krevních či močových markerů. V Evropě pravděpodobně nejčastěji používaný kalkulátor rizika je vytvořen na základě dat z této studie.

II. PRAKTICKÁ ČÁST

7 AKTUÁLNÍ PROGRAMY ČASNÉHO ZÁCHYTU V EVROPĚ

Hlavním problémem screeningu karcinomu prostaty je dlouhý průběh onemocnění při současném postižení starší populace. Hlavním bodem diskuse je, jak co nejvíce omezit zachycení klinicky nesignifikantních karcinomů, tedy těch, u kterých by během života pacienta nedošlo k rozvoji klinických příznaků onemocnění karcinomem prostaty. U těchto pacientů by aktivní řešení (ať už operační nebo radioterapeutické) mohlo přinést více škody než užitku a vzhledem k následkům těchto metod léčby, které pacienty postihují, by mohlo dojít ke zhoršení kvality života. Dalším aspektem pak je zcela jistě i nákladnost dané léčby. Zároveň si musíme uvědomit, že režim aktivního sledování také není řešením problému. Pacient se znalostí toho, že v jeho těle probíhá rakovinné bujení je tímto faktem psychicky zatížen. Samotný režim aktivního sledování zahrnuje kromě pravidelných odběrů krve a magnetické rezonance také pravidelné biopsie prostaty, což opět přináší zvýšené riziko a zátěž pro pacienta a také náklady pro veřejné zdravotnictví. Problematická je také indikace k biopsii prostaty již v rámci primární diagnostiky. Snahou screeningových programů je mimo jiné i omezení „zbytečných“ biopsií, vzhledem k jejich invazivitě.

Jedním z cílů této diplomové práce je zjistit, jak probíhá zavádění programů časného zachytu v Evropě, jejich pozorování a zjištění jejich odlišností a shod. Populační screening, nebo spíše lépe řečeno program testování za účelem časného zachytu karcinomu prostaty aktuálně v Evropské unii probíhají ve třech zemích – Litvě, Švédsku a ČR. Nejdéle probíhá populační screening v Litvě. Tam byl zahájen již v roce 2006 a jeho zavedení vedlo v Litvě k rekordnímu zvýšení incidence [44], v průběhu let byl jeho algoritmus částečně upravován. [45] Druhou zemí je Švédsko, kde byla určitá forma populačního testování zahájena v roce 2020 ve dvou jeho nejpočetnějších regionech, v roce 2022 pak rozšířeno o třetí region. Tyto tři regiony odpovídají přibližně polovině obyvatelstva. [46] Třetí zemí s organizovaným populačním programem je pak Česko, kde byl v lednu 2024 zahájen celorepublikový program časného zachytu karcinomu prostaty. [6]

V následující části práce budou představeny vybrané probíhající evropské screeningové programy a studie zaměřené na screeningové algoritmy karcinomu prostaty a následně jejich srovnání.

7.1 Projekt PRAISE-U

Aktuálním, právě probíhajícím „nástupcem“ ERSPC je Prostate cancer Awareness and Initiative for Screening in the European Union (PRAISE-U, česky Osvěta o rakovině prostaty a iniciativa pro screening v Evropské unii). PRAISE-U je projekt spolufinancovaný Evropskou unií, který je součástí programu EU4Health 2021–2027, byl zahájen 1. dubna 2023 a podílí se na něm 25 institucí ve 12 zemích. Cílem je vytvořit nákladově efektivní algoritmus včasné detekce pro screening karcinomu prostaty v EU s cílem snížit morbiditu a mortalitu na rakovinu prostaty a zároveň zabránit nadměrné diagnostice a léčbě. [47]

Cílem PRAISE-U je posoudit proveditelnost a účinnost pilotních programů, sjednotit protokoly a pokyny pro screening karcinomu prostaty v členských státech a umožnit sběr a distribuci relevantních dat. [47]

Tyto pilotní programy by měly zvát muže v riziku onemocnění k účasti ve screeningu s využitím testování hladiny PSA jako prvního kroku i v rámci dalšího sledování, v rámci screeningu využívají kalkulátory rizika a MRI před indikací biopsie prostaty, aby programy byly programy na riziku založené a individuálně přizpůsobené. Muži, u kterých bude diagnostikován nízké rizikový karcinom prostaty by měli být odrazováni od radikální léčby, preferovány by měly být protokoly active surveillance. [47]

Podrobnější posouzení funkčnosti, proveditelnosti a dlouhodobé životaschopnosti programů bude prováděno u pěti pilotních programů ve Španělsku, Polsku, Irsku a Litvě.

Dalšími spolupracujícími zeměmi, které budou zahrnuty v rámci analýzy jsou např. Švédsko se svým již probíhajícím programem nebo Estonsko se studií proveditelnosti zahrnující 12 tis. pozvaných pacientů k účasti na screeningu v Talinnu a Tartu, která bude letos zahájena [48]. ČR je v rámci některých částí projektu zapojena také. [49]

7.1.1 Polsko

Polský pilotní projekt se zaměřuje na zkoumání potřeb zavedení screeningového programu tam, kde není vybudovaná dostatečná infrastruktura pro jeho provádění. [47]

Pilotní program probíhá v Dolnoslezském vojvodství a je realizován Dolnoslezským centrem pro onkologii, pulmonologii a hematologii (polsky Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii). Toto centrum bude podle předpokladů největším v rámci pilotních projektů a předpokládá vyšetření asi 3,5 tisíce mužů. V první fázi má toto centrum za úkol vytvořit infrastrukturu potřebnou pro screeningový program. Druhá etapa, plánovaná na duben/květen 2024, má za úkol provést nábor mužů ve věku 50–69 let, kteří budou zváni dopisem s pozvánkou k vyšetření hladiny PSA a s dotazníkem zaměřeným na anamnestické údaje k vyhodnocení individualizovaného rizika. Třetí fáze pak zahrnuje shrnutí výsledků, analýzu údajů a vyhodnocení účinnosti algoritmu. [50]

Výzva k zapojení do screeningu a informované rozhodnutí <ul style="list-style-type: none">• pozvánka dopisem na základě populačního registru
Odběr PSA <ul style="list-style-type: none">• screeningové centrum
Stratifikace rizika po PSA testování <ul style="list-style-type: none">• ERSPC kalkulátor rizika + suprapubický ultrazvuk
Magnetická rezonance (MRI) <ul style="list-style-type: none">• biparametrická MRI síly 1,5T
Stratifikace rizika po provedení MR <ul style="list-style-type: none">• MRI-ERSPC kalkulátor rizika
Biopsie prostaty <ul style="list-style-type: none">• softwarová fúzní biopsie (TRUS/MRI)• transrektální, cílená + systematická• prováděná urologem

Zdroj: vlastní zpracování

7.1.2 Irsko

Irský pilotní projekt se zaměřuje na zefektivnění oportunního testování. [47]

Irský projekt je realizován Health Service Executive (írská národní zdravotní služba) a University College Dublin. Předpokládá se oslovení 500 mužů v Dublinu a jeho okolí. Muži ve věku 50–70 let budou náhodně vytipováni a budou pozváni do pilotního projektu. Souhlas se zapojením do projektu a se sběrem údajů udělí na internetových stránkách projektu. Ve spolupráci s poskytovatelem testů bude pacientovi zaslána sada pro domácí testování PSA. Odběr krve provádí sám pacient vpichem do prstu a vzorek zašle poštou zpět do laboratoře. To znamená, že ordinace praktických lékařů již nebudou zatěžovány krevními testy a odesláním pacientů, tak jako tomu bylo v současnosti při oportunním testování. Je také předpoklad, že takto bude otestována větší část pacientů bez dalších komorbidit, kteří své praktické lékaře navštěvují méně a kteří by z tohoto screeningu mohli více benefitovat. Muži s vysokými hodnotami PSA budou automaticky vyšetřeni na Rapid Access Prostate Clinics (kliniky rychlého přístupu zaměřené na prostatu), což jsou speciální kliniky zřízené ve spolupráci s Národním programem boje proti rakovině ve specializovaných onkologických centrech. Tam bude provedeno vyšetření magnetickou rezonancí, případná biopsie a léčba, bude-li to nutné. [51]

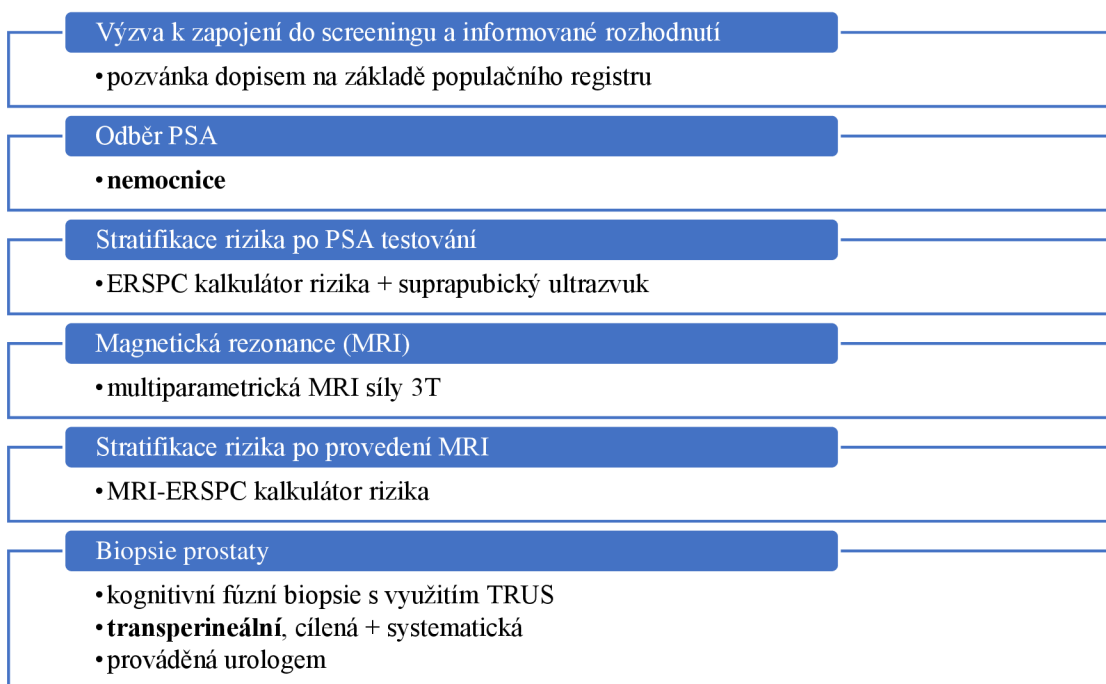
Výzva k zapojení do screeningu a informované rozhodnutí <ul style="list-style-type: none">•dopis na základě populačního registru, internetový portál screeningového programu
Odběr PSA <ul style="list-style-type: none">•speciální samoodběrový kit pro domácí použití
Stratifikace rizika po PSA testování <ul style="list-style-type: none">•ERSPC kalkulátor rizika
Magnetická rezonance (MRI) <ul style="list-style-type: none">•multiparametrická MRI síly 3T
Stratifikace rizika po provedení MRI <ul style="list-style-type: none">•MRI-ERSPC kalkulátor rizika
Biopsie prostaty <ul style="list-style-type: none">•kognitivní fúzní biopsie s využitím TRUS•transrektální, cílená + systematická•prováděná radiologem

Zdroj: vlastní zpracování

7.1.3 Španělsko (region Galicie)

Galicijský pilotní program se zaměřuje na proveditelnost přístupu založeného na riziku, včetně psychosociálních dopadů. [47]

V Galicii je program realizován Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia (Odbor zdravotnictví galicijské regionální vlády). Ve zdravotnické oblasti Ferrol začne Generální ředitelství veřejného zdraví Regionálního ministerstva zdravotnictví od dubna 2024 rozesílat pozvánky k účasti ve screeningovém programu. Odbor předpokládá oslovení 10 až 12 tisíc mužů ve věku 50–70 let. Odběr PSA bude probíhat přímo v nemocnicích. Muži, u kterých bude zachycena vyšší hladina PSA budou dále diagnostikováni a léčeni v rámci urologických oddělení. Po úvodní stratifikaci bude doplněna multiparametrická MRI prostaty. Dále bude podle algoritmu doplněna transperineální biopsie prostaty. Cílem je popsat populaci, u které byla zachycena rakovina prostaty a zjistit tak, na koho by se měl zaměřit další screening. [52,53]

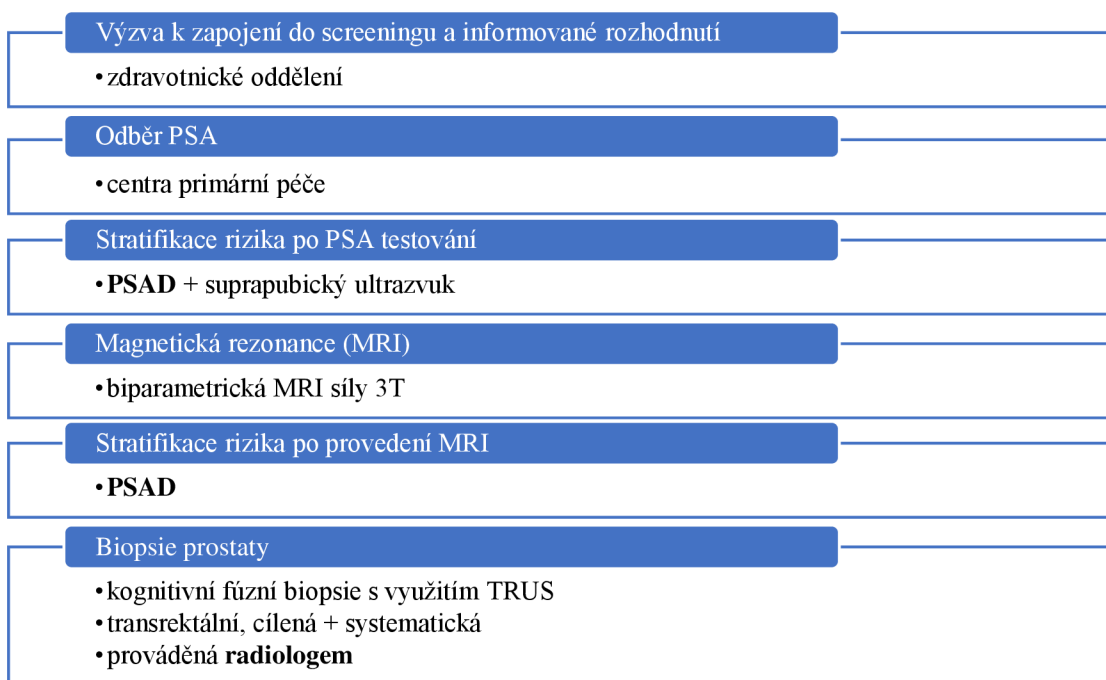


Zdroj: vlastní zpracování

7.1.4 Španělsko (Manresa)

Pilotní projekt Manresa se zaměřuje na hodnocení compliance pozvaných mužů a na za vliv zapojení center primární péče. [47] Projekt je realizován Fundació Althaia – soukromou neziskovou nadací, která poskytuje komplexní služby lidem ve zdravotní a sociální oblasti. [54]

V rámci pilotního projektu bude 5 tisícům mužů ve věku 50–70 let odeslán informační leták o screeningovém programu karcinomu prostaty, pacienti se potom dobrovolně budou moci do tohoto screeningového programu zapojit ve dvou centrech primární péče ve městě Manresa v Katalánsku. V rámci center primární péče bude odebrána krev ke zjištění hodnoty PSA, při zvýšené hodnotě bude provedeno hodnocení rizik na základě rodinné a osobní anamnézy a suprapubický ultrazvuk s výpočtem PSAD. Při vyhodnocení vyššího rizika bude dalším krokem magnetická rezonance, a nakonec v případě vysokého rizika biopsie prostaty provedená radiologem. [55]

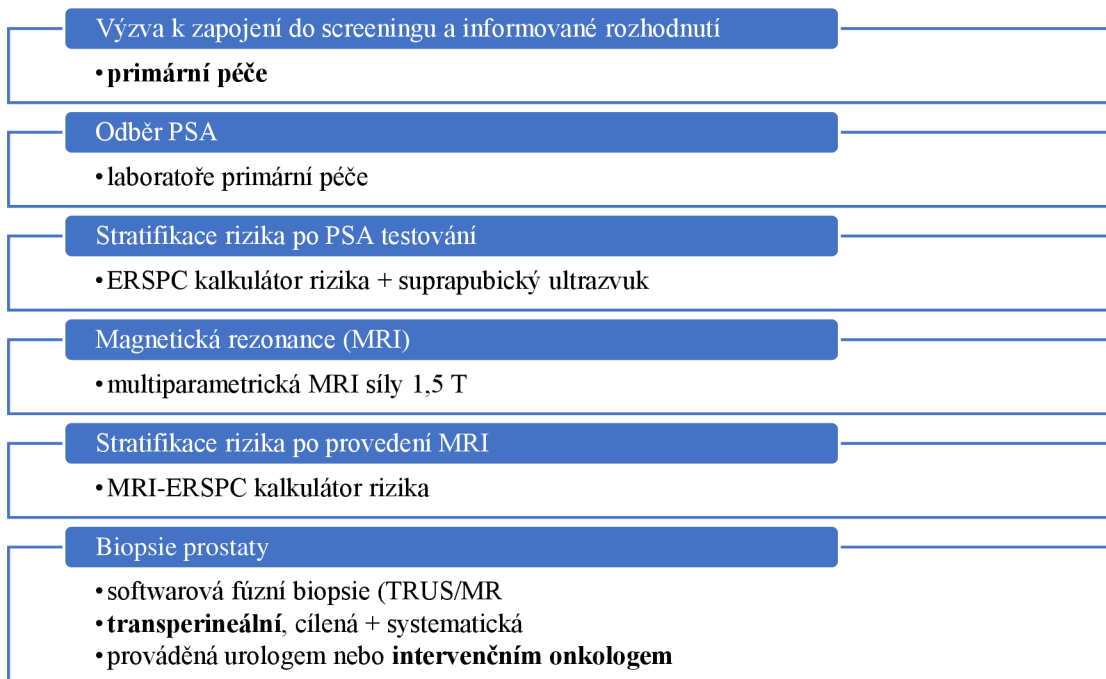


Zdroj: vlastní zpracování

7.1.5 Litva

Pilotní projekt v Litvě se zaměřuje na to, aby při již zavedeném populačním screeningu založeném na PSA s určitou rizikovou stratifikací, byly algoritmy sladěny s algoritmy navrženými v rámci projektu PRAISE-U. [47]

Již probíhající screening rakoviny prostaty v Litvě nabízejí praktičtí lékaři při jakékoliv návštěvě. Test PSA byl nabízen všem mužům ve věku 50–74 let a mužům ve věku 45–49 let s rodinnou anamnézou rakoviny prostaty. Muži s hladinou PSA ≥ 3 ng/ml byli konzultováni s urologem, který zvážil odeslání pacienta na biopsii. Muži s PSA < 3 ng/ml, stejně jako ti, kteří biopsii odmítli, nebo ti, u nichž výsledky biopsie nenaznačovaly žádné maligní změny, byli odesláni do dalšího kola screeningu. Screening byl v letech 2006–2009 prováděn každoročně, v letech 2010–2016 jednou za dva roky. V roce 2017 došlo k úpravě pokynů pro screening, kdy byly zavedeny změny ve věku cílové populace a zavedení věkově specifických hraničních hodnot PSA. Nyní je screeningový program upraven tak, aby odpovídal algoritmu PRAISE-U. [56]



Zdroj: vlastní zpracování

7.2 The Organised Prostate Cancer Testing Programme (Švédsko)

The Organised Prostate Cancer Testing Programme (OPT, česky Organizovaný program testování rakoviny prostaty) je program časného záchytu ve Švédském Království. Tamější Národní rada pro zdraví a sociální péči však zdůrazňuje, že se nejedná o populační screeningový program, ve kterém by testování bylo doporučeno a mužům byly odesílány pozvánky k odběru krve, ale o organizovaný program testování zaměřený na časně poskytnutí jasných informací o výhodách a nevýhodách testování PSA a následném individuálním rozhodnutí mužů, zda toto testování chtějí podstoupit či nikoliv. [46]

Program byl spouštěn postupně v jednotlivých regionech, v prvních dvou byl program zahájen v roce 2020. V září 2023 již program probíhal v osmi z 21 švédských regionů a očekávalo se brzké zapojení dalších pěti. Všechny výsledky jsou registrovány pro účely kontroly kvality a výzkumu. [56]

7.2.1 Cíl programu

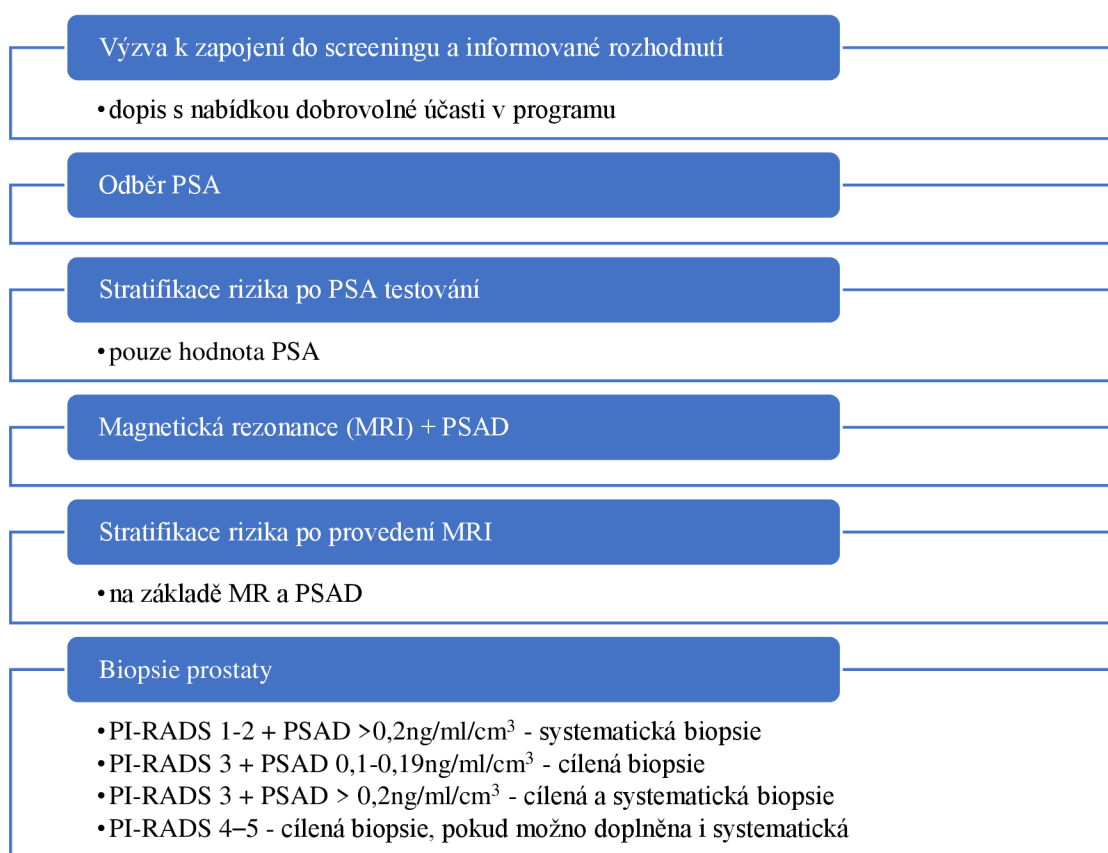
Hlavním cílem švédského programu je sjednocení a zefektivnění hojně rozšířeného neorganizovaného testování PSA, respektive i další postup, opakování odběrů a případné došetřování u pacientů s vyššími hladinami. [30]

7.2.2 Algoritmus programu

Program v jeho kompletní podobě má zahrnovat populaci mužů ve věku 50–74 let. S preferenčním zaměřením nabídky účasti v programu u mužů ve věku 50–55 let. Pacientům v jednotlivých regionech jsou zasílány pozvánky s nabídkou účasti v programu. Od ledna 2024 je pozvánka k dispozici i ve verzi psané jednoduchou švédštinou, tak aby byla dobře srozumitelná i nerodilým mluvčím a lidem, kteří nejsou zvyklí číst rozsáhlé a komplexní texty. V plně rozvinutém projektu budou tyto nabídky účasti v programu rozesílány každé dva roky. [30]

V případě, že muž projeví zájem o účast, tak bude pomocí odběru krve **testována hladina PSA**. V případě že je hladina PSA <1 ng/ml u mužů starších 68 let, tak pacient není dále došetřován a ani dále testován. U mužů do 68 let následuje další kontrolní odběr za 6 let. V případě hodnot PSA 1–2,9 ng/ml následuje další odběr po 2 letech. Tyto intervaly se zkracují u pacientů s rizikem dědičného onemocnění. [30]

Za pozitivní se považuje hodnota PSA > 3 ng/ml, po které následuje další došetření, zde již algoritmus v jednotlivých regionech liší. Ve většině případů však je doplněna **MRI a zjištěna PSAD**. Na základě zhodnocení ložisek PI-RADS a PSAD je poté indikována systematická či cílená biopsie prostaty, ev. kontrolní odběr hladiny PSA s odstupem. [30]



Zdroj: vlastní zpracování

7.3 Program časného záchytu karcinomu prostaty v ČR

Česká republika již zavedla celou řadu úspěšných screeningových programů, které se neustále rozšiřují. Od 1. ledna 2024 byl zahájen i nový pilotní projekt zaměřený na časný záchyt karcinomu prostaty. Důvodem pro zahájení screeningu byl kromě mezinárodních diskusí také fakt, že i přes masivní osvětu onkologické prevence byla v ČR velká skupina pacientů (v roce 2020 více než 20 %) diagnostikována až ve vysokém stádiu onemocnění, tedy ve stádiích III a IV. Včasná diagnóza znamená pro pacienta lepší prognózu, méně zatěžující a zároveň více úspěšnou léčbu. [57]

Programu předcházela pilotní projekt Národního screeningového centra (NSC) – Program časného záchytu karcinomu prostaty u populace mužů v dispenzární péči po onkologických onemocněních. Sběr dat probíhal v období od května 2019 do října 2022. Následovala důkladná analýza dat, včetně ekonomického zhodnocení. Konkrétní algoritmus byl stanoven na základě mezinárodních doporučení, odborného konsensu zapojených stran a upraven pro náš zdravotní systém. [57]

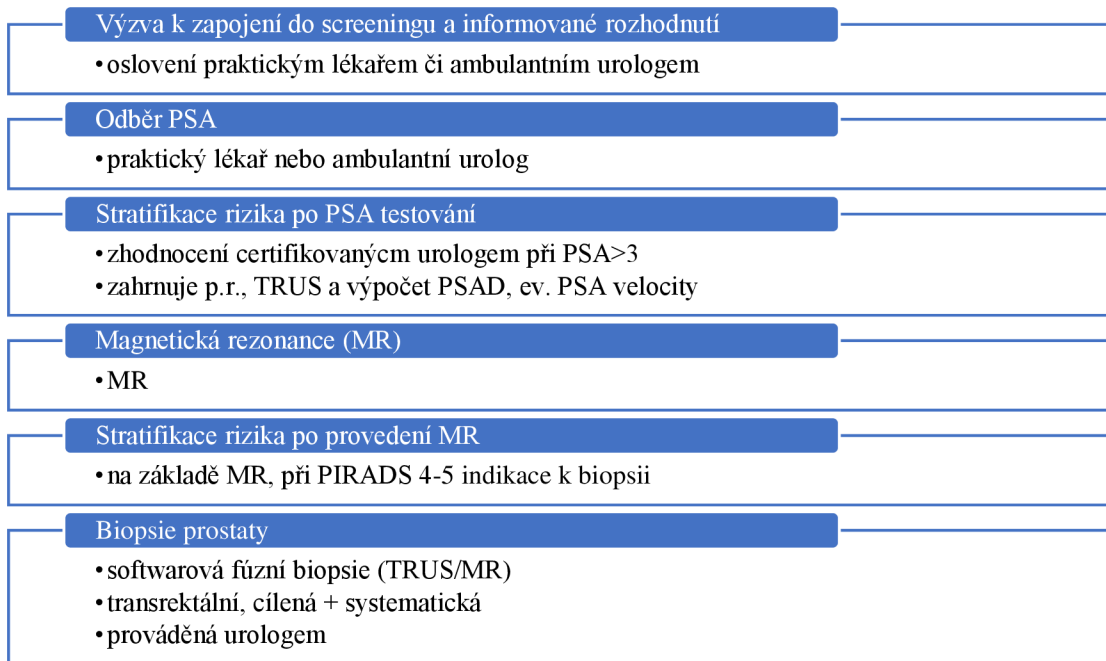
V ČR dosud probíhalo testování PSA neřízeně na oportunní bázi, bez konkrétních doporučení odborné společnosti. Toto vedlo k nedostatečnému využití testování mezi mladšími muži (např. v kategorii 50–54 let podstoupilo odběr krve pro zjištění hladiny PSA mezi lety 2020–2021 pouze 33 % mužů), a naopak k nadbytečnému užití u mužů starších 70 let, u kterých byla hladina testována i několikrát ročně. [58]

7.3.1 Cíl programu

Primárním cílem je využití jednoduchého, dostupného a levného markeru – PSA pro rozhodnutí k dalšímu došetření a zároveň snížit počet pacientů diagnostikovaných v pozdních stádiích. Dalším cílem je pak nastavení a vyhodnocení screeningového programu a zvýšení povědomí populace o tomto onemocnění, o prospěšnosti prevence a o výhodách časného záchytu. [57]

7.3.2 Algoritmus programu

Do programu jsou vybráni dobře informovaní a adekvátně poučení muži ve věku 50–69 let (případně i starší v dobrém zdravotním stavu) s perspektivou dožití nejméně 10 let, bez anamnézy karcinomu prostaty a bez podezření na karcinom prostaty.

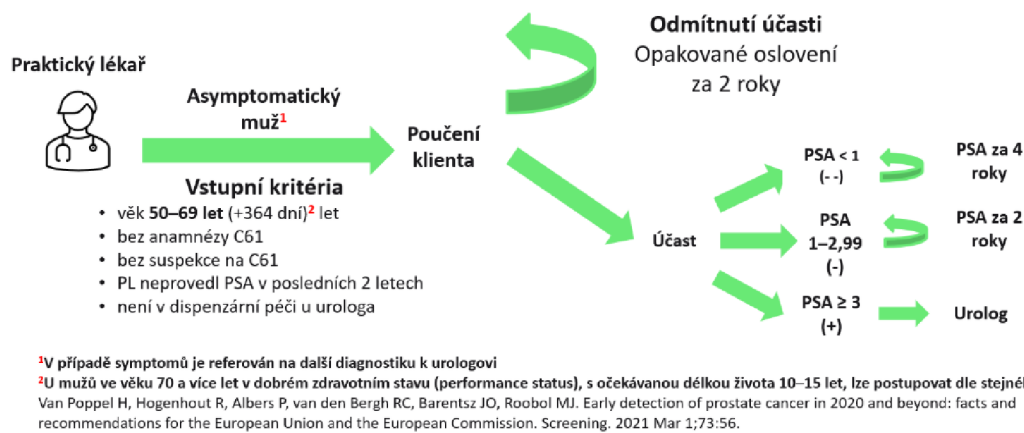


Zdroj: vlastní zpracování

Všeobecní praktičtí lékaři (VPL)

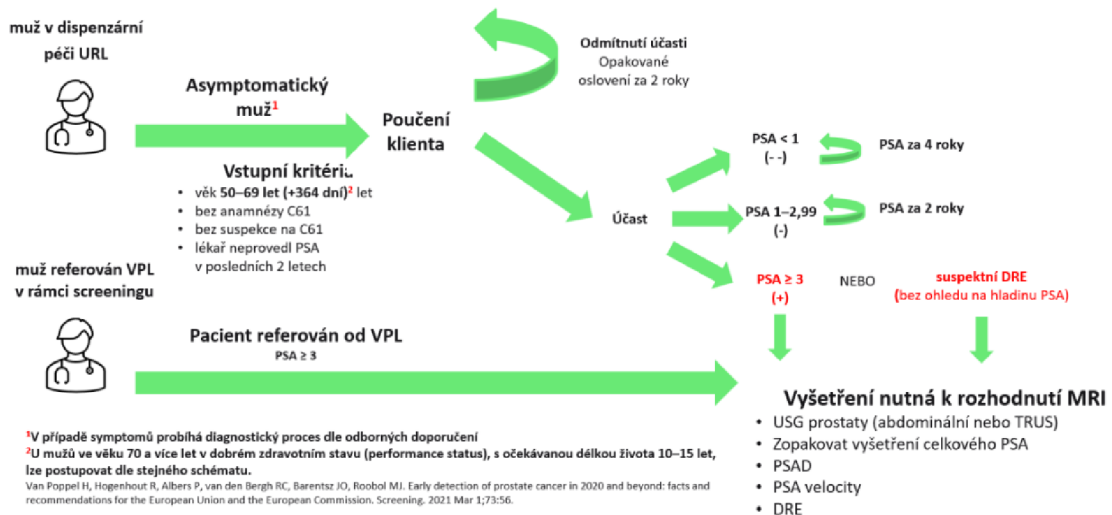
Úlohou VPL je výběr vhodných mužů, kteří nejsou sledováni urologem, vysvětlení důležitosti, významu ale i možných rizik odběru PSA a informuje jej o dalších krocích, které následují. Pokud muž odmítne, tak bude znova osloven každé 2 roky. V případě souhlasu bude odebrána krev a vyšetřena hodnota celkového PSA. Pokud je hodnota PSA < 1,0 ng/ml, tak je další kontrolní odběr proveden za 4 roky, u hodnot 1,0–2,99 ng/ml je kontrolní odběr proveden za 2 roky. V případě, že PSA > 3 ng/ml je pacient odeslán k vyšetření urologem. Obdobný algoritmus je používán i u urologů bez certifikace pro provedení došetření u PSA 3+. Vyšetření u urologa bez certifikace zahrnuje na rozdíl od VPL také vyšetření p.r., při jehož pozitivitě je pacient referován k biopsii přímo. [57]

Obr. č. 1 - Schéma programu časného záchytu karcinomu prostaty – všeobecný praktický lékař



Zdroj: Metodika časného záchytu prostaty, 2023 [57]

Obr. č. 2 - Schéma programu časného záchytu karcinomu prostaty – urolog



Zdroj: Metodika časného záchytu prostaty, 2023 [57]

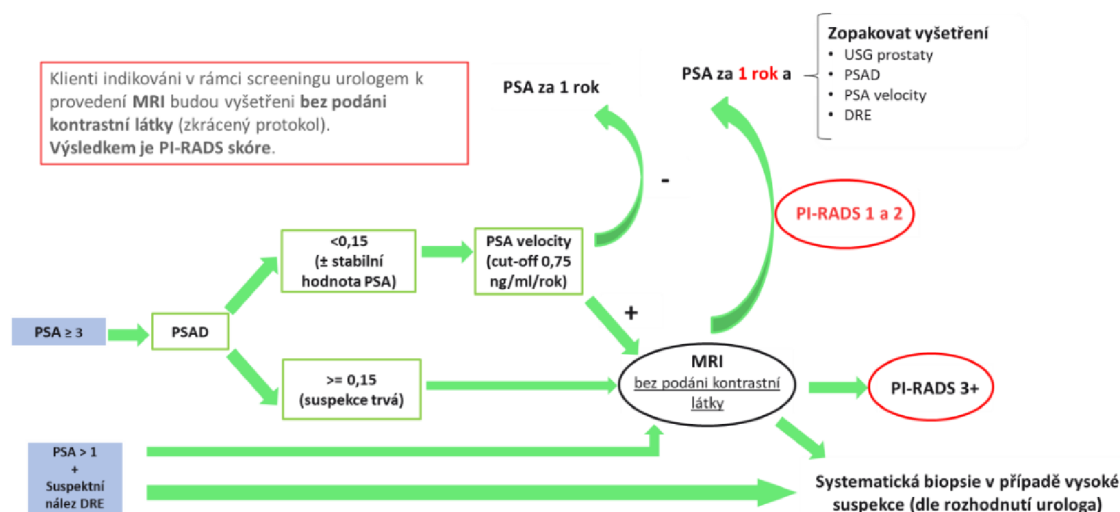
Urolog s certifikátem provádět screeningové vyšetření prostaty

Urolog s certifikací provede u pacientů s hodnotou PSA > 3 ng/ml komplexní urologické vyšetření, vyšetření p.r., ultrasonografické vyšetření ledvin, močového měchýře a prostaty, TRUS s určením velikosti prostaty, vypočítání PSA denzity (PSAD) a ev. výpočet PSA velocity. Na základě tohoto je indikována přímo biopsie prostaty, kontrolní odběr za rok nebo MRI prostaty na akreditovaném pracovišti.

Ambulantní urolog poté rozhodne na základě výsledku MRI o dalším postupu takto:

- při nálezu PI-RADS 1 a 2 další postup podle stanoveného algoritmu,
- při PI-RADS 3 v periferní zóně zopakování MRI s kontrastní látkou,
- při PI-RADS 3 v tranzitorní zóně za 6 měsíců zopakování odběru PSA ev. i MRI či systematická biopsie,
- při PI-RADS 4 a 5 provedení fúzní biopsie prostaty na akreditovaném pracovišti. [57]

Obr. č 3 - Diagnostický postup u pacientů s hodnotou PSA > 3ng/ml nebo při suspektním nálezu p.r. (DRE = vyšetření p.r., z ang. Digital Rectal Examination)



Zdroj: Metodika časného záchytu prostaty, 2023 [57]

Pracoviště akreditovaná pro fúzní biopsii a onkologická centra

V případě nálezu PI-RADS 4 a 5 je provedena na akreditovaném pracovišti fúzní biopsie prostaty, při pozitivním histologickém nálezu karcinomu prostaty navazuje multidisciplinární rozhodnutí o dalším postupu a pacient je poté léčen podle aktuálních doporučených postupů v komplexním onkologickém centru nebo centru vysoce specializované onkourologické péče. [57]

7.4 Další aktuálně probíhající studie

Dále v Evropě probíhá několik zajímavých studií zaměřujících se na možnosti jiného nastavení algoritmu screeningového programu.

Německá studie PROBASE se zaměřuje na věk zahájení screeningu. Zahrnuje účast 50 000 mužů ve věku 45 let, kteří byli randomizováni do dvou skupin. U první skupiny byl screening pomocí PSA zahájen ve věku 45 let, u druhé skupiny pak až ve věku 50 let. Podle hodnoty PSA jsou pak rozdělováni do 3 rizikových skupin. Při PSA < 1,5ng/ml se odběr opakuje za 5 let, při PSA 1,5–2,99ng/ml za 2 roky. Při PSA > 3 ng/ml se doplňuje kontrolní odběr za 2 týdny, pokud nedojde k poklesu, tak biopsie prostaty s možností předchozího provedení MRI. Nábor pacientů byl již ukončen, v současné době probíhá jejich sledování, ukončena bude v roce 2034.[59]

Studie reIMAGINE ve Spojeném Království se zaměřuje na možnost použití bpMRI jako primárního screeningového nástroje. Všichni participanti podstoupili MRI a odběr PSA. Zajímavým zjištěním z již publikovaných výsledků je, že více než polovina mužů s klinicky signifikantním karcinomem prostaty zachyceným na MRI měla PSA <3 ng/ml/cm³. [60]

Studie BARCODE1 ve Spojeném Království se zaměřuje na možnost screeningu pomocí genetického profilování DNA ze vzorků slin. [61]

7.5 Srovnání evropských programů

Většina evropských programů zaměřených na časný záchyt v Evropě si jsou si v mnohém podobné, nicméně lze zde najít určité odlišnosti. Primárním screeningovým nástrojem je v porovnávaných pilotních projektech a populačních programech hodnota PSA. Jiné primární screeningové nástroje jsou v současné době spíše na experimentální bázi a využívány pouze v rámci studií, příkladem lze uvést genetické vyšetření ze slin ve studii BARCODE1, či magnetickou rezonanci v rámci studie ReIMAGINE.

Pro podrobnější srovnání jsem vybrala tedy pilotní projekty PRAISE-U, švédský program OPT a český program časného záchytu.

7.5.1 Výzva k zapojení do screeningu

Ve formě výzvy k zapojení do screeningu se programy vybrané ke srovnání vcelku liší. Čtyři programy využívají výzvy pomocí dopisu zasláného na základě populačního registru (Polsko, Irsko, Galicie, Švédsko). Oportunní oslovení praktickým lékařem pak využívají tři programy – Manresa, Litva a ČR. V ČR jsou pak do programu zapojeni i ambulantní urologové.

7.5.2 Odběr PSA

Provedení odběru PSA probíhá nejčastěji praktickým lékařem (Manresa, Litva, ČR, vybrané regiony Švédska), v ČR je možný odběr ambulantním urologem, v Galicii je krev odebírána v nemocnici, v některých regionech Švédska v odběrových místech a v Polsku probíhají odběry pouze ve speciálních screeningových centrech. Nejzajímavější je metoda odběru v Irsku, kde pacientům je domů zaslána speciální odběrová sada pro odběr krve z prstu, který si pacient provádí sám a následně sám odesílá vzorek do laboratoře.

7.5.3 Stratifikace rizika po odběru PSA

Podle výsledku PSA je u pacientů vypočítáno riziko a dle toho stanoven další postup. Nejčastějším algoritmem stratifikace rizika, který využívá většina projektů PRAISE-U je kombinace neinvazivního suprapubického ultrazvuku prostaty se změřením jejího objemu a vypočítání rizika podle ERSPC kalkulátoru rizika (Polsko, Galicie, Litva). Irsko využívá pouze ERSPC kalkulátoru rizika (jiná varianta, bez znalosti velikosti prostaty). Region Manresa ve Španělsku ERSPC kalkulátor nevyužívá a pacienty stratifikuje na základě výpočtu PSAD po provedení suprapubického ultrazvuku.

Ve Švédsku je další postup stanoven na základě hodnoty PSA, opakovaný odběr v časovém odstupu či případné vyřazení ze screeningu při nízké hodnotě a vyšším věku, při PSA > 3 ng/ml je indikována MRI.

V ČR je taktéž další postup stanoven na základě hodnoty PSA, možnostmi jsou opakovaný odběr s časovým odstupem nebo při hodnotě PSA > 3 ng/ml odeslání

k vyšetření urologem, který dále u pacienta rozhodne o indikaci na základě p.r. vyšetření (při pozitivitě se vynechává MRI), TRUS prostaty s výpočtem PSAD, které pokud je vyšší než 0,15 ng/ml/ml, tak indikuje MRI.

7.5.4 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance prostaty (MRI) je dalším krokem ve všech srovnávaných programech. Rozdíly zde jsou v síle magnetické indukce využívaných přístrojů a v použití kontrastní látky.

Irsko a Galicie provádí multiparametrickou MRI (mpMRI) na přístroji se silou magnetické indukce 3 T, Litva mpMRI na přístroji síly 1,5 T. Biparametrickou MRI (bpMRI) provádí Polsko na přístroji síly 1,5, Manresa na přístroji síly 3 T a ČR, která sílu přístroje nespecifikuje. V případě nálezu PI-RADS 3 je v ČR doplněna mpMRI. Údaje o vyšetření prováděném ve Švédsku nebyly nalezeny, pravděpodobně pro odlišnosti mezi jednotlivými regionálními centry.

7.5.5 Stratifikace rizika po provedení magnetické rezonance

Po provedení magnetické rezonance používají čtyři z pěti pilotních projektů PRAISE-U pro další stratifikaci ERSPC kalkulátor rizika se zadáním výsledku MRI. Výjimkou je Manresa, která další stratifikaci před biopsií provádí pomocí výpočtu PSAD a výsledku MRI. Obdobně probíhá stratifikace rizika i ve Švédsku, kde se zde jednotlivá regionální centra mezi sebou mírně liší, všeobecně je však indikace biopsie stanovena na základě kombinace výsledku MRI a hodnoty vypočítané PSAD. V ČR je riziko stratifikováno pouze pomocí výsledku MRI a biopsie je indikována u pacientů s popsánými ložisky PI-RADS 4 a 5.

7.5.6 Biopsie prostaty

Je využívána kombinace systematické a cílené biopsie, jednotlivé země se liší odborností bioptujícího lékaře. Ve většině zemí biopsii provádí urolog, ovšem v Litvě

může odběr provádět i intervenční onkolog. V Irsku a Manrese jsou biopsie prováděny radiology.

Odlišná je metoda odběru. Transrektální odběr využívá Polsko, Irsko, Manresa a ČR, transperineálně odběr probíhá v Galicii a Litvě. Liší se také metoda fúze obrazu s předchozí MRI. Kognitivní fúzi využívá Irsko, Galicie a Manresa, softwarová fúze se využívá v Polsku, Litvě a ČR. Jasný pokyn ohledně odběru biopsie ve Švédsku se nepodařilo v rámci rešerše nalézt, pravděpodobně pro odlišnosti mezi jednotlivými regionálními centry.

8 ANALÝZA SOUBORU PACIENTŮ

V této části diplomové práce se budu věnovat problematice diagnostiky karcinomu prostaty a ověření účinnosti screeningového programu na souboru pacientů, kteří ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL) podstoupili primobiopsii prostaty. Zaměřím se na hodnotu PSA jako primárního screeningového parametru, význam stanovení PSA denzity a porovnání s algoritmem programu časného záchytu v ČR.

8.1 Výběr souboru

Pro výzkumnou část byla využita dokumentace Urologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc. V letech 2010–2023 bylo retrospektivně nalezeno 5624 záznamů o provedení punkční biopsie prostaty, vzhledem k zaměření diplomové práce na populační screening byli pro další zpracování vyřazeni pacienti, kteří vyšetření již absolvovali v minulosti například při prvním vzestupu PSA nebo opakované biopsie v rámci režimu aktivního sledování, pro statistické zpracování dále bylo vyřazeno ještě 7 pacientů u kterých byl poté histologicky prokázán pouze malobuněčný karcinom prostaty (2), leiomyosarkom (1), uroteliální karcinom (1), nízce diferencovaný karcinom (1), adenokarcinom rekta (2).

Zpracovány byly následující údaje:

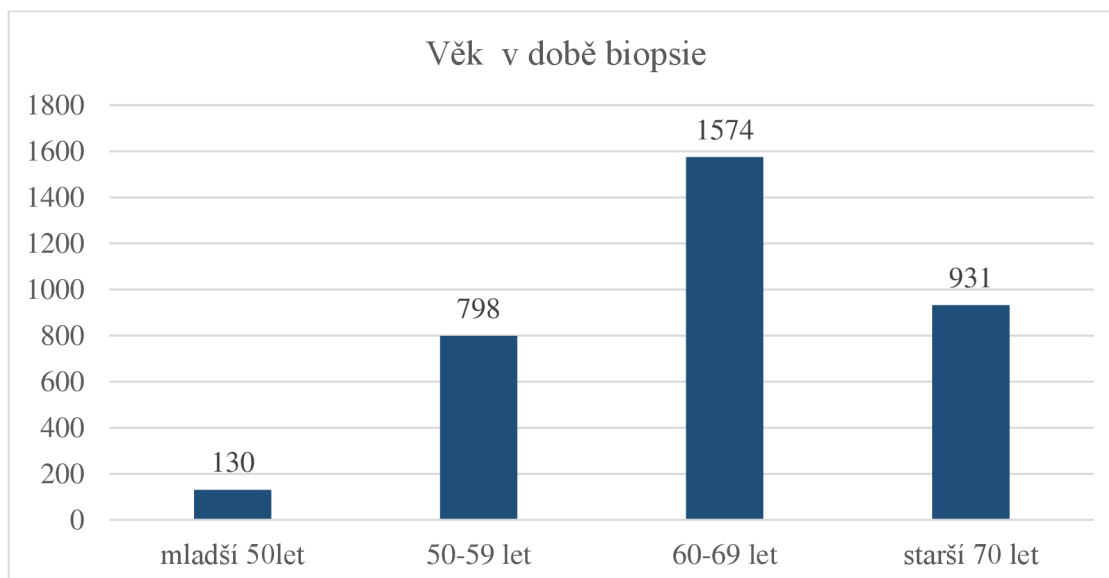
- věk pacienta při biopsii,
- rodinná anamnéza zaměřená na karcinom prostaty (pro zjednodušení nebyl rozlišován počet příbuzných ani jejich příbuzenský vztah),
- hodnota PSA, v době, kdy byla biopsie prostaty indikována,
- absolvování MRI prostaty před biopsií,
- hodnocení nálezu p.r. (vzhledem k různorodosti zápisů ve zdravotnické dokumentaci, bylo hodnocení v rámci TNM zjednodušeno na T0 pro případ, že byl nález p.r. negativní, T2, T3 či T4 pro pozitivní nález),

- objem prostaty,
- PSAD,
- počet odebraných vzorků při biopsii,
- histologický nále z odebraných vzorků (zaznamenán byl nejzávažnější / převažující histologický nále z),
- v případě nálezu adenokarcinomu prostaty – gradingová skupina podle ISUP.

8.2 Popisná charakteristika souboru

Podrobně statisticky zpracováno bylo 3 433 pacientů. Průměrný věk při vyšetření byl 64,5 let, medián 65 let. Nejmladší pacient byl vyšetřen ve 37 letech kvůli elevaci PSA, histologicky poté byla zjištěna adenomyomatózní hyperplazie, nejmladší pacient s biopsicky prokázaným adenokarcinomem prostaty byl biopsován ve 41 letech na základě elevace PSA, nejstarší pacient v 94 letech v rámci histologického potvrzení původu metastáz vedoucích ke zhoršení klinického stavu pacienta.

Graf č. 18 – Věk v době biopsie (rozdělení do skupin), období 2010-2023



Zdroj: vlastní zpracování

Pozitivní rodinou anamnézu (RA) uvedlo 326 pacientů, 2 866 pacientů onemocnění karcinomem prostaty v rodině neudalo a u 241 pacientů nebyl tento údaj zaznamenán ve zdravotnické dokumentaci.

Tab. č. 4 – Zastoupení pozitivní rodinné anamnézy, období 2010-2023

Pozitivní RA	Počet	Procento	Validní procento
Ano	326	9,5 %	10,2 %
Ne	2866	83,5 %	89,8 %
Neuvedeno	241	7,0 %	

Zdroj: vlastní zpracování

Medián hodnoty PSA při biopsii byl 6,09. Průměrná hodnota byla 35,2, výpočet průměru je silně zkreslen přítomností extrémních hodnot PSA u některých generalizovaných pacientů.

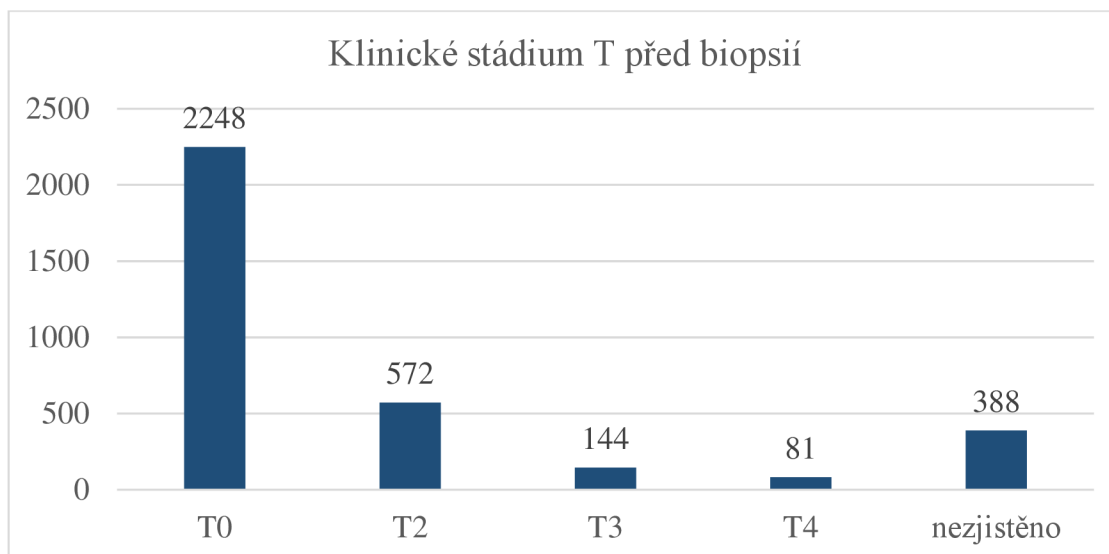
Dále bylo zaznamenáno klinické stádium T před biopsií na základě p.r. vyšetření. U 2 248 pacientů nebyly hmatné žádné změny suspektní z přítomnosti nádorového onemocnění (hodnoceno tedy jako cT0), u 572 pacientů vyšetřující lékař hmatl změny omezené na prostatu (cT2), u 144 pacientů bylo již hmatné šíření nádoru mimo prostatu do okolního vaziva či semenných váčků (cT3), u 81 pacientů byla prostata fixovaná nebo nádor prorůstal do okolních orgánů (cT4). U 388 pacientů nebyl údaj v dokumentaci uveden.

Tab. č. 5 – Zastoupení jednotlivých klinických stádií na základě p.r. vyšetření před biopsií a podíl suspektního p.r. vyšetření, období 2010-2023

Nález per rectum (p.r.)		Počet	Procento	Validní procento
cT	cT0	2248	65,5%	73,8%
	cT2	572	16,7%	18,8%
	cT3	144	4,2%	4,7%
	cT4	81	2,4%	2,7%
	Neuvedeno	388	11,3%	
Suspektní nález p.r.	Ne	2248	73,8%	
	Ano	797	26,2%	

Zdroj: vlastní zpracování

Graf č. 19 – Zastoupení klinických stádií na základě vyšetření p.r. před biopsií, období 2010-2023



Zdroj: vlastní zpracování

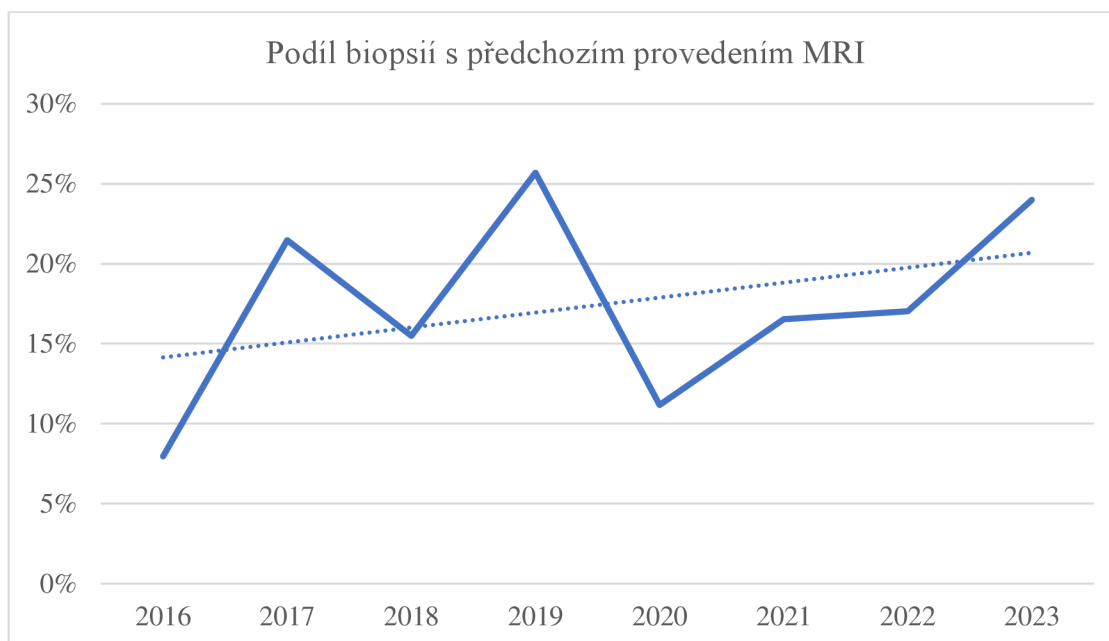
Magnetickou rezonanci před punkční biopsií absolvovalo pouze 345 pacientů. Jednotky pacientů toto vyšetření absolvovali již v letech 2014 a 2015. Poté po roce 2016 již začalo být vyšetření využíváno ve vyšší míře a podíl biopsií provedených se znalostí výsledku MRI má vzestupný trend. Prudký pokles v roce 2020 lze vysvětlit tehdejším průběhem epidemie onemocnění COVID-19 a z toho vyplývajícím omezením provozu. V roce 2023 byla biopsie prostaty provedena se znalostí výsledku MRI u 65 pacientů z 271, tedy ve 24 %.

Tab. č. 6 – Počet provedených primobiopsií a počet provedených MRI před biopsií v letech 2010-2023

Rok	Počet biopsií	Počet MRI	Procento
2010	201	0	0 %
2011	307	0	0 %
2012	269	0	0 %
2013	264	0	0 %
2014	225	1	0 %
2015	223	3	1 %
2016	264	21	8 %
2017	284	61	21 %
2018	239	37	15 %
2019	218	56	26 %
2020	197	22	11 %
2021	236	39	17 %
2022	235	40	17 %
2023	271	65	24 %
Celkem	3433	345	10 %

Zdroj: vlastní zpracování

Graf č. 20 – Procentuální podíl biopsií s předchozí provedenou MRI, období 2016-2023



Zdroj: vlastní zpracování

Průměrně bylo při punkční biopsii prostaty odebráno 11,6 vzorků, které byly poté hodnoceny patologem. Kromě již výše zmíněných nálezů, které byly pouze v jednotkách případů a byly tedy z dalšího statistického zpracování vyřazeny byly histologické nálezy rozděleny do několika kategorií. Nejčastějším nálezem byl adenokarcinom prostaty, který byl nalezen u 1 546 pacientů, tedy u 45 % mužů, kteří v našem souboru podstoupili primobiopsii prostaty. Dalšími častými nálezy byla adenomyomatózní hyperplázie prostaty (762; tedy 22,2 %) a zánětlivé změny (755; 22,0 %). Histologicky popsaná dysplázie, prostatická intraepiteliální neoplazie (PIN) či atypická proliferace malých acinů (ASAP) byly sloučeny do jedné skupiny (320; 9,3 %). V 18 případech se patolog nedokázal s jistotou vyjádřit, nicméně vyslovil suspekci na přítomnost adenokarcinomu. Ve 32 případech byl v dokumentaci nalezen pouze údaj nádor neprokázán.

Tab. č. 7 – Zastoupení histologických nálezů při biopsii prostaty, období 2010-2023

Histologický nález	Počet	Procento
Adenokarcinom prostaty	1546	45,0 %
Dysplázie, PIN, ASAP	320	9,3 %
Adenomyomatózní hyperplázie	762	22,2 %
Nádor neprokázán	32	0,9 %
Suspektní adenokarcinom	18	0,5 %
Zánětlivé změny	755	22,0 %
Celkem	3433	100 %

Zdroj: vlastní zpracování

V případě přítomnosti adenokarcinomu prostaty bylo zaznamenáno Gleasonovo skóre (GS) a následně pacienti kategorizováni do gradingové skupiny podle ISUP.

Tab. č. 8 – Kategorizace do gradingových skupin podle ISUP

ISUP	počet	procento
1	453	29,3 %
2	467	30,2 %
3	196	12,7 %
4	167	10,8 %
5	263	17,0 %

Zdroj: vlastní zpracování

8.3 Zhodnocení významu PSA, PSAD a vyšetření p.r.

V rámci další analýzy byly **porovnány skupiny s histologicky prokázaným adenokarcinomem a bez prokázaného adenokarcinomu v hladině PSA a PSAD**. V případě histologicky potvrzeného adenokarcinomu byly prokázány signifikantně vyšší hodnoty PSA i PSAD.

Tabulka č. 9 - Porovnání skupiny s histologicky potvrzeným adenokarcinomem a bez prokázaného adenokarcinomu v hladině PSA a PSAD

		Adenokarcinom		Mann-Whitney U test p-value
		Ne	Ano	
PSA	Medián	5,20	8,10	< 0,0001
	Průměr	6,40	70,4	
	25. percentil	3,60	5,1	
	75. percentil	7	20	
PSAD	Medián	0,11	0,23	< 0,0001
	Průměr	0,15	1,66	
	25. percentil	0,08	0,14	
	75. percentil	0,16	0,5	

Zdroj: vlastní zpracování

Dále byly **porovnány skupiny podle histologického nálezu v hladině PSA a PSAD**. Signifikantně vyšší hodnoty PSA byly prokázány u pacientů s adenokarcinomem prostaty ve srovnání s pacienty s hyperplázií, dysplázií, zánětlivými změnami, nebo ve srovnání s pacienty bez nádoru. Mezi pacienty s adenokarcinomem a pacienty se suspektním adenokarcinomem nebyl prokázán signifikantní rozdíl. V tabulce č. 10 (s. 78) jsou uvedeny průměrné hodnoty hladiny PSA, medián a hodnoty 25. a 75. percentilu. Pro zhodnocení signifikance hodnot PSA pro srovnání skupin podle histologického nálezu byly využity Post-hoc testy Dunnové, výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 11 (s. 78). Distribuci výšky hladiny PSA podle jednotlivých skupin zobrazuje graf č. 19 (s. 79), osa X je pro lepší přehlednost grafu useknutá, protože hodnoty PSA jdou u histologického nálezu adenokarcinom až k hodnotě 10000.

Tab. č. 10 – Porovnání skupin podle histologického nálezu v hladině PSA

Histologický nálezu	PSA			
	Medián	Průměr	25. percentil	75. percentil
Adenokarcinom prostaty	8,09	70,41	5,13	20,30
Dysplázie, PIN, ASAP	5,27	6,44	3,92	7,53
Adenomyomatózní hyperplázie	5,06	6,31	3,49	7,14
Nádor neprokázán	5,05	6,13	3,62	6,81
Suspektní adenokarcinom	6,04	7,56	3,11	10,37
Zánětlivé změny	5,20	6,45	3,63	7,54

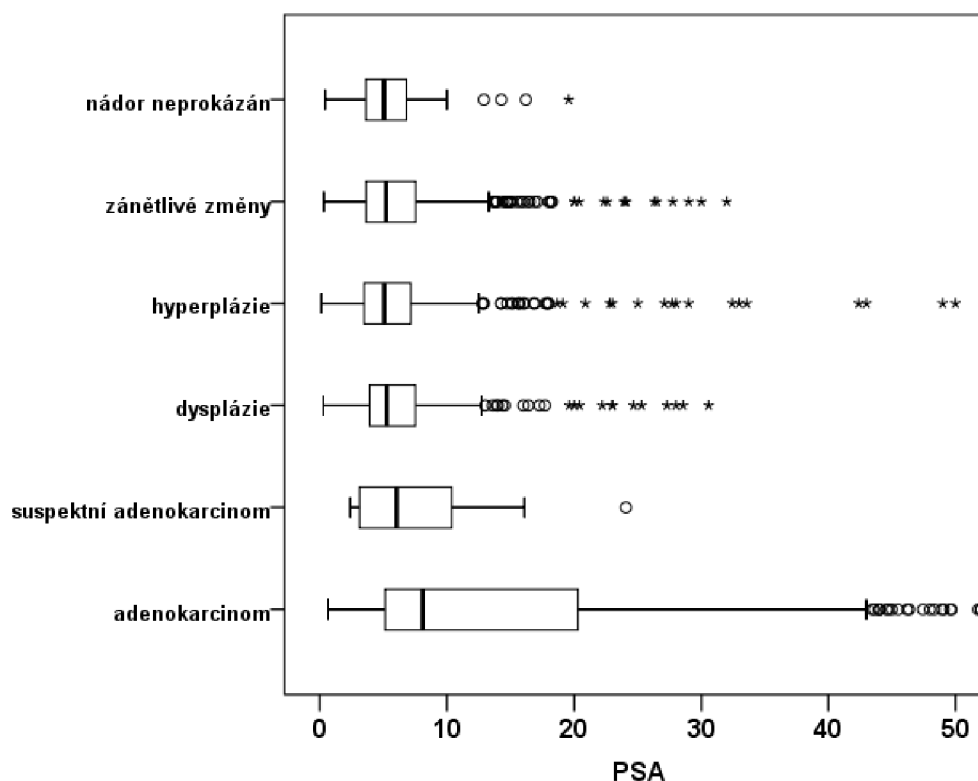
Zdroj: vlastní zpracování

Tab. č. 11 - Post-hoc testy Dunnové pro parametr PSA (tabulka uvádí hladiny signifikace pro porovnání skupin)

	hyperplázie adenomyomatózní	suspektní adenokarcinom	dysplázie, PIN, ASAP	zánětlivé změny	adenokarcinom prostaty	nádor neprokázán
hyperplázie adenomyomatózní		1,000	1,000	1,000	< 0,0001	1,000
suspektní adenokarcinom prostaty	1,000		1,000	1,000	0,407	1,000
dysplázie, PIN, ASAP	1,000	1,000		1,000	< 0,0001	1,000
zánětlivé změny	1,000	1,000	1,000		< 0,0001	1,000
adenokarcinom prostaty	< 0,0001	0,407	< 0,0001	< 0,0001		0,0003
nádor neprokázán	1,000	1,000	1,000	1,000	0,0003	

Zdroj: vlastní zpracování

Graf č. 21 - Kvartilové box grafy – distribuce hladiny PSA ve skupinách podle histologického nálezu (osa X je useknutá, hodnoty PSA jdou u histologického nálezu adenokarcinom až k hodnotě 10000)



Zdroj: vlastní zpracování

Signifikantně vyšší hodnoty PSAD byly prokázány u pacientů s adenokarcinomem prostaty ve srovnání s pacienty s hyperplázií, dysplázií, zánětlivými změnami, nebo ve srovnání s pacienty bez nádoru. Mezi pacienty s adenokarcinomem a pacienty se suspektním adenokarcinomem nebyl prokázán signifikantní rozdíl. V tabulce č. 12 (s. 80) jsou uvedeny průměrné hodnoty PSAD, medián a hodnoty 25. a 75. percentilu. Pro zhodnocení signifikance hodnot PSAD pro srovnání skupin podle histologického nálezu byly využity Post-hoc testy Dunnové, výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 13 (s. 80). Distribuci hodnoty PSAD podle jednotlivých skupin zobrazuje graf č. 19 (s. 81), osa X je pro lepší přehlednost grafu useknutá, protože hodnoty PSAD jdou u histologického nálezu adenokarcinom až k hodnotě 300.

Tab. č. 12 – Porovnání skupin podle histologického nálezu v hodnotě PSAD

	PSAD			
	Medián	Průměr	25. percentil	75. percentil
adenokarcinom prostaty	0,232	1,661	0,135	0,546
dysplázie, PIN, ASAP	0,119	0,155	0,081	0,170
hyperplázie adenomyomatózní	0,112	0,153	0,080	0,165
nádor neprokázan	0,088	0,115	0,060	0,146
suspektní adenokarcinom prostaty	0,111	0,249	0,097	0,233
zánětlivé změny	0,106	0,134	0,073	0,155

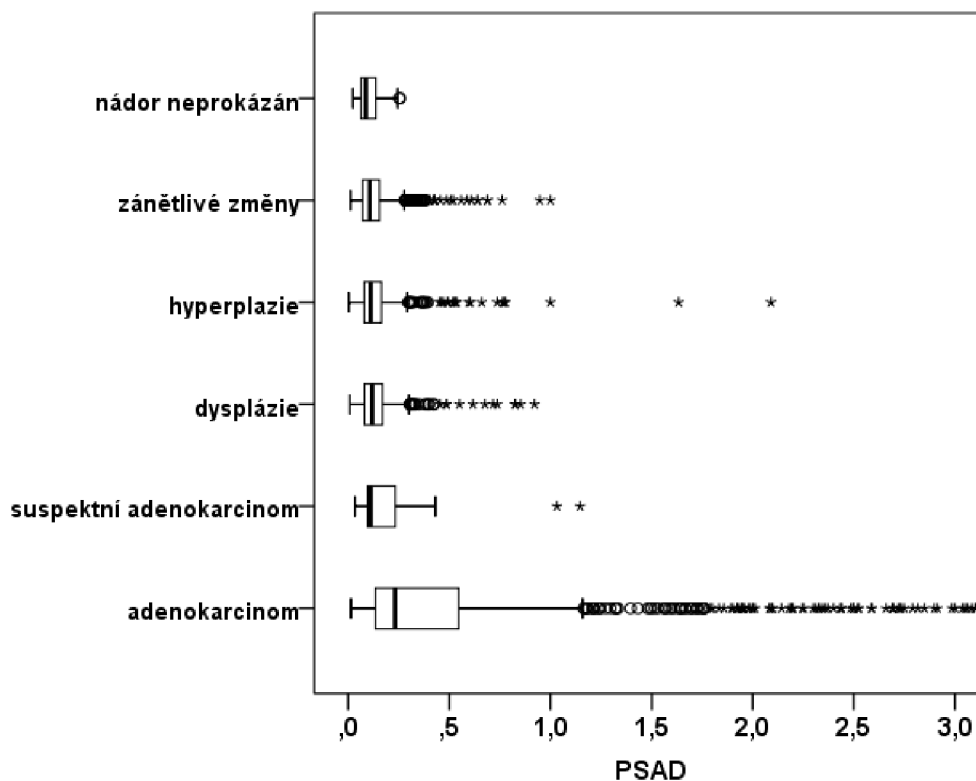
Zdroj: vlastní zpracování

Tab. č. 13 – Post-hoc testy Dunnové, parametr PSAD (tabulka uvádí hladiny signifikace pro porovnání skupin)

PSAD	hyperplázie adenomyomatózní	suspektní adenokarcinom	dysplázie, PIN, ASAP	zánětlivé změny	Adenokarcinom prostaty	nádor neprokázan
hyperplázie adenomyomatózní		1,000	1,000	1,000	< 0,0001	1,000
suspektní adenokarcinom prostaty	1,000		1,000	1,000	0,054	1,000
dysplázie, PIN, ASAP	1,000	1,000		0,251	< 0,0001	1,000
zánětlivé změny	1,000	1,000	0,251		< 0,0001	1,000
adenokarcinom prostaty	< 0,0001	0,054	< 0,0001	< 0,0001		< 0,0001
nádor neprokázan	1,000	1,000	1,000	1,000	< 0,0001	

Zdroj: vlastní zpracování

Graf č. 22 - Kvartilové box grafy – distribuce hladiny PSAD ve skupinách podle histologického nálezu (osa X je useknutá, hodnoty PSAD jdou u histologického nálezu adenokarcinom až k hodnotě 300)



Zdroj: vlastní zpracování

Na základě zjištěných hodnot byla hodnocena **spolehlivost predikce výskytu adenokarcinomu na základě cut-off hodnot pro hladinu PSA a PSAD**, event. na základě pozitivního nálezu p.r.. Výpočty pro nálezu p.r. byly hodnoceny pouze pro srovnání, vzhledem k tomu, že soubor neodpovídá běžné populaci (jedná se pouze o pacienty, kteří byli indikováni k biopsii, ve většině případů na základě zvýšené hodnoty PSA). Senzitivita, specificita, falešná pozitivita, falešná negativita, pozitivní prediktivní hodnota a negativní prediktivní hodnota pro jednotlivé parametry v hodnoceném souboru jsou uvedeny v tab. č. 14 (s. 82)

Tab. č. 14 - Spolehlivost predikce výskytu adenokarcinomu

	PSA > 3,0	PSAD >= 0,15	PSAD >= 0,20	Pozitivní nález p.r.
Se	94,6%	71,1%	57,8%	47,2%
Sp	15,6%	70,8%	83,6%	92,3%
přesnost	51,2%	70,9%	72,0%	71,2%
FP	84,4%	29,2%	16,4%	7,7%
FN	5,4%	28,9%	42,2%	52,8%
PPV	47,9%	66,3%	74,0%	84,4%
NPV	77,8%	75,2%	71,0%	66,5%

Se ... senzitivita, Sp ... specificita. FP ... falešná pozitivita, FN ... falešná negativita, PPV ... pozitivní prediktivní hodnota, NPV ... negativní prediktivní hodnota

Zdroj: vlastní zpracování

Z těchto hodnotících systémů vychází nejlepší výsledky pro cut-off hodnotu PSAD > 0,15 ng/ml/ml, senzitivita i specificita predikce jsou kolem 70 % (tj. falešná pozitivita i falešná negativita predikce jsou pod 30 %). Cut-off hodnota PSA > 3,0 ng/ml maximalizuje senzitivitu (94,6 %), na úkor velmi nízké specificity 15,6 %. Pro pozitivní nález p.r. v hodnoceném souboru je vysoká specificita (92,3 %), senzitivita je 47,2 %.

Najít optimální cut-off hodnotu pro parametry PSA a PSAD z naměřených dat je obtížné, protože distribuce těchto parametrů se pro skupinu s histologickým nálezem adenokarcinomu a pro skupinu bez adenokarcinomu velmi překrývají. Tyto cut-off hodnoty by maximalizovaly buď senzitivitu nebo specificitu.

Pokud bychom v našem souboru chtěli vyhledat cut-off hodnotu pro PSA, která by byla spojena s 90% senzitivitou (tj. odhalila by 90% případů s adenokarcinodem), byla falešná pozitivita 75% (pro detekci karcinomu pouze pomocí PSA), šlo by v tomto souboru o cut-off hodnotu PSA > 3,6 ng/ml. Pro senzitivitu 80 % by byla falešná pozitivita 59 % (šlo by o cut-off 4,58).

Pokud bychom chtěli vyhledat cut-off hodnotu pro PSAD, která by byla spojena s 90% senzitivitou (tj. odhalila by 90 % případů s adenokarcinodem), byla falešná pozitivita 67 % (tj. u 67 % pacientů bez adenokarcinomu by byl na základě takové cut-off hodnoty adenokarcinomu falešně předpokládán). Šlo by o cut-off hodnotu 0,086. Pro senzitivitu 80 % by byla falešná pozitivita 43 % (šlo by o cut-off 0,12). Pro senzitivitu 75 % by byla falešná pozitivita 35 % (cut off = 0,135).

Dále byly porovnány skupiny podle histologického nálezu v podílu pozitivních p.r. vyšetření. V případě histologického nálezu adenokarcinomu prostaty bylo prokázáno signifikantně vyšší procento pozitivních nálezů p.r. než v případě histologických nálezů suspektní adenokarcinom, dysplázie, hyperplázie a zánětlivé změny. V porovnání s pacienty, kde byl v dokumentaci nalezen pouze záznam nádor neprokázán nebyl zjištěn signifikantní rozdíl, nicméně jedná se o malou skupinu pacientů.

Tab. č. 15 - Porovnání skupin podle histologického nálezu v nálezu při vyšetření p.r.

	Negativní p.r.		Pozitivní p.r.		p-value
	počet	procento	počet	procento	
Adenokarcinom prostaty	752	52,8%	673	47,2%	< 0,0001
Suspektní adenokarcinom	13	100,0%	0	0,0%	
Dysplázie, PIN, ASAP	260	91,5%	24	8,5%	
Adenomyomatózní hyperplázie	596	94,0%	38	6,0%	
Zánětlivé změny	613	91,4%	58	8,6%	
Nádor neprokázán	14	77,8%	4	22,2%	

Zdroj: vlastní zpracování

Tab. č. 16 - Fisherův exaktní post-hoc test (porovnání skupin podle histologického nálezu po dvojicích)

	p-value s Bonferroniho korekcí
adenokarcinom vs. suspektní adeno	0,010
adenokarcinom vs. dysplázie	< 0,0001
adenokarcinom vs. hyperplázie	< 0,0001
adenokarcinom vs. zánětlivé procesy	< 0,0001
adenokarcinom vs. nádor neprokázán	0,520
suspektní adeno vs. dysplázie	1,000
suspektní adeno vs. hyperplázie	1,000
suspektní adeno vs. zánětlivé procesy	1,000
suspektní adeno vs. nádor neprokázán	1,000
dysplázie vs. hyperplázie	1,000
dysplázie vs. zánětlivé procesy	1,000
dysplázie vs. nádor neprokázán	1,000
hyperplázie vs. zánětlivé procesy	1,000
hyperplázie vs. nádor neprokázán	0,353
zánětlivé změny vs. nádor neprokázán	1,000

Zdroj: vlastní zpracování

8.4 Uplatnění parametrů programu časného zachytu prostaty

Spolu s oznámením screeningového algoritmu programu časného zachytu karcinomu prostaty v ČR vyvstala mezi urology otázka, zda cut-off hodnota PSA > 3 ng/ml není příliš vysoká a spousta se obávala nezachycení velkého počtu pacientů, u kterých je karcinom přítomen a oddálení jejich léčby. Položila jsem si tedy několik otázek a pokusila se simulovat použití screeningového algoritmu v hodnoceném souboru.

Jak by ovlivnilo soubor pouhé použití cut-off hodnoty PSA > 3 ng/ml?

- Kolik pacientů by v našem souboru nebylo biotováno?
- U kolika z těchto pacientů by neprovedením biopsie, resp. jejím odložením, byla zpožděna diagnóza adenokarcinomu prostaty ?
- Jaký by byl grading dle ISUP u těchto pacientů?

V souboru 3 433 pacientů, kteří podstoupili primobiopsii prostaty mělo PSA < 3ng/ml celkem 373 pacientů a jedná se tedy o pacienty, kteří by v případě **provádění screeningu praktickými lékaři** nebyli při absenci jiných urologických potíží urologem vyšetřeni. Adenokarcinom prostaty byl z biopsie zjištěn u 82 z nich, což odpovídá 22 %. Dále u těchto pacientů bylo zjištěno zastoupení jednotlivých gradingových skupin podle ISUP.

Tab. č. 17 – Histologické nálezy u pacientů s hodnotou PSA < 3 ng/ml

Histologický nález	Počet	Procento
Adenokarcinom prostaty	82	22,0 %
Suspektní adenokarcinom prostaty	3	0,8 %
Dysplázie, PIN, ASAP	45	12,1 %
Hyperplázie adenomyomatózní	123	33,0 %
Nádor neprokázan	4	1,1 %
Zánětlivé změny	116	31,1 %

Zdroj: vlastní zpracování

Tab. č. 18 – Grading podle ISUP u pacientů s adenokarcinomem prostaty při PSA < 3 ng/ml

ISUP	Počet
1	32
2	27
3	10
4	3
5	10

Zdroj: vlastní zpracování

Jak by ovlivnilo tento soubor použití cut-off hodnoty PSA > 3 ng/ml v kombinaci s vyšetřením p.r.?

V případě, že by těchto 377 pacientů postoupilo kromě odběru PSA také vyšetření p.r., tak by se počet nezachycených karcinomů prostaty snížil. Toto by však předpokládalo průběh **screeningu pouze v rámci urologických ambulancí**. Z 82 pacientů nezachycených pomocí PSA > 3 ng/ml by 35 z nich bylo zachyceno suspektním nálezem při p.r. vyšetření. Jedná se tedy o pacienty, kteří byli v hodnoceném souboru indikováni k biopsii pravděpodobně pouze na základě suspektního nálezu p.r. s předpokladem typu nádoru, který nezvyšuje hladinu PSA v takové míře a kteří by unikli ze zachytu při provádění screeningu pouze praktickými lékaři. Pokud nebyl nález uveden v dokumentaci, tak předpokládám, že byl negativní, v tom případě by tedy nebylo zachyceno pouze 47 pacientů s adenokarcinomem.

Tab. č.19 - Histologický nález u pacientů s PSA < 3 ng/ml podle výsledku p.r. vyšetření

Suspektní nález p.r. Výsledek histologie	Počet pacientů
ANO	68
adenokarcinom prostaty	35
dysplázie, PIN, ASAP	3
hyperplázie adenomyomatózní	15
nádor neprokázan	2
zánětlivé změny	13
NE	259
adenokarcinom prostaty	44
dysplázie, PIN, ASAP	38
hyperplázie adenomyomatózní	84
nádor neprokázan	2
suspektní adenokarcinom prostaty	2
zánětlivé změny	89
Není uvedeno	46
adenokarcinom prostaty	3
dysplázie, PIN, ASAP	4
hyperplázie adenomyomatózní	24
suspektní adenokarcinom prostaty	1
zánětlivé změny	14
Celkový součet	373

Zdroj: vlastní zpracování

Jak by ovlivnilo soubor použití větší části algoritmu časného záchytu (PSA, p.r. , PSAD)?

Vzhledem k tomu, že algoritmus nezahrnuje pouze odběr PSA, ale také další parametry v rámci vyšetření urologem s certifikací, tak jsem se pokusila simulovat v maximální možné míře jeho použití na tomto souboru. Pro zjednodušení předpokládám v první fázi vyšetření pouze praktickým lékařem.

Jak již bylo uvedeno výše, tak 377 pacientů by urologa nenavštívilo nebo nebylo dále došetřováno na základě hodnoty PSA < 3 ng/ml. Vyšetření u urologa by tedy podstoupilo 3060 pacientů, kteří by byli vyšetřeni p.r. a u kterých by byla vypočítána PSAD. U 32 pacientů nebyla hodnota PSAD v dokumentaci dohledatelná, ale podle dalších parametrů (převažovali pacienti s lokálně pokročilým nálezem, vysokými hodnotami PSA) se dá odhadovat, že by u těchto pacientů hodnota PSAD byla vyšší než 0,15 ng/ml/ml a byli tedy zařazeni do této skupiny. V případě, že nebyl zaznamenán nález p.r. byli pacienti zařazeni do skupiny s negativním nálezem.

PSA > 3ng/ml a zároveň PSAD < 0,15 ng/ml/ml a negativní vyšetření p.r. by mělo v našem souboru 1 265 pacientů, jedná se tedy o pacienty, u kterých by byla vypočítána PSA velocita, pokud by byly k dispozici minulé hodnoty PSA . Pokud by PSA velocita nebyla vyšší než 0,75 ng/ml za rok, tak by nepodstoupili vyšetření MRI ani biopsii prostaty, ale byli by pozváni ke kontrolnímu odběru PSA za rok. Hodnoty PSA velocity nebyly v dokumentaci dohledatelné, proto v dalším zpracování zahrnuji tyto pacienty do skupiny, u které by proběhl pouze kontrolní odběr PSA a dočasně by tedy vypadli z dalšího došetření. Pokud k těmto pacientům přičteme pacienty, kteří by vypadli ze screenignu již použitím cut-off hodnoty PSA 3 ng/ml, tak z celkového počtu 3433 biopsií v hodnoceném souboru by nebylo provedeno 1638 biopsií. Histologické nálezy u těchto pacientů jsou uvedeny v tab. č. 20 (s. 87). V rámci 1638 biopsií, které by při výše uvedených předpokladech nebyly provedeny by byl karcinom prostaty nalezen u 352 pacientů (tedy u 21, 5 %). U 165 pacientů by se však jednalo gradingovou skupinu ISUP 1 odpovídající klinicky nesignifikantnímu karcinomu prostaty, u kterých časný záchyt není žádoucím efektem screeningu. Pokud tyto tedy odečteme, tak by se použitím zmiňované části screeningového algoritmu zredukoval počet biopsií v hodnoceném souboru z 3433 na 1795 (tedy o 47,7 %) za cenu opoždění diagnózy u 187 pacientů s klinicky signifikantním karcinodem prostaty (ISUP 2 a více).

Tab. č. 20 - Histologický nálezu u pacientů s PSA > 3 ng/ml, kteří by byli dále došetřeni urologem a zároveň PSAD < 0,15 ng/ml/ml a negativním nálezem p.r. bez zohlednění výsledku PSA velocity

Histologický nálezu	Počet	Procento
adenokarcinom prostaty	352	21,5 %
suspektní adenokarcinom	12	0,7 %
dysplázie, PIN, ASAP	203	12,4 %
hyperplázie adenomyomatózní	520	31,7 %
nádor neprokázán	23	1,4 %
zánětlivé změny	528	32,2 %
Celkový součet	1638	

Zdroj: vlastní zpracování

Tab. č. 21 – Grading podle ISUP u Histologického nálezů adenokarcinomu prostaty u pacientů s PSA > 3 ng/ml, kteří by byli dále došetřeni urologem a zároveň PSAD < 0,15 ng/ml/ml a negativním nálezem p.r. bez zohlednění výsledku PSA velocity

ISUP	Počet pacientů
1	165
2	122
3	32
4	17
5	16
Celkový součet	352

Zdroj: vlastní zpracování

U pacientů u kterých by byla vypočítána PSAD > 0,15 ng/ml a zároveň by nebyla vyslovena suspekce na přítomnost karcinomu prostaty na základě p.r. vyšetření by v rámci programu časného zachytu následoval vyšetření prostaty pomocí MRI. Stejně jako nebylo možno na tomto souboru simulovat použití PSA velocity, které by mohlo zvýšit počet provedených biopsií a snížit počet nezachycených adenokarcinomů, tak nebylo možné vzhledem k chybějícím záznamům v dokumentaci zohlednit výsledek vyšetření MRI prostaty, které by pravděpodobně vedlo k další redukci počtu provedených biopsií.

DISKUSE

Diplomová práce se zabývá karcinomem prostaty, zaměřena je především na možnosti jeho časného záchytu. Evropská randomizovaná studie screeningu karcinomu prostaty dokázala relativní snížení rizika o 20 % v případě specifické mortality a o 30 % v případě metastatického postižení v době diagnózy. Studie ale byla zatížena nezanedbatelným množstvím biopsií bez záchytu karcinomu a zároveň vyšším počtem diagnostikovaných klinicky nesignifikantních karcinomů. [5] Na tuto práci navazují v současné době probíhající studie a pilotní programy screeningu, které jsou v praktické části této diplomové práce srovnány. Do srovnání jsou zařazeny již zavedené plošné programy časného záchytu v Litvě a Švédsku, nový český program a pilotní programy PRAISE-U v Polsku, Irsku, již zmíněný program v Litvě a programy ve španělské Galicii a Manrese. Tyto programy se nejvíce liší způsobem pozvání mužů k účasti ve screeningu, odlišnosti byly nalezeny také v metodě odběru krve pro vyšetření PSA. Další odlišnosti již nebyly natolik významné, jednalo se spíše o uzpůsobení programu přístrojovému a personálnímu vybavení v jednotlivých státech. (síla magnetického pole přístrojů pro MRI, dostupnost softwarové fúze obrazu, rozličné rozdělení kompetencí lékařských odborností).

Velká část pilotních programů zve pacienty k účasti dopisy na základě populačních registrů, zbývající část využívá oportunního oslovení lékařem (většinou praktickým). Jako výhodu oslovení dopisem na základě populačního registru bych uvedla možnost oslovit více pacientů v mladších věkových kategoriích a pacienty bez významných komorbidit, kteří praktické lékaře navštěvují ve výrazně menší míře. Obzvláště u mladších pacientů bez komorbidit má přitom zahájení screeningu největší benefit. Výhodu přímého oslovení lékařem bych pak viděla ve vyšší míře akceptance účasti ve screeningu osloveným pacientem. Lékař může ihned pacienta informovat o výhodách a nevýhodách screeningu, problematiku prodiskutovat a ev. může pacientovi ihned krev k vyšetření odebrat bez nutnosti další návštěvy.

V Irsku se v rámci pilotního projektu využívá speciální sada, která PSA vyšetřuje z krve z prstu, kterou si pacient může odebrat doma sám. Tato možnost se zdá v mnohém výhodná. Nezatěžuje ordinace praktických lékařů a podle mého názoru může zvýšit

zapojení pacientů do screeningu vzhledem k časové nenáročnosti (pacient si nemusí brát volno v práci za účelem návštěvy lékaře, nemusí cestovat ke svému lékaři / do laboratoře, nemusí čekat v čekárně). Další velkou výhodou bych viděla v jeho budoucím možném použití v oblastech s vyšší nedostupností lékařské péče. Z pohledu pacienta se mi zdá nešťastné řešení v Polsku, kde kvůli běžně dostupnému krevnímu testu musí pacient navštívit konkrétní screeningové centrum, které nezná a které s velkou pravděpodobností ani není v místě jeho bydliště, ale možná až desítky kilometrů vzdálené. Využití sítě praktických lékařů se vzhledem k dostupnosti zdá nejlepší variantou, která ve srovnání s odběrovou sadou pro domácí použití pravděpodobně nabídne přesnější laboratorní výsledky.

Použití pouze hodnoty PSA bez vyšetření p.r. způsobí nezachycení části karcinomů prostaty, které hodnotu PSA nezvyšují nebo zvyšují minimálně (např. malobuněčný karcinom) a zároveň je možné je zachytit právě vyšetřením p.r. u urologa. Míra akceptance p.r. vyšetření je u pacientů podle německé studie pouze 37 %. [62] Nabízí se tedy otázka, zda by nutnost podstoupit toto vyšetření již v prvním kroku screeningu neodradila příliš velké množství mužů. Zároveň by zahrnutí p.r. vyšetření do první fáze algoritmu vedlo k vysokému zatížení urologů. Otázkou tedy je, zda by v tomto případě nesnížil celkový počet screeningově vyšetřených pacientů natolik, že by ve výsledku bylo karcinomů zachyceno ještě méně než v případě, že p.r. vyšetření urologem probíhá až při zvýšené hodnotě PSA.

V další části diplomové práce je analyzován soubor pacientů, kteří ve Fakultní nemocnici Olomouc podstoupili primobiopsii prostaty v letech 2010–2023. Práce se věnuje popisné charakteristice souboru, posouzení markeru PSA a jeho odvozeného parametru PSAD. Hodnoty PSA jsou signifikantně vyšší u pacientů s histologicky potvrzeným adenokarcinomem ve srovnání s pacienty bez prokázaného adenokarcinomu. Jako nejlepší rizikový stratifikátor se ve vybraném souboru jeví použití PSAD s cut-off hodnotou $PSAD > 0,15$ ng/ml/ml. Bylo zhodnoceno i vyšetření p.r. Je třeba však dodat, že vzhledem k primárnímu výběru pacientů (pouze ti, kteří podstoupili primobiopsii prostaty kvůli podezření na karcinom prostaty, resp. ve většině případů na základě elevace PSA) tyto hodnoty pro velkou bias nelze vztáhnout na běžnou populaci mužů. Byly tedy uvedeny spíše k porovnání mezi sebou.

V další části je pak na tomto souboru simulováno použití českého algoritmu časného záchytu karcinomu prostaty za předpokladu, že primárně u muže bude využito pouze hodnoty PSA a další vyšetření proběhne pouze u mužů s $PSA > 3$, simulace využití PSA velocity a MRI nebyla možná pro nedostupná data. Další limitace vyplývají ze skutečnosti, že se jedná o retrospektivní studii – některé informace nebylo možno v dokumentaci dohledat, část informací může být zkreslena nepřesným zápisem do dokumentace. I přes tato omezení se na souboru daří demonstrovat výrazné omezení počtu biopsií při použití screeningového algoritmu.

Pokud bychom předpokládali odběr krve pro zjištění hladiny PSA v rámci screeningu u praktických lékařů a pouze v případě $PSA > 3$ ng/ml další došetření urologem. Tak další vyšetření urologem by podstoupilo 3060 mužů, z nich $PSAD < 0,15$ ng/ml/ml a negativní vyšetření p.r. by mělo v našem souboru 1 265 pacientů, jedná se tedy o pacienty, u kterých by byla vypočítaná PSA velocita, pokud by byly k dispozici minulé hodnoty PSA. Pokud by PSA velocita nebyla vyšší než 0,75 ng/ml za rok, tak by nepodstoupili vyšetření MRI ani biopsii prostaty, ale byli by pozváni ke kontrolnímu odběru PSA za rok. Hodnoty PSA velocity nebyly v dokumentaci dohledatelné, proto v dalším zpracování zahrnují tyto pacienty do skupiny, u které by proběhl pouze kontrolní odběr PSA a dočasně by tedy vypadli z dalšího došetření.

Pokud k těmto pacientům přičtíme pacienty, kteří by vypadli ze screeningu již použitím cut-off hodnoty PSA 3 ng/ml, tak z celkového počtu 3433 biopsií v hodnoceném souboru by nebylo provedeno 1638 biopsií. V rámci 1638 biopsií, které by při výše uvedených předpokladech nebyly provedeny by byl karcinom prostaty nalezen u 352 pacientů (tedy u 21,5 %). U 165 pacientů by se však jednalo gradingovou skupinu ISUP 1 odpovídající klinicky nesignifikantnímu karcinomu prostaty, u kterých časný záchyt není žádoucím efektem screeningu. Pokud tyto tedy odečteme, tak by se použitím zmiňované části screeningového algoritmu zredukoval počet biopsií v hodnoceném souboru z 3433 na 1795 (tedy o 47,7 %) za cenu opoždění diagnózy u 187 pacientů s klinicky signifikantním karcinomem prostaty (ISUP 2 a více). Došlo by také ke snížení počtu diagnostikovaných klinicky nesignifikantních karcinomů prostaty z 458 v celém souboru na 288.

Vzhledem k tomu, že pacienti ze screeningu nevypadnou na vždy, ale jsou indikováni k opakovanému odběru obvykle za rok či dva, došlo by u těchto mužů k záchytu

pravděpodobně později. Otázkou je, zda by toto oddálení diagnostiky vedlo vzhledem k povaze onemocnění ke zhoršení prognózy. Mužů, u kterých by byla oddálena diagnóza klinicky signifikantního nádoru je vzhledem k velikosti souboru pouze malé množství. Na souboru se tedy podařilo prokázat pozitivní efekt screeningového programu v redukcí počtu „zbytečných“ biopsií a snížení počtu diagnostikovaných klinicky nesignifikantních karcinomů.

ZÁVĚR

Diplomová práce se soustředí na programy časného zachytu karcinomu prostaty, který je vzhledem k nemožnosti primární prevence hlavním nástrojem snížení specifické mortality.

Srovnává aktuálně probíhající programy v Evropě včetně pilotních programů PRAISE-U, zjišťuje, v čem se shodují a v čem se navzájem od sebe liší. Největší a nejvýznamnější rozdíly shledávám v metodě pozvání pacienta do screeningového programu, odběru PSA a provedení biopsie. Český program časného zachytu karcinomu prostaty se výrazně neliší od jiných již probíhajících programů.

Na souboru pacientů je ověřena vhodnost využití PSA jako primárního screeningového parametru a PSAD jako rizikového stratifikátoru před biopsií. Při simulaci využití algoritmu českého screeningového programu na hodnoceném souboru se zahrnutím hodnoty PSA, PSAD a p.r. vyšetření jako stratifikátorů rizika (bez využití MRI a PSA velocity pro nedostupnost dat) ukazuje silně pozitivní efekt na snížení počtu biopsií při nezachycení pouze malého počtu klinicky významných adenokarcinomů.

Touto prací se tak snad podaří uklidnit obavy klinických urologů, že PSA 3 je příliš vysokou cut-off hodnotou pro screening karcinomu prostaty praktickými lékaři. Screeningový program tak, jak je v současné době nastaven je jistě vhodné doporučit jak ambulantním urologům, u kterých může vést ke snížení finančních nákladů. Rozhodně je pak možné jej s velkou výhodou využít u praktických lékařů, kterým dává jasná doporučení, jak postupovat. Zapojením praktických lékařů se dá očekávat výrazně vyšší množství zapojených mužů do screeningu než v případě vyšetřování pouze urology, ke kterým na pravidelné kontroly velká část mužské populace nechodí. V případě plně rozvinutého programu se pak dá očekávat snížení specifické mortality a snad i snížení počtu pacientů, kteří jsou diagnostikováni v pokročilých stádiích.

ANOTACE

Jméno a příjmení:	Nicola Hromčíková
Pracoviště:	Ústav veřejného zdravotnictví
Vedoucí práce:	prof. MUDr. Dagmar Horáková, Ph.D.
Rok obhajoby:	2024
Název diplomové práce:	Epidemiologie karcinomu prostaty
Název diplomové práce v anglickém jazyce:	Epidemiology of Prostate Cancer
Anotace diplomové práce:	Diplomová práce analyzuje možnosti sekundární prevence karcinomu prostaty na základě screeningového algoritmu programu časného zachytu v ČR a jeho porovnání s programy v Evropě. Teoretická část se zabývá diagnostikou, léčbou a epidemiologií karcinomu prostaty. Praktická část práce porovnává programy časného zachytu karcinomu prostaty v Evropě. Na souboru pacientů simuluje část algoritmu českého programu časného zachytu karcinomu prostaty, využití PSA jako primárního screeningového parametru a PSA denzity jako rizikového stratifikátoru před biopsií prostaty. Český program časného zachytu karcinomu prostaty se výrazně neliší od již probíhajících programů v Evropě a zdá se vhodně nastaven.
Summary of diploma thesis:	The thesis analyses the possibilities of secondary prevention of prostate cancer based on the screening algorithm of the early detection programme in the Czech Republic and its comparison with programmes in Europe. The theoretical part deals with the diagnosis, treatment and epidemiology of prostate cancer. The practical part of the thesis compares early detection programmes for prostate cancer in Europe. It models a part of the algorithm of the Czech prostate cancer early detection programme, using PSA as a primary screening parameter and PSA density as a risk stratifier before prostate biopsy. The Czech early detection programme for prostate cancer does not differ significantly from those already implemented in Europe and seems to be well set up.
Klíčová slova:	rakovina prostaty, karcinom prostaty, epidemiologie, screening karcinomu prostaty, časný záchyt karcinomu prostaty, Evropa, Česká republika
Keywords:	Prostate Cancer, Prostatic Neoplasms, Epidemiology, Prostate Cancer Screening, Prostate Cancer Early Detection, Europe, Czech Republic
Rozsah práce:	110 stran
Jazyk práce:	český jazyk

SOUPIS BIBLIOGRAFICKÝCH CITACÍ

1. KREJČÍ, Denisa; MUŽÍK, Jan a DUŠEK, Ladislav. *Novotvary 2019–2021 ČR*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2023. ISBN 978-80-7472-034-5. ISSN 1210-857-X. Dostupné také z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=record&id=8447>.
2. FIALA, Richard; ZÁŤURA, František a ŽENÍŠEK, Jaroslav. *Adenokarcinom prostaty: od PSA k terapii*. Urolog. Praha: StudiaGeo, c2001
3. WILD, Christopher, WEIDERPASS, Elisabete, STEWART, Bernard. *World cancer report: cancer research for cancer prevention*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. ISBN 978-92-832-0448-0
4. CORNFORD, Philip, TILKI, Derya, BERGH, van der Roderick C. N., BRIERS, Eric, EBERLI, Daniel et al. *EAU – EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3 Dostupné z <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>. [cit. 2024-06-18].
5. HUGOSSON, Jonas; ROOBOL, Monique J.; MÅNSSON, Marianne; TAMMELA, Teuvo L.J.; ZAPPA, Marco et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. Online. *European Urology*. 2019, roč. 76, č. 1, s. 43-51. ISSN 03022838. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.009>. [cit. 2024-06-18].
6. KOUDELKOVÁ, Marcela, ZACHOVAL, Roman, FERDA, Jiří, BABJUK, Marek, VRANOVÁ, Markéta, et al., *Prostascreeing.cz – Program časného záchytu karcinomu prostaty* [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2024. [cit. 2024-06-23]. Dostupný z: <https://www.prostascreeing.cz>.
7. PETROVICKÝ, Pavel. *Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi*. Martin: Osveta, c2001. ISBN 80-8063-047-x
8. LÜLLMANN-RAUCH, Renate. *Histologie*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3729-4

9. ZVARA, Vladimír, HORŇÁK, Michal. *Urologické operace*. Martin. Osveta. 2011. ISBN 978-80-8063-338-7
10. TRÁVNÍK, Pavel. *Klinická fyziologie lidské reprodukce*. Praha: Grada Publishing, 2022. ISBN 978-80-271-1275-3.
11. HANUŠ, Tomáš a Petr MACEK. *Urologie pro mediky*. V Praze: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2015. ISBN 978-80-246-3008-3.
12. ZÁMEČNÍK, Libor. *Moderní farmakoterapie v urologii*. Praha: Maxdorf, [2019]. ISBN 978-80-7345-609-2
13. ROEHRBORN, C G. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Online. *International Journal of Impotence Research*. 2008, roč. 20, č. S3, s. S11-S18. ISSN 0955-9930. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/ijir.2008.55>. [cit. 2024-06-21]
14. DVOŘÁČEK, Jan, BABJUK, Marco, et al. *Onkourologie*. Praha, Galén, 2005, ISBN 80-7262-349-4. s. 225-431
15. WEIN, Alan, KAVOUSSI, Luis, PARTIN, Alan, PETERS, Craig. *Campbell-Walsh Urology, 11th Edition*. Elsevier Science, 2015. ISBN 978-14-5577-567-5
16. BRIERLEY, James, GOSPODAROWICZ, Mary K., WITTEKIND, Christian. TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 8. vydání, Grada, 2024, 978-80-7472-185-X, Dostupné z: <https://www.bookport.cz/e-kniha/tnm-klasifikace-zhoubnych-novotvaru-1819481/#>.
17. STOCKING, John J.; FIANDALO, Michael V.; POP, Elena A.; WILTON, John H.; AZABDAFTARI, Gissou et al. Characterization of Prostate Cancer in a Functional Eunuch. Online. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016, roč. 14, č. 9, s. 1054-1060. ISSN 1540-1405. Dostupné z: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0116>. [cit. 2024-06-21]
18. HEMMINKI, Kari. Familial risk and familial survival in prostate cancer. Online. *World Journal of Urology*. 2012, roč. 30, č. 2, s. 143-148. ISSN 0724-4983. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0801-1>. [cit. 2024-06-18].

19. JANSSON, K. Fredrik, Olof AKRE, Hans GARMO, Anna BILL-AXELSON, Jan ADOLFSSON, Pär STATTIN a Ola BRATT. Concordance of Tumor Differentiation Among Brothers with Prostate Cancer. *European Urology* [online]. 2012, **62**(4), 656-661 [cit. 2024-06-18]. ISSN 03022838. Dostupné z: [doi:10.1016/j.eururo.2012.02.032](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.032)
20. RANDAZZO, Marco, MÜLLER, Alexander, CARLSSON, Sigrid, EBERLI, Daniel, HUBER, Amdreas, et al. "A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau)." *BJU international* vol. 117,4 (2016): 576-83. [doi:10.1111/bju.13310](https://doi.org/10.1111/bju.13310)
21. GIRI, Veda N.; HEGARTY, Sarah E.; HYATT, Colette; O'LEARY, Erin; GARCIA, John et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. Online. *The Prostate*. 2019, roč. 79, č. 4, s. 333-339. ISSN 0270-4137. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/pros.23739>. [cit. 2024-06-21]
22. NYAME, Yaw A.; COOPERBERG, Matthew R.; CUMBERBATCH, Marcus G.; EGGNER, Scott E.; ETZIONI, Ruth et al. Deconstructing, Addressing, and Eliminating Racial and Ethnic Inequities in Prostate Cancer Care. Online. *European Urology*. 2022, roč. 82, č. 4, s. 341-351. ISSN 03022838. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.03.007>. [cit. 2024-06-21]
23. COOK, L S et al. "Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants." *The Journal of urology* vol. 161,1 (1999): 152-5.
24. XIE, Liping; RAO, Dapang; YU, Haifeng; BAI, Yu a ZHENG, Xiangyi. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. Online. *OncoTargets and Therapy*. ISSN 1178-6930. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/OTT.S89769>. [cit. 2024-06-21].

25. CHEN, Xiaonan; ZHAO, Yiqiao; TAO, Zijia a WANG, Kefeng. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Online. *BMJ Open*. 2021, roč. 11, č. 2. ISSN 2044-6055. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038902>. [cit. 2024-06-21].
26. RIDER, Jennifer R.; WILSON, Kathryn M.; SINNOTT, Jennifer A.; KELLY, Rachel S.; MUCCI, Lorelei A. et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. Online. *European Urology*. 2016, roč. 70, č. 6, s. 974-982. ISSN 03022838. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.027>. [cit. 2024-06-21].
27. BHINDI, Bimal; WALLIS, Christopher J. D.; NAYAN, Madhur; FARRELL, Ann M.; TROST, Landon W. et al. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer. Online. *JAMA Internal Medicine*. 2017, roč. 177, č. 9. ISSN 2168-6106. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.2791>. [cit. 2024-06-21].
28. SCHRÖDER, Fritz H; HUGOSSON, Jonas; ROOBOL, Monique J; TAMMELA, Teuvo L J; ZAPPA, Marco 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. Online. *The Lancet*. 2014, roč. 384, č. 9959, s. 2027-2035. ISSN 01406736. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60525-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60525-0). [cit. 2024-06-18].
29. BENSON, Mitchell C., Ihn SEONG WHANG, Allan PANTUCK, Kenneth RING, Steven A. KAPLAN, Carl A. OLSSON a William H. COONER. Prostate Specific Antigen Density: A Means of Distinguishing Benign Prostatic Hypertrophy and Prostate Cancer. *Journal of Urology* [online]. 1992, **147**(3 Part 2), 815-816 [cit. 2024-06-19]. ISSN 0022-5347. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-5347(17)37393-7
30. Confederation of Regional Cancer Centres. *Organised Prostate Cancer Testing (OPT) Description and Recommendations*. Version 5.1. Stockholm, 2024, [online]. Dostupné z: <https://cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/prevention-tidig-upptackt/prostatacancerstestning/swedish-opt-guidelines-2024.pdf> [cit. 2024-06-21].

31. DE LA CALLE, Claire; PATIL, Dattatraya; WEI, John T.; SCHERR, Douglas S.; SOKOLL, Lori et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. Online. *Journal of Urology*. 2015, roč. 194, č. 1, s. 65-72. ISSN 0022-5347. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.091>. [cit. 2024-06-21]
32. XU, Lilly, ZHANG, Gumuyang, SHI, Bing, LIU, Yanhan, ZOU, Tingting, et al. Comparison of biparametric and multiparametric MRI in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Imaging* **19**, 90 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0274-9>
33. ADNAN, Aadil a BASU, Sandip. PSMA Receptor-Based PET-CT: The Basics and Current Status in Clinical and Research Applications. Online. *Diagnostics*. 2023, roč. 13, č. 1. ISSN 2075-4418. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13010158>. [cit. 2024-06-22].
34. KUDLÁČKOVÁ, Šárka; ZÁŤURA, František a TUDÖS, Zbyněk. Cílená biopsie prostaty pomocí magnetické rezonance – 1. část. Online. *Urologie pro praxi*. 2017, roč. 18, č. 2, s. 69–72. Dostupné z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2017/02/05.pdf>. [cit. 2024-06-22].
35. FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC. *Průvodce diagnózou: Nádory prostaty*. Online. Dostupné z: <https://onkologie.fnol.cz/uploads/composer/jkrhfl6hot-2.%20%20N%C3%A1dory%20prostaty.pdf>. [cit. 2024-06-22]
36. BRAY, Freddie; LAVERSANNE, Mathieu; SUNG, Hyuna; FERLAY, Jacques; SIEGEL, Rebecca L. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Online. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024, roč. 74, č. 3, s. 229-263. ISSN 0007-9235. Dostupné z: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>. [cit. 2024-06-22]
37. ÚZIS. *Národní onkologický registr*. Online. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-onkologicky-registr>. [cit. 2024-06-22].

38. ÚZIS ČR. *Zdravotnická ročenka České republiky 2021: Czech health statistics yearbook .2021*. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha, 2022, ISSN 1210-9991
39. ÚZIS. *Novotvary 2010 ČR*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, ISBN 978-80-7472-034-5. ISSN 1210-857X. Online. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/novot2010.pdf>
40. ÚZIS. *Novotvary 2016 ČR*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, ISBN 978-80-7472-034-5. ISSN 1210-857X. Online. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/novotvary2016.pdf>
41. DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDEK Jan, VYZULA Rostislav. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2024-4-29]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
42. SCHRÖDER, Fritz H.; HUGOSSON, Jonas; ROOBOL, Monique J.; TAMMELA, Teuvo L.J.; CIATTO, Stefano et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. Online. *New England Journal of Medicine*. 2009, roč. 360, č. 13, s. 1320-1328. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810084>. [cit. 2024-06-22]
43. BEYER, Katharina, LEENEN, Renée, VENDERBOS, Lionne D. F., HELLEMAN, Jozien, DENIJS, Frederique Denijs, et al. Health Policy for Prostate Cancer Early Detection in the European Union and the Impact of Opportunistic Screening: PRAISE-U Consortium *Journal of Personalized Medicine* . 2024, 14, 1: 84. <https://doi.org/10.3390/jpm14010084>
44. SMAILYTĖ, Giedrė a ALEKNAVICIENE, Birute. Incidence of prostate cancer in Lithuania after introduction of the Early Prostate Cancer Detection Programme, *Public Health*, Volume 126, Issue 12, 2012, Pages 1075-1077, ISSN 0033-3506, <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2012.01.016>.
45. PATASIUS, Ausvydas, KRILAVICIUTE, Agne, SMAILYTE, Giedre. Prostate Cancer Screening with PSA: Ten Years' Experience of Population Based Early Prostate Cancer Detection Programme in Lithuania. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9, č. 12: s. 3826. <https://doi.org/10.3390/jcm9123826>

46. BRATT, Ola. *Organised prostate cancer testing*. Online. In: . 2024. Dostupné z: <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/prevention-och-tidig-upptackt/prostatacancertestning/organised-prostate-cancer-testing/>. [cit. 2024-06-22].
47. EAU. *PRAISE-U*. Online. Uroweb. Dostupné z: <https://uroweb.org/praise-u>. [cit. 2024-06-23].
48. IDA-TALLINNA KESKHAIGLA. *ETCH participates in feasibility study for early detection of prostate cancer*. Online. 2024. Dostupné z: <https://www.itk.ee/en/news/etch-participates-feasibility-study-early-detection-prostate-cancer>. [cit. 2024-06-23].
49. ÚZIS. *PRAISE-U – Povědomí o rakovině prostaty a iniciativa pro screening v Evropské unii*. Online. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=o-nas--projekty&prid=28>. [cit. 2024-06-23].
50. *W Polsce, w ramach PRAISE-U, rusza wczesne wykrywanie raka prostaty. To największy pilotaż w Europie*. Online. Rynekzdrowia.pl. 2023. Dostupné z: <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/W-Polsce-w-ramach-PRAISE-U-rusza-wczesne-wykrywanie-raka-prostaty-To-najwiekszy-pilotaz-w-Europie,252539,1013.html>. [cit. 2024-06-23].
51. NORTON, Danielle. *The Dilemma of Identifying and Treating Life limiting Prostate Cancer: Prostate Check may be the future of Men's cancer screening*. Online. Hospitalprofessionalnews.ie. 2023. Dostupné z: <https://hospitalprofessionalnews.ie/2023/09/25/life-limiting-prostate-cancer/>. [cit. 2024-06-23].
52. XUNTA DE GALICIA. *La Xunta participará en el proyecto europeo PRAISE-U con el objetivo de optimizar la detección precoz del cáncer de próstata*. Online. 2023. Dostupné z: <https://www.xunta.gal/es/notas-de-prensa/-/nova/79521/xunta-participara-proyecto-europeo-praise-con-objetivo-optimizar-deteccion-precoz>. [cit. 2024-06-23].

53. SERVIZIO GALEGO DE SAÚDE. *Salud Pública y área Sanitaria de Ferrol, junto con Manresa, pilotan en Espana un cribado europeo de cáncer de próstata*. Online. Sala de comunicación. 2023. Dostupné z: <https://www.xunta.gal/es/notas-de-prensa/-/nova/79521/xunta-participara-proyecto-europeo-praise-con-objetivo-optimizar-deteccion-precoz>. [cit. 2024-06-23].
54. XARXA ASSISTENCIAL UNIVERSITÁRIA DE MANRESA. *Althaia, una organització amb valors, compromesa amb la societat i el país*. Online. 2023. Dostupné z: <https://www.althaia.cat/althaia/ca/corporatiu/qui-som>. [cit. 2024-06-23]
55. XARXA ASSISTENCIAL UNIVERSITÁRIA DE MANRESA. *Althaia participa en un projecte de recerca europeu que vol millorar la detecció precoç del càncer de pròstata*. Online. 2023. Dostupné z: <https://www.althaia.cat/althaia/ca/corporatiu/comunicacio/noticies/althaia-participa-en-un-projecte-de-recerca-europeu-que-vol-millorar-la-deteccio-precoc-del-cancer-de-prostata>. [cit. 2024-06-23].
56. BRATT, Ola, GODTMAN, Rebecka, Arnsrud, JIBORN, Thomas, WALLSTRÖM, Jonas, AKRE, Olof Akre, et al., Population-based Organised Prostate Cancer Testing: Results from the First Invitation of 50-year-old Men, *European Urology*, 85, 3, 2024, s. 207-214, ISSN 0302-2838, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.11.013>.
57. KOMISE PRO PŘÍPRAVU PROGRAMU ČASNÉHO ZÁCHYTU KARCINOMU PROSTATY. *Metodika realizace populačního pilotního programu časného zachytu karcinomu prostaty v ČR*. Online 2023. Dostupné z: https://mzd.gov.cz/wp-content/uploads/2023/08/PROSTATATA_01-Metodika_casneho_zachytu_karcinomu_prostaty_1A.pdf
58. MÁJEK, Ondřej, KOUDELKOVÁ, Marcela, HEJCMANOVÁ, Kateřina, BABJUK, Marek, ZACHOVAL, Roman, et. al. Population pilot programme for prostate cancer early detection in the Czech Republic: Situation analysis and planned design. Online. 2023. Dostupné z: <https://nsc.uzis.cz/res/file/akce/20230621-icsn/icsn-2023-majek.pdf>

59. ARSOV, Christian, ALBERS, PETER, HERKOMMER Kathleen, GSCHWEND, Jürgen, IMKAMP, Florian et al. A randomized trial of risk-adapted screening for prostate cancer in young men—Results of the first screening round of the PROBASE trial. *Int. J. Cancer*. 2022; 150(11): 1861-1869. doi:[10.1002/ijc.33940](https://doi.org/10.1002/ijc.33940)
60. MARSDEN, Teresa; LOMAS, Derek J; MCCARTAN, Neil; HADLEY, Joanna; TUCK, Steve et al. ReIMAGINE Prostate Cancer Screening Study: protocol for a single-centre feasibility study inviting men for prostate cancer screening using MRI. Online. *BMJ Open*. 2021, roč. 11, č. 9. ISSN 2044-6055. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048144>. [cit. 2024-06-23].
61. BENAFIF, Sarah; NI RAGHALLAIGH, Holly; MCGROWDER, Eva; SAUNDERS, Edward J.; BROOK, Mark N. et al. The BARCODE1 Pilot: a feasibility study of using germline single nucleotide polymorphisms to target prostate cancer screening. Online. *BJU International*. 2022, roč. 129, č. 3, s. 325-336. ISSN 1464-4096. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/bju.15535>. [cit. 2024-06-23].
62. KRILAVICIUTE, Agne; BECKER, Nikolaus; LAKES, Jale; RADTKE, Jan Philipp; KUCZYK, Markus et al. Digital Rectal Examination Is Not a Useful Screening Test for Prostate Cancer. Online. *European Urology Oncology*. 2023, roč. 6, č. 6, s. 566-573. ISSN 25889311. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.09.008>. [cit. 2024-06-30].

SEZNAM ZKRATEK

ATM ataxia teleangiectasia mutated

ASAP atypická proliferace malých acinů (z ang. atypical small acinar proliferation)

BPH Benigní hyperplazie prostaty

bpMRI biparametrická magnetická rezonance

BRCA1/2 (Breast cancer gene 1/2)

C44 nemelanomová nádorová onemocnění kůže (MKN-10)

C61 zhoubný nádor prostaty (MKN-10)

CPG Cambridge prognostic group

CT výpočetní tomografie

ČR Česká republika

DRE vyšetření prostaty přes konečník (z ang. Digital Rectal Examination)

EU Evropská Unie

EAU Evropská urologická společnost

ERSPC Evropská randomizovaná studie screeningu karcinomu prostaty (The European Randomized study of Screening for Prostate Cancer)

EU Evropská unie

EU Evropská unie

FNOL Fakultní nemocnice Olomouc

GS Gleasonův gradingový systém

CHECK2 checkpoint kinase 2

IARC Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (International Agency for Research on Cancer)

ISUP Mezinárodní společnost urologické patologie (International Society for Urological Pathology)

LUTS symptomy dolních močových cest (z angl. Lower Urinary Tract Symptoms)

MKN-10 mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize

mpMRI multiparametrická magnetická rezonance

MRI magnetická rezonance (z angl. Magnetic resonance imaging)

NIDDK Národní institut pro diabetes, nemoci trávicího ústrojí a ledvin (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)

NIH Národní institut zdraví (National Institutes of Health)

NND Počet osob, které musí být diagnostikovány pro odvrácení jednoho úmrtí na dané onemocnění, této práci karcinom prostaty (Number Needed to Diagnose)

NNI Počet osob, které musí být pozvány k účasti na screeningu pro odvrácení jednoho úmrtí na dané onemocnění, této práci karcinom prostaty (Number Needed to Invite)

NOR Národního onkologický registr

p.r. vyšetření per rectum (přes konečník)

PET pozitronová emisní tomografie

PHI Index zdravé prostaty (Prostate Health Index)

PIN prostatická intraepiteliální neoplázie

PI-RADS 1-5 škála hodnocení suspektních nálezů při magnetické rezonanci prostaty (Prostate Imaging–Reporting and Data System)

PRAISE-U Osvěta o rakovině prostaty a iniciativa pro screening v Evropské unii (Prostate cancer Awareness and Initiative for Screening in the European Union)

PSA Prostatický specifický antigen

PSAD PSA denzita

PSMA prostatický specifický membránový antigen

RA rodinná anamnéza

TNM systém klasifikace zhoubných nádorů z ang. Tumor, Node, Metastasis (Nádor, Uzlina, Metastáza)

TRUS transrektální ultrasonografie

UICC Unie pro mezinárodní kontrolu rakoviny (Union for International Cancer Control)

ÚZIS Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

VPL Všeobecný praktický lékař

WHO Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

ZN zhoubný novotvar

SEZNAM TABULEK

Tab. č. 1 – TNM klinická klasifikace

Tab. č.2 - Rozdělení do stádií dle TNM klasifikace

Tab. č. 3 – Stanovení ISUP grade na základě Gleasonova skóre

Tab. č. 4 – Zastoupení pozitivní rodinné anamnézy, období 2010-2023

Tab. č. 5 – Zastoupení jednotlivých klinických stádií na základě p.r. vyšetření před biopsií a podíl suspektního p.r. vyšetření, období 2010-2023

Tab. č. 6 – Počet provedených primobiopsií a počet provedených MRI před biopsií v letech 2010-2023

Tab. č. 7 – Zastoupení histologických nálezů při biopsii prostaty, období 2010-2023

Tab. č. 8 – Kategorizace do gradingových skupin podle ISUP

Tabulka č. 9 - Porovnání skupiny s histologicky potvrzeným adenokarcinomem a bez prokázaného adenokarcinomu v hladině PSA a PSAD

Tabulka č. 9 - Porovnání skupiny s histologicky potvrzeným adenokarcinomem a bez prokázaného adenokarcinomu v hladině PSA a PSAD

Tab. č. 10 – Porovnání skupin podle histologického nálezu v hladině PSA

Tab. č. 11 - Post-hoc testy Dunnové pro parametr PSA (tabulka uvádí hladiny signifikace pro porovnání skupin)

Tab. č. 12 – Porovnání skupin podle histologického nálezu v hodnotě PSAD

Tab. č. 13 – Post-hoc testy Dunnové, parametr PSAD (tabulka uvádí hladiny signifikace pro porovnání skupin)

Tab. č. 14 - Spolehlivost predikce výskytu adenokarcinomu

Tab. č. 15 - Porovnání skupin podle histologického nálezu v nálezu při vyšetření p.r.

Tab. č. 16 - Fisherův exaktní post-hoc test (porovnání skupin podle histologického nálezu po dvojicích)

Tab. č. 17 – Histologické nálezy u pacientů s hodnotou PSA < 3 ng/ml

Tab. č. 18 – Grading podle ISUP u pacientů s adenokarcinomem prostaty při PSA < 3 ng/ml

Tab. č.19 - Histologický nález u pacientů s PSA < 3 ng/ml podle výsledku p.r. vyšetření

Tab. č. 20 - Histologický nález u pacientů s PSA > 3, kteří by byli dále došetřeni urologem a zároveň PSAD < 0,15 ng/ml/ml a negativním nálezem p.r. bez zohlednění výsledku PSA velocity

Tab. č. 21 – Grading podle ISUP u Histologického nálezu adenokarcinomu prostaty u pacientů s PSA > 3 ng/ml, kteří by byli dále došetřeni urologem a zároveň PSAD < 0,15 ng/ml/ml a negativním nálezem p.r. bez zohlednění výsledku PSA velocity

SEZNAM GRAFŮ

Graf č.1 - Zhoubné onemocnění s nejvyšší incidencí v jednotlivých zemích v roce 2022

Graf č.2 - Globální rozložení odhadované věkově standardizované (světové) incidence na 100 000 osoboroků pro karcinom prostaty v roce 2018

Graf č. 3 - Věkově standardizované (světové) míry incidence na 100 000 osoboroků podle kalendářních let ve vybraných zemích pro rakovinu prostaty, přibližně v letech 1978-2012

Graf č. 4 - Globální rozložení odhadované věkově standardizované (světové) mortality na 100 000 osoboroků pro karcinom prostaty v roce 2018

Graf č. 5 - Věkově standardizované (světové) míry mortality na 100 000 osoboroků podle kalendářních let ve vybraných zemích pro rakovinu prostaty, přibližně v letech 1978-2012

Graf č.6 - Zhoubné onemocnění s nejvyšší incidencí v jednotlivých zemích v roce 2022

Graf č. 7 - Vývoj hrubé incidence vybraných onkologických diagnóz u mužů v ČR

Graf č. 8 - Vývoj hrubé incidence ZN prostaty v ČR

Graf č. 9 - Vývoj hrubé mortality ZN prostaty v ČR

Graf č. 10 - Věkově specifická incidence ZN prostaty v ČR, období 2017–2021

Graf č. 11 - Zastoupení klinických stádií podle TNM klasifikace, období 1983–2021

Graf č. 12 - Hodnoty 5letého relativního přežití (doplněné 95% intervaly spolehlivosti) léčených pacientů s C61 dle období a klinického stadia onemocnění (sloučena stadia I + II)

Graf č. 13 – Hrubá incidence ZN prostaty v jednotlivých krajích ČR v období 2017-2021

Graf č. 14 – Vývoj incidence ZN prostaty diagnostikovaném v I. klinickém stádiu ve Zlínském kraji v období 2011–2021

Graf č. 15 – Vývoj incidence ZN prostaty diagnostikovaném v I. klinickém stádiu ve Plzeňském kraji v období 2011–2021

Graf č. 16 - Incidence karcinomu prostaty a a mortalita specifická pro karcinom prostaty odhadnuté podle Nelson-Aalenova přístupu a podle přístupu kompetitivního rizika

Graf. č. 17 - Přežití specifické pro karcinom prostaty u osob zachycených během 1. kola screeningu a u osob zachycených během opakovaného screeningu

Graf č. 18 – Věk v době biopsie (rozdělení do skupin), období 2010-2023

Graf č. 19 – Zastoupení klinických stádií na základě vyšetření p.r. před biopsií, období 2010-2023

Graf č. 20 – Procentuální podíl biopsií s předchozí provedenou MRI, období 2016-2023

Graf č. 21 - Kvartilové box grafy – distribuce hladiny PSA ve skupinách podle histologického nálezu

Graf č. 22 - Kvartilové box grafy – distribuce hladiny PSAD ve skupinách podle histologického nálezu

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. č. 1 - Schéma programu časného záchytu karcinomu prostaty – všeobecný praktický lékař

Obr. č. 2 - Schéma programu časného záchytu karcinomu prostaty – urolog

Obr. č. 3 - Diagnostický postup u pacientů s hodnotou PSA >3ng/ml nebo při suspektním nálezu p.r. (DRE = vyšetření p.r., z ang. Digital Rectal Examination)