

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Klinická diagnostika karcinomu prostaty
Bakalářská práce

2022

Karolína Táborská

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Clinical diagnosis of prostate cancer

Bachelor thesis

2022

Karolína Táborská

Prohlašuji:

Práci s názvem Klinická diagnostika karcinomu prostaty jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 1.7. července 2022

Karolína Tábořská

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Karolína Táborská**
Osobní číslo: **C18293**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Klinická diagnostika karcinomu prostaty**
Téma práce anglicky: **Clinical Diagnosis Of Prostate Carcinoma**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Seznamte se s literárními údaji o vzniku a průběhu nádorového onemocnění prostaty se zaměřením na screeningové metody umožňující včasné odhalení tohoto onemocnění.
2. Popište prevalenci nádorového onemocnění prostaty v ČR od roku 2000 a porovnejte ji s vybranými zeměmi Evropské unie. Tyto údaje doplňte i o perspektivy vývoje tohoto onemocnění do roků 2030 – 2040.
3. Vyhledejte současné invazivní a neinvazivní diagnostické metody, popište jejich provádění, jejich výhody a nevýhody, jak pro pacienta, tak i pro lékaře.
4. Popište onkologické a jiné komplikace tohoto onemocnění a vyhledejte pravděpodobnost jejich výskytu.
5. Podrobně popište léčbu tohoto onemocnění se zaměřením na chirurgické, radiologické, farmakologické, chemoterapeutické a jiné metody, a to i na experimentálně vyvíjené metodiky a farmaceutické preparáty.
6. Informace přehledně zpracujte, použijte obrázky, schémata a grafy a ze získaných literárních údajů vyvoďte závěry o diagnostických a léčebných postupech u nemocných s nádorovým onemocněním prostaty.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.**
Katedra biologických a biochemických věd
Konzultant bakalářské práce: **Ing. Martina Špryncová**
Katedra biologických a biochemických věd
Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2021

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych chtěla tímto poděkovat prof. Ing. Alexandru Čeganovi, CSc. za ochotu, trpělivost, poskytnutí literatury a za vedení mé bakalářské práce. Poděkování též patří vedoucí laborantce Evě Srovnalové za poskytnutí materiálů a umožnění náhledu do provozu laboratoře oddělení Ústavu klinické a molekulární patologie. Na závěr bych chtěla poděkovat rodině a přátelům za podporu po celou dobu studia.

ANOTACE

Tématem této bakalářské práce je popis klinické diagnostiky karcinomu prostaty. Zabývá se především charakteristikou karcinomu prostaty, etiologií, epidemiologií, symptomatologií, screeningem, diagnostickými a léčebnými postupy a také jejich komplikacemi

KLÍČOVÁ SLOVA

Prostata, karcinom, screening

TITLE

Clinical diagnosis of prostate cancer

ANNOTATION

The topic of this bachelor thesis is a description of the clinical diagnosis of prostate cancer. It deals mainly with the characteristics of prostate cancer, etiology, epidemiology, symptomatology, screening, diagnostic and treatment procedures, as well as their complications.

KEY WORDS

Prostate, carcinoma, screening

OBSAH

ÚVOD	13
1. REPRODUKČNÍ SYSTÉM	14
1.1 Anatomie a histologie prostaty	14
1.2 Fyziologie prostaty	15
2. KARCINOM PROSTATY	16
2.1 Etiologie.....	16
2.2 Epidemiologie.....	17
2.3 Patologie	18
2.3.1 Prostatická intraepiteliální neoplazie (PIN).....	18
2.3.2 Adenokarcinom prostaty	19
2.3.3 Malobuněčný karcinom	19
2.3.4 Intraduktální karcinom.....	20
2.4 Klasifikace karcinomu prostaty	20
2.4.1 Klasifikace TNM	20
2.4.2 Klasifikace histopatologického stupně diferenciacie (grading).....	21
3. DIAGNOSTIKA KARCINOMU PROSTATY	23
3.1 Vyšetření pro stanovení diagnózy.....	23
3.1.1 Digitální rektální vyšetření	23
3.1.2 Prostatický specifický antigen	24
3.1.3 Biopsie prostaty	25
3.1.4 Transrektální ultrasonografie.....	25
3.2 Vyšetření pro stanovení stádia karcinomu.....	25
3.2.1 Scintigrafické vyšetření skeletu	25
3.2.2 Výpočetní tomografie	26
3.2.3 Magnetická rezonance	26
3.2.4 Včasná detekce karcinomu prostaty	27

4. LÉČBA KARCINOMU PROSTATY	28
4.1 Radikální prostatektomie	28
4.2 Radioterapie	29
4.3 Aktivní sledování.....	29
4.4 Hormonální léčba.....	30
4.5 Peroperační histologie během roboticky asistované radikální prostatektomie s lymfadenektomií.....	30
5. LABORATORNÍ ZPRACOVÁNÍ PROSTATY	33
5.1 Laboratorní bioptické vyšetření prostaty	34
5.1.1 Krájení a napínání vzorku na podložní sklo	35
5.1.2 Barvení.....	36
5.2 Imunohistochemické vyšetření	37
5.2.1 Protein p63	38
5.2.2 CK, High-molecular -weight cytokeratins CK – V (HMW)	39
5.2.3 AMACR (α -methylacyl-CoA racemáza).....	40
5.2.4 ERG	40
5.2.5 Ki67	41
5.2.6 PSA	42
ZÁVĚR	43
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	44

SEZNAM ILUSTRACÍ

Obrázek 1: Anatomické schéma prostaty.....	15
Obrázek 2: Příprava preparátu na IFS	31
Obrázek 3: Příprava preparátu na IFS, pravý a levý laterální.	32
Obrázek 4: Prostata po vyjmutí z fixačního činidla.	33
Obrázek 5: Tkáňový procesor Leica	34
Obrázek 6: Přístroj pro zalévání vzorku tkáně a následný vznik mega bloků	34
Obrázek 7: Zhotovené megabloky	35
Obrázek 8: Sáňkový mikrotom Leica.....	35
Obrázek 9: Megablok připravený na krájení.....	36
Obrázek 10: Obarvený vzorek metodou HE	36
Obrázek 11: Schématické zobrazení primární protilátky při přímé imunohistochemické metodě	37
Obrázek 12: Schématické zobrazení primární a sekundární protilátky při nepřímé dvojstupnové imunohistochemické metodě.....	38
Obrázek 13: Imunohistochemické značení proteinu p63, kdy se pozitivita zobrazuje jako tmavé části ve vzorku	39
Obrázek 14: CK-V–v levé části nádorové žlázy bez reakce (Ca), uprostřed high-grade PIN žlázy s fragmentovanou vrstvou buněk (h-g PIN), vpravo nahoře BHP se silnou pozitivitou v oblasti bazálních buněk.....	40
Obrázek 15: Adenokarcinom prostaty. Využito imunohistochemické barvení AMACR. Zřejmé je charakteristicky granulované cytoplazmatické barvení maligních buněk.....	40
Obrázek 16: Karcinom prostaty barvený anti-ERG protilátkou za použití peroxidázového konjugátu a DAB	41
Obrázek 17: Low-grade uroteliální karcinom, imunochemické vyšetření markeru Ki-67 ve tkáni.	41

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Incidence a mortalita karcinomu prostaty17

Graf 2: Incidence a mortalita v závislosti na věku pacienta18

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: TNM klasifikační systém21

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AMACR	α -methylacyl-CoA racemáza
BHP	benigní hyperplazie prostaty
BMI	body mass index
CK-V	kreatinkináza
CT	výpočetní tomografie (computer tomography)
ČR	Česká republika
DRE	vyšetření per rectum (digital rectal examination)
FNOL	fakultní nemocnice Olomouc
GS	Glesonovo skóre
HE	hematoxylin-eozin
IFS	Intraoperative Frozen Section
IGRT	radioterapie naváděná obraze
IMRT	intenzity modulated radioterapy
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou
KP	karcinom prostaty
MR	magnetická rezonance
MRS	magnetická rezonanční spektroskopie
PET	pozitronová emisní tomografie
PIN	prostatická intraepiteliální neoplazie
PSA	prostatický specifický antigen
RP	radikální prostatektomie
SCC	malobuněčný karcinom
TNM	klasifikace zhoubných novotvarů – nádor (tumour), uzliny (nodes), metastázy
TRUS	transrektální ultrasonografie
UICC	the Union for International Cancer Control
USA	Spojené státy americké
ZN	zhoubný nádor

ÚVOD

Listopad je měsíc knírků. Mnoho mužů po celém světě si v listopadu nechává knírek narůst. Je to symbol vyjadřující podporu charitativní akci, která se snaží zvýšit povědomí o prevenci karcinomu prostaty. Název hnutí Movember vznikl z anglických slov moustache (knírek) a november (listopad). V České republice hutí Movember spravuje nadační fond Muži proti rakovině, který usilovně zvyšuje informovanost o prevenci a vzniku karcinomu prostaty. Zároveň se snaží prolomit tabu tohoto velice citlivého tématu (Katolická, 2020).

Karcinom prostaty bezpochyby představuje závažný medicínský i společenský problém. Je druhým nejčastěji diagnostikovaným zhoubným nádorem u mužů s odhadovaným počtem 1,4 milionu diagnóz na celém světě v roce 2020. Jedná se o nejčastěji diagnostikovaný nádor (vyjma některých kožních malignit) u českých mužů a patří k jedné z nejčastějších příčin úmrtí na maligní onemocnění (Babjuk, 2017; Culp, 2020).

Jelikož jsem se osobně setkala s propagací prevence karcinomu prostaty ve svém okolí a listopadová kampaň mě zaujala, začala jsem se o tuto problematiku více zajímat. V průběhu studia jsem část praktické výuky absolvovala v Ústavu klinické a molekulární patologie ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL). Zde jsem měla možnost se prakticky seznámit s laboratorní diagnostikou karcinomu prostaty. Tato praktická zkušenost pro mě byla velmi zajímavá a přínosná a ovlivnila volbu tématu méji bakalářské práce.

1. REPRODUKČNÍ SYSTÉM

Funkcí mužského reprodukčního systému, zahrnujícího varlata, penis a pomocné pohlavní orgány, je ukládat životaschopné semeno v ženském reprodukčním ústrojí. Uvnitř varlat produkují semenotvorné kanálky spermie, které následně dozrávají v nadvarlatech, aby se rozvinula jak pohyblivost, tak schopnost oplodnit vajíčko. Sekrece vedlejších pohlavních orgánů mají jedinečné složky včetně prostatického specifického antigenu (PSA) a zinku. Užitečný marker pro diagnostiku a terapeutické monitorování rakoviny prostaty je již zmíněný PSA (Mawhinney, Mariotti, 2012).

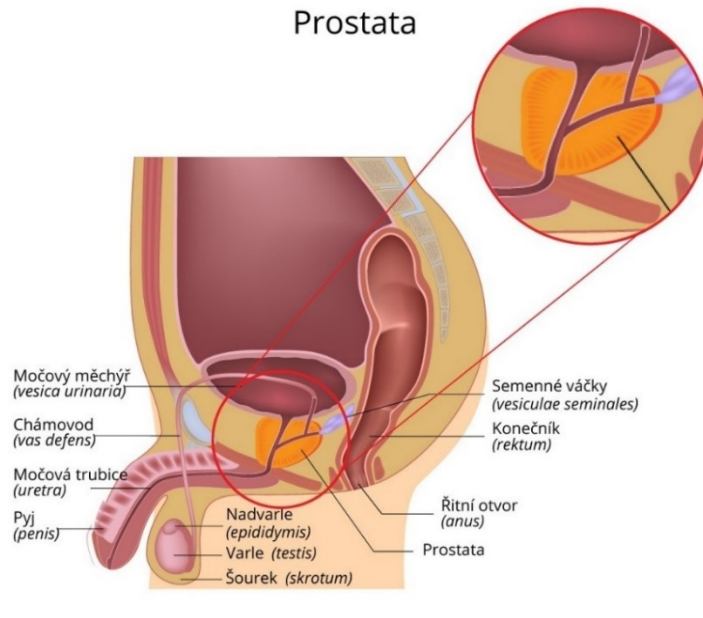
Reprodukční systém je regulován jak endokrinním systémem, tak nervovým systémem. Plazmatický testosteron, syntetizovaný a vylučovaný testikulárními intersticiálními Leydigovými buňkami, je primární androgenní hormon zodpovědný za indukci a udržování všech aspektů mužského fenotypu. Syntéza testosteronu Leydigovými buňkami je stimulována hormonem stimulujícím intersticiální buňky, gonadotropinem, který je vylučován z přední hypofýzy pod tropickým vlivem hypotalamického hormonu uvolňujícího gonadotropin. Testosteron je aromatizován na estradiol, a ten zvyšuje koncentraci globulinu vázajícího pohlavní hormony, který má relativně vysokou afinitu k plazmatickým androgenům. Endokrinní terapie byla aplikována jak na rakovinu prostaty, tak na benigní hypertrofii prostaty (Mawhinney, Mariotti, 2012).

1.1 Anatomie a histologie prostaty

Prostata nebo jiným názvem také předstojná žláza, je orgán, který se nachází pod močovým měchýřem v blízkosti močové trubice penisu a její hmotnost je přibližně 15 až 20 g. Prostata obklopuje prostatickou uretru, která odvádí moč z močového měchýře. Semenné váčky se nachází po obou stranách spodní části prostaty (Hanus, 2015; Ittmann, 2018; Lüllman-Rauch, 2012).

Jedná se o tubuloalveolární orgán, který je rozdělen na tři zóny podle McNeala, kterými jsou: periferní, tranzitorní a centrální. Periferní zónu můžeme najít na vnější části prostaty distálním směrem a je místem vzniku většiny karcinomů prostaty přibližně v 80 % případů. Z toho 10 až 20 % karcinomů prostaty (KP) vychází z tranzitorní zóny a méně než 5 % KP vychází z centrální zóny. Žlázový epitel lidské prostaty se skládá z acinů a kanálků, které jsou lemované třemi typy buněk (luminální, bazální a neuroendokrinní). Aciny mají u většiny případů zvlňený až papilární vzhled. Vzhled luminálních buněk je sloupovitý se světle eozinofilní cytoplazmou a kulatými jádry. Luminální buňky jsou schopné vylučovat do lumen

různé produkty, které přispívají k tvorbě semenné tekutiny. Jedním z produktů je PSA. Prostatická vazivová tkáň je tvořena buňkami hladké svaloviny, fibroblasty, krevními cévami a nervy. V prostatě se nevyskytuje žádná tuková tkáň (Hanuš, 2015; Ittmann, 2018; Lüllman-Rauch, 2012).



Obrázek 1: Anatomické schéma prostaty (Kliková, 2022).

1.2 Fyziologie prostaty

Prostata nepřetržitě produkuje vazký, čirý sekret, hromadící se v prostatických žlázkách, který vyživuje a chrání spermie. Během 24 hodin je vyprodukováno 0,5 až 2 ml sekretu. Jestliže dojde k naplnění prostatických žlázek, sekret přechází do močové trubice a močí je odváděn ven z těla. Druhou cestou vylučování prostatického sekretu je ejakulace, při které tvoří 15 až 30 % objemu ejakulátu. Při ejakulaci dochází stahování svaloviny prostatických žlázek a vyloučení sekretu do zadní močové trubice, kde se mísí se spermiemi a sekretem nadvarlat. Prostatický sekret se skládá z polyaminů, imunoglobulinů, proteáz, prostatické fosfatázy, zinku a kyseliny citronové. Prostatický sekret slouží k zajištění ideálních podmínek pro přežití a mobilitu spermií, zároveň má antibakteriální charakter, díky kterému zajišťuje ochranu spermií před bakteriemi v pochvě (Čihák, 2016; Kohlíček, 1991).

2. KARCINOM PROSTATY

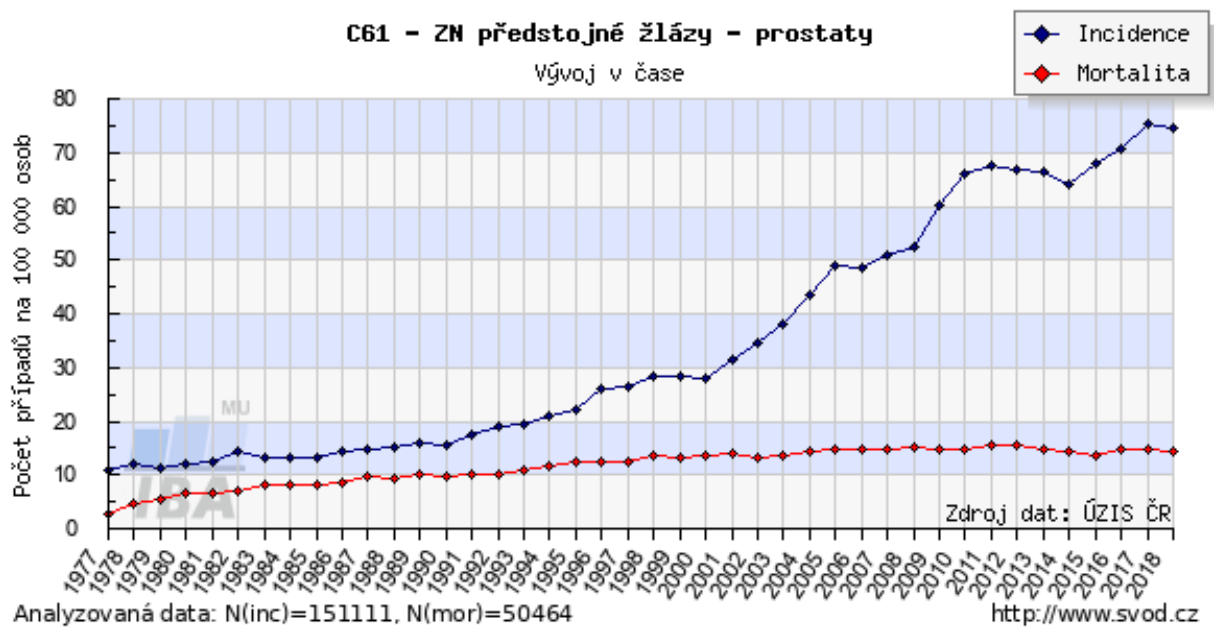
V 99 % případů onemocnění karcinomů prostaty je zastoupeno adenokarcinomem, charakterizovaným jako acinární, mikroacinární nebo konvenční. Zbytek tvoří karcinom malobuněčný, sarkomatoidní, adenoskvamózní, uroteliální, duktální a karcinom z prstenčitých a bazálních buněk. Zatímco první 3 uvedené typy lze zachytit v biopsii a mají velmi špatnou prognózu z důvodu vysoké agresivity nádoru. Karcinom duktální, mucinozní a z prstenčitých buněk lze zastihnout pouze v materiálu po transvezikální prostatektomii. Heterogenní morfolgie karcinomu prostaty umožňuje pozorovat několik histologických obrazců v jednom vzorku tkáně (Randolph, 1997).

2.1 Etiologie

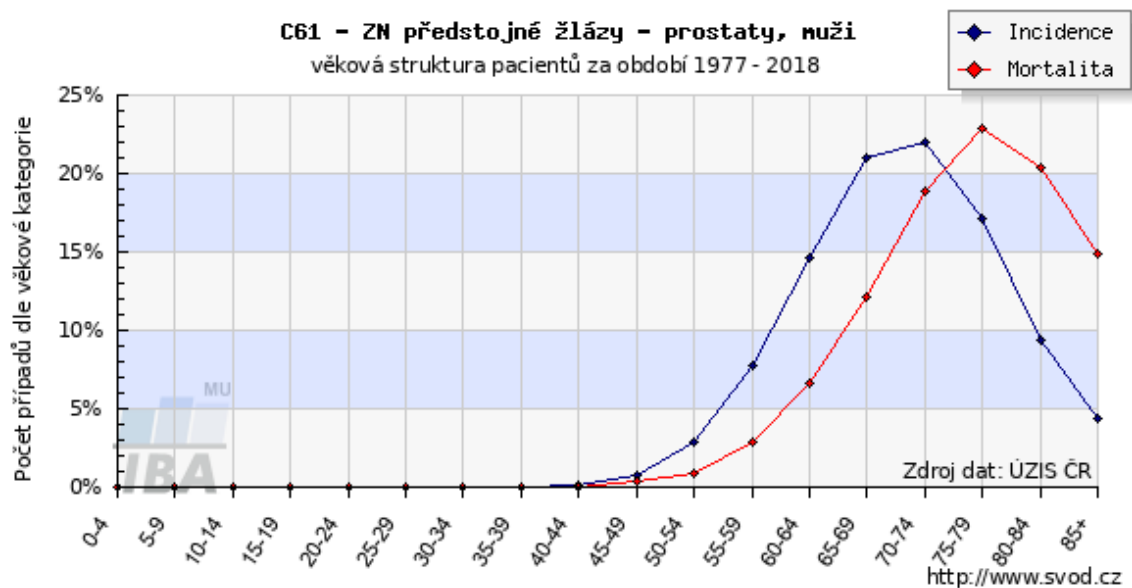
Hlavní příčina karcinomu prostaty není přesně určena, ale je známo několik rizikových faktorů, které pravděpodobně přispívají k výskytu onemocnění. Mezi potvrzené rizikové faktory patří věk, etnický původ a genetická zátěž. Obecně platí přímá úměra mezi věkem a četností výskytu karcinomu prostaty. Hanuš uvádí, že výskyt mikro ložisek KP u 80 až 90letých mužů dosahuje až 90 %. Zároveň uvádí, že nejvyšší riziko s ohledem na rasu je u Afroameričanů v USA a na karibských ostrovech. Tento fakt částečně potvrzuje 30x nižší výskyt karcinomu prostaty v asijských zemích než v USA. Důležitým faktorem je genetická predispozice. Pokud se onemocnění objeví v takzvané první linii příbuzného, má muž dvojnásobné riziko onemocnění a u jednovaječných dvojčat je riziko pětinasobné. V 9 % případů vzniká onemocnění na genetickém podkladě. Mezi další rizikové faktory můžeme zařadit hypertenzi, obezitu, kouření a zvýšený příjem živočišných tuků v potravě. Příčinou vzniku může být zvýšená hladina androgenu, tedy pohlavního hormonu, který je podmínkou pro vznik karcinomu prostaty (Adam, 2004; Čoupková, 2021; Hanuš, 2015).

2.2 Epidemiologie

Výskyt zhoubných nádorů prostaty celosvětově narůstá. Nejčastějšími důvody vzniku jsou civilizační faktory, prodloužení věku dožití a antiselektivní působení medicíny. Zhoubné nádory (ZN) představují čtvrtinu všech úmrtí v ČR a druhou nejčastější příčinu smrti po kardiovaskulárních onemocněních. Druhým nejčastějším nádorem u mužů v roce 2018 byl ZN prostaty se 151,8 případy na 100 tisíc mužů. V roce 2018 bylo toto onemocnění nejčastěji diagnostikovaným novotvarem kromě nemelanomových kožních nádorů v České republice (13,5 % všech nově diagnostikovaných ZN). V roce 2018 bylo v ČR nově diagnostikováno celkem 7 938 případů, tedy 151,8 na 100 000 mužů, což bylo o 0,5 % méně v porovnání s rokem 2017. Při mezinárodním srovnání incidence ZN prostaty stojí Česká republika v Evropě na 8. místě (Adam 2004; Ferlay, 2018; Národní onkologický registr ČR, 2018).



Graf 1: Incidence a mortalita karcinomu prostaty (Národní onkologický registr, 2018).



Graf 2: Incidence a mortalita v závislosti na věku pacienta (Národní onkologický registr, 2018).

Nejvyšší počet nově hlášených případů ZN prostaty je u mužů ve věku 60 až 79 let. V časovém horizontu 2014 až 2018 byl v ČR střední věk nově diagnostikovaných případů 69 let. Dle zastoupení věkových skupin u nově nemocných v ČR bylo nejvíce pacientů ve věku 65 až 74 let. Nejvyšší věkově specifická incidence tohoto onemocnění byla zaznamenána ve věku nad 65 let (Národní onkologický registr ČR, 2018).

2.3 Patologie

Obecně lze nádory prostaty rozdělit na maligní a benigní. Co se týče maligních tumorů, KP patří k nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů. Jak uvádí Čapoun v 95 % případů se jedná o adenokarcinom prostaty. Zbýlých 5 % zhoubných nádorů prostaty tvoří malobuněčný karcinom, sarkomatoidní, mucinózní, dlaždicobuněčný a intraduktální karcinom. K nejzávažnějším méně častým tumorům řadíme malobuněčný karcinom, prognóza u tohoto tumoru je velmi špatná, střední doba přežití je méně než jeden rok (Hanus, 2015).

2.3.1 Prostatická intraepiteliální neoplazie (PIN)

Maligní transformace prostaty probíhá vícestupňovým procesem. Tento proces začíná jako prostatická intraepiteliální neoplazie (PIN) je následovaná lokalizovaným karcinomem prostaty a následně pokročilým adenokarcinomem prostaty s vyvrcholením v metastatický karcinom prostaty. Jedinou metodou detekce PIN je biopsie prostaty, protože u prostatické intraepiteliální neoplazie nedochází ke zvýšené hladině PSA ani jeho derivátů. Dále ji

nemůžeme detekovat současnými zobrazovacími technikami jako je například ultrazvuk. PIN je spojen s progresivními abnormalitami fenotypu a genotypu, které se podobají spíše karcinomu, než normálnímu prostatickému epitelu, indikující poruchu buněčné přeměny s postupujícími stadii karcinogeneze prostaty. PIN je neobvyklá proliferace v prostatických kanálcích a velkých acinech premaligních ložisek buněčné dysplazie. Hodnocení PIN v současnosti rozdělujeme na nízký a vysoký stupeň. Diagnostikujeme čtyři hlavní typy PIN, mezi které patří tufting, mikropapilární, sribiformní a ploché. Nejčastěji se vyskytujícím typem je tufting a to v 97 % případů (Shen, 2010; Bostwick, 2004).

2.3.2 Adenokarcinom prostaty

Nejčastějším typem karcinomu prostaty je označován adenokarcinom, který je charakterizován jako epiteliální prostatická buňka, u které došlo ke ztrátě původní funkce a také k nekoordinovanému růstu. Další schopností těchto buněk je zakládání metastáz ve vzdálených částech těla (Adam, 2004).

Adenokarcinom je maligní nádor žlázového epitelu prostaty. Většinou se objevuje na periférii žlázy, a to na několika místa současně. Pokud ke zjištění adenokarcinomu dochází po smrti, tím myslíme při pitvě, tak ho označujeme jako latentní. Výjimečně může prorůst do okolí a dále se šířit na močový měchýř nebo semenné vajíčky. Prvními příznaky adenokarcinomu jsou bolesti kostí, převážně páteře, které jsou způsobeny metastázami. Dochází k destrukci kostí osteolytickým působením metastáz (Janíková, 2017).

Onemocnění adenokarcinomem prostaty se stává nejčastější příčinou úmrtí mužů ve věku 50 let. Příznaky se většinou objevují až ve vyšších stádiích onemocnění. K včasné diagnostice adenokarcinomu prostaty přispívá vyšetření PSA, které se vlivem karcinomu zvyšuje. Další prevencí jsou pravidelné prohlídky urologem, kdy je lékař schopen nahmatat tuhé útvary na povrchu prostaty (Janíková, 2017).

2.3.3 Malobuněčný karcinom

Malobuněčný karcinom prostaty (SCC) se řadí mezi vzácné podtypy rakoviny prostaty, které jsou charakterizované agresivním průběhem. Přibližně 40 až 50 % mužů s SCC má v anamnéze konvenční adenokarcinom prostaty vysokého stupně. U průběh tohoto typu rakoviny nezaznamenáváme zvýšenou hladinu PSA v séru, a to ani v případě vysoké metastatické zátěže. Klinické chování malobuněčných karcinomů prostaty je charakterizováno rozsáhlým lokálním onemocněním a viscerálním onemocněním. Pro diagnostiku je doporučována biopsie prostaty pro identifikaci pacientů s patologickými rysy SCC, léčba je

následně velmi ovlivněna tímto vyšetřením. Z patologického hlediska je diagnóza SCC prostaty potvrzena na základě morfologických variací zahrnujících nádory intermediárního buněčného typu s mírně otevřeným chromatinem a viditelnými malými jádřky. Z hlediska imunohistochemie je malobuněčná složka pozitivní na neuroendokrinní markery, jako jsou například neuronově specifická enoláza, synaptofyzin, chromogranin a CD56. Pozitivita je potvrzena u 90 % případů SCC (Nadal, 2014).

2.3.4 Intraduktální karcinom

Intraduktální karcinom prostaty se vyskytuje hlavně u adenokarcinomů v 0,5 % případů onemocnění. Vznik karcinomu začíná v periuretrálních vývodech a postupuje dál do močové trubice. Způsobuje značnou symptomatologii, jako například hematurii (přítomnost erytrocytů v krvi) nebo hemospermii. V případě intraduktálního karcinomu jsou hladiny PSA v krvi dlouho v normě a vyšetření *per rectum* je negativní. To je důvodem, proč je diagnóza určena až v pokročilém stadiu. Intraduktální karcinom řadíme mezi onemocnění s agresivním klinickým průběhem (Kawaciuk, 2009; Dvořáček, 2005).

2.4 Klasifikace karcinomu prostaty

Klasifikace karcinomu prostaty je závislá na dvou faktorech, stagingu a gradingu. Staging hodnotí rozsah onemocnění a grading histologickou diferenciací. Stanovení rozsahu karcinomu má velký význam pro stanovení způsobu léčby a prognózu (Dvořáček, 2005).

2.4.1 Klasifikace TNM

Klasifikační systém TNM (TNM Classification of Malignant Tumours) vydává Unie pro mezinárodní kontrolu rakoviny (The Union for International Cancer Control – UICC). Tento klasifikační systém popisuje anatomický rozsah zhoubných novotvarů. Hlavními cíli TNM mezinárodní klasifikace ZN je pomoc při plánování léčby, poskytnutí údajů o prognóze léčby, pomoc při vyhodnocování výsledků léčby a také usnadnění komunikace mezi léčebnými centry. Klasifikační systém je rozdělen do tří kategorií. Kategorie T popisuje primární místo a velikost ZN, kategorie N popisuje postižení regionálních lymfatických uzlin a kategorie M popisuje, zda je přítomno metastatické šíření do vzdálených orgánů. Z hodnot T, N, M se určuje klinické stádium onemocnění (Národní onkologický registr, 2018; Brierley, 2017; Statistics Cancer.Net, 2022).

Tabulka 1: TNM klasifikační systém

T – Primární nádor (stádium založené pouze na digitálním rektálním vyšetření [DRE])	
TX	Primární nádor nelze posoudit
T0	Žádný důkaz primárního nádoru
T1	Klinicky inaparentní nádor, který není hmatný
T1a	Nádor náhodný histologický nález u 5 % nebo méně resekované tkáně
T1b	Nádor náhodný histologický nález u více než 5 % resekované tkáně
T1c	Nádor identifikovaný biopsií jehlou (např. kvůli zvýšenému prostatickému specifickému antigenu [PSA])
T2	Nádor, který je hmatatelný a ohraničený v prostatě
T2a	Nádor zahrnuje polovinu jednoho laloku nebo méně
T2b	Nádor zahrnuje více než polovinu jednoho laloku, ale ne oba laloky
T2c	Nádor zahrnuje oba laloky
T3	Nádor se šíří přes pouzdro prostaty
T3a	Extrakapsulární extenze (jednostranná nebo oboustranná)
T3b	Nádor napadá semenné vázky
T4	Nádor je fixovaný nebo napadá přilehlé struktury jiné než semenné vázky: vnější svěrač, konečník, svaly zvedače nebo pánevní stěnu
N	Regionální (pánevní) lymfatické uzliny
NX	Regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit
N0	Žádné metastázy do regionálních lymfatických uzlin
N1	Metastáza regionálních lymfatických uzlin
M	Vzdálené metastázy
M0	Žádné vzdálené metastázy
M1	Vzdálená metastáza
M1a	Neregionální lymfatické uzliny
M1b	kost(y)
M1c	Jiné stránky

2.4.2 Klasifikace histopatologického stupně diferenciaci (grading)

Pojem grading podává důkazy o vyzrálosti tumoru, a je nejdůležitějším patologickým ukazatelem klinického chování karcinomu. Gleasonův bodovací systém je nejběžnějším systémem pro stanovení stupně rakoviny prostaty. Gleason skóre (GS) je nejvíce uznávaným ukazatelem histologické diferenciaci, posuzuje vzhled vzorku prostatické tkáně při velmi malém zvětšení. Patolog hodnotí, jak jsou buňky uspořádány v prostatě a přiřadí skóre na stupnici od 3 do 5 ze dvou různých míst biopsie. Nádorové buňky, které vypadají podobně jako zdravé buňky, dostávají nízké skóre. Naopak nádorové buňky, které se výrazněji liší od zdravých buněk nebo vypadají agresivněji, dosahují vysokého skóre. Při stanovení stupně GS lékař hodnotí dva nejčastěji se vyskytující typy buněk, které jsou následně ohodnoceny

pětibodovou stupnicí. Skóre dvou nejčastějších vzorků se sečtou, aby se dospělo k celkovému skóre mezi 6 a 10. GS 5 nebo méně se nepoužívají. Nejnižší GS je 6, což je rakovina nízkého stupně. GS 7 je rakovina středního stupně a skóre 8, 9 nebo 10 je rakovina vysokého stupně. Rakovina nižšího stupně roste pomaleji a je méně pravděpodobné, že se bude šířit rychleji než rakovina vysokého stupně (Kawaciuk, 2009; Dvořáček, 2005; Statistics Cancer.Net, 2022).

3. DIAGNOSTIKA KARCINOMU PROSTATY

Příznaky karcinomu prostaty jsou znatelné až v pozdějších stádiích nemoci. V ojedinělých případech se mohou objevit příznaky jako například problémy s erekcí, bolestivá erekce, krev v moči, retence moči, problémy s močením a bolesti v oblasti beder a bocích. Pokud má pacient tyto potíže nemusí to být jednoznačně příznaky karcinomu prostaty, ale může se jednat o zánět prostaty, nebo o benigní hyperplazii prostaty (BHP).

U většiny případů karcinomu prostaty, jsme schopni diagnostikovat onemocnění velice brzy. Při vyšetření je důležitý screening, díky kterému jsme schopni odhalit abnormální výsledky krevních testů. Dalším důležitým vyšetřením je hladina PSA a fyzikální vyšetření přes konečník. Pravidelný screening se doporučuje mužům ve věku 50 let, kteří mají střední riziko výskytu a mužům ve věku 45 let se zvýšeným rizikem onemocnění. O zvýšené riziko se jedná tehdy, pokud se onemocnění vyskytuje v rodinné linii (otec, bratr, syn) (Linkos, Časný karcinom prostaty, 2020).

3.1 Vyšetření pro stanovení diagnózy

V současnosti neexistují žádné široce dostupné testy nebo strategie, které by měly silné důkazy pro rozlišení mezi klinicky významným a klinicky nevýznamným karcinomem prostaty. Současné diagnostické testy mají omezení ve smyslu výskytu falešně pozitivním a falešně negativních výsledků. Stále probíhá výzkum šetrnějších metod pro diagnostiku KP (Marriel et al., 2018).

3.1.1 Digitální rektální vyšetření

Digitální rektální vyšetření (DRE) je doporučováno v mnoha zemích spolu s PSA jako pomoc při rozhodování o doporučení k diagnostickému testování. Nedávný systematický přehled naznačuje, že DRE má vysokou specificitu a pozitivní prediktivní hodnotu pro karcinom prostaty u symptomatických pacientů (Marriel et al., 2018). DRE je nedílnou součástí hodnocení prostaty, které je často přehlíženo nebo podceňováno. Normální hladina PSA nevyklučuje diagnózu rakoviny prostaty. Tato studie ukazuje, že u řady mužů s normálním PSA a abnormálním DRE byla diagnostikována středně až vysoce riziková rakovina prostaty. DRE má schopnost pomoci při diagnostice rakoviny prostaty u mužů, kteří si přejí podstoupit vyšetření, a měla by být povinnou součástí tohoto procesu (Walsh et al., 2014).

Vyšetření se provádí v poloze na zádech s pokrčenými koleny a roztaženými nohama, nebo vleže na levém boku. Patologické projevy se vyznačují zvětšenou prostatou a

nepravidelným tvarem. Prostata se jeví na pohmat tvrdě nebo má různorodý povrch. Jestliže se prostata v porovnání s jejím okolím jeví neohrazeně jedná se o pokročilé stádium KP. DRE je pro pacienta nebolestivé. Pokud jsou pomocí DRE zjištěny patologické změny, přichází na řadu vyšetření biopsie prostaty a nezáleží na zjištěné koncentraci PSA (Kawaciuk, 2009; Dvořáček, 2005).

3.1.2 Prostatický specifický antigen

Prostatický specifický antigen (PSA) je protein produkováný buňkami prostaty (benigními i maligními buňkami). Z biochemického hlediska se jedná o glykoprotein, který je produkován epiteliálními buňkami prostatických acinů a duktů. Funkcí proteolytického enzymu PSA je zkapalnění lidského spermatu. PSA můžeme po uvolnění z prostaty najít ve volné nebo vázané formě, kdy je schopen se vázat na další sérové proteiny jako například α -1-antichymotrypsin a α -2-makroglobulin. Při stanovení hladiny detekujeme PSA celkové, volné a navázané na α -1-antichymotrypsin.

Hladina PSA v krvi je měřena v jednotkách nazývaných nanogramy na mililitr (ng/ml). Pravděpodobnost výskytu rakoviny prostaty přímo úměrně stoupá s hladinou PSA, nicméně neexistuje žádná pevně stanovená mezní hodnota, o které bychom mohli s jistotou tvrdit, že pacient má nebo nemá rakovinu prostaty. Mnoho lékařů používá jako hraniční hodnotu PSA 4 ng/ml nebo vyšší, při rozhodování, zda by měl pacient podstoupit další testování. Jelikož tato hranice není pevně stanovena, může být jiným lékařem doporučeno další testování již při daleko nižší hladině PSA, například 2,5 nebo 3 ng/l. Jedním z důvodů, proč je těžké použít pevně stanovenou mezní hranici PSA při diagnostice KP, je to, že existuje řada jiných faktorů, než je rakovina, které mohou ovlivnit hladinu PSA. Mezi faktory, které mohou zvýšit hladinu PSA můžeme zařadit (BHP), vyšší věk, zánět prostaty neboli prostatitidu, nadměrnou ejakulaci před vyšetřením nebo podráždění prostaty předchozím urologickým vyšetřením, jako je cystoskopie, biopsie nebo vyšetření prostaty *per rektum*.

Mezi faktory, které uměle snižují hladinu PSA patří léky na BHP. Některé výzkumy naznačují, že dlouhodobé užívání aspirinu, statinu (léky snižující hladinu cholesterolu) a thiazidová diuretika (jako je hydrochlorothiazid) mohou snížit hladinu PSA. Proto je vhodné při stanovení anamnézy pacienta cíleně klást otázky týkající se této problematiky, protože může být negativně ovlivněn výsledek stanovení hodnoty PSA. Stanovení PSA je velmi významné pro diagnostiku karcinomu prostaty, díky této metodě jsme schopni odhalit onemocnění již v časném stadiu. V současné době je PSA jedním z nejvýznamnějších tumorových markerů pro diagnostiku karcinomu prostaty a jeho časný záchyt (Pešl, 2019).

3.1.3 Biopsie prostaty

Biopsie je odběr malého množství prostatické tkáně pro vyšetření pod mikroskopem k získání definitivního histologického hodnocení. Biopsie se provádí v lokální anestezii, transrektální cestou, pod sonografickou kontrolou. Speciální bioptickou jehlou se odebírají velmi malé kousky tkáně z několika oblastí prostaty, nejčastěji z periferní zóny nebo přímo ze suspektních ložisek. Většině pacientů je odebráno 12 až 14 vzorků tkáně. Výkon se provádí v antibiotické cloně, aby bylo minimalizováno riziko infekce při biopsie přes rektum. Biopsie běžně trvá 20 až 30 minut. Důvod pro provedení biopsie prostaty zahrnují pozitivní rodinnou anamnézu (Čapoun, 2019; Walsh et al., 2014)

3.1.4 Transrektální ultrasonografie

Transrektální ultrasonografie (TRUS) je ultrazvuková vyšetřovací metoda, kterou lékař provede vyšetření prostaty ultrazvukovou sondou zavedenou do konečníku. Principem je zobrazení prostaty pomocí ultrazvukových vln, které se odrazí od prostaty a zobrazí její tvar a patologii. TRUS se provádí u pacientů s vysokou hodnotou PSA nebo s podezřením na karcinom prostaty po vyšetření per rectum. TRUS využíváme pro zhodnocení objemu nádoru ale zároveň také celé prostaty. Výhodou TRUS je dostupnost, finanční nenáročnost a přesnost rutinního hodnocení. Nevýhodou je nízká přesnost při odlišení benigních a maligních nálezů. Vyšetření provádíme v poloze na boku s pokrčenými končetinami, tak aby bylo umožněno kompletní vyšetření celé malé pánve. Každému TRUS vyšetření předchází vyšetření *per rectum* z důvodu lepší orientace v této oblasti a také zvlhčení análního kanálu pro zavedení ultrasonografické sondy (Belej, 2009; Čermák, 2019).

3.2 Vyšetření pro stanovení stádia karcinomu

3.2.1 Scintigrafické vyšetření skeletu

Prognóza KP je určena především přítomností nebo nepřítomností metastáz. KP nejčastěji metastazuje do skeletu. Scintigrafie skeletu je běžnou zobrazovací metodou pro identifikaci kostních metastáz. Hanuš uvádí, že tato metoda je ve vysoce senzitivní, ale s nízkou specificitou. Pro KP jsou typické osteoplastické metastázy. Scintigrafie spočívá v intravenózním podání radioaktivní kontrastní látky, což jsou osteotropní radiofarmaka na základě fosfátových komplexů značených ^{99m}Tc —nejčastěji ^{99m}Tc -MDP (metylendifosfát) a ^{99m}Tc -HDP (oxidronát). Scintigrafie skeletu je založena na důkazu změny distribuce

osteotropního radiofarmaka a detekce jeho gamma záření scintilační kamerou. Tato metoda je schopna odhalit metastázy KP ve skeletu až o 18 měsíců dříve než prostý rentgenový snímek (Hanuš,2015; Zámečník, 2019).

3.2.2 Výpočetní tomografie

Výpočetní tomografie (CT) vyšetření se podobně jako magnetická rezonance využívá k určení rozsahu onemocnění, především při podezření progresu KP mimo prostatické pouzdro nebo do semenných váčků. CT pořizuje snímky těla pomocí rentgenových paprsků vysílaných z různých úhlů. Počítač kombinuje záznamy do podrobného trojrozměrného obrazu, který ukazuje jakékoli abnormality nebo nádory. CT vyšetření lze použít k měření velikosti nádoru. Někdy je před skenováním aplikována kontrastní látka, která poskytuje lepší detaily obrazu. Pokud je podezření na metastázy nebo recidivu KP, může být doporučeno PET-CT vyšetření pomocí gallium-68 PSMA-11 nebo fluor-18 (18 F) -DCFPyL. V tomto typu skenování se gallium-68 nebo fluor-18 váže na prostatický specifický membránový antigen, který je často na vyšších úrovních v buňkách rakoviny prostaty a ukazuje místa, kde se rakovina rozšířila (Hanuš, 2015; Statistics Cancer.Net, 2022).

3.2.3 Magnetická rezonance

Magnetické rezonance (MR) je metoda využívána především pro přesnější stanovení lokálního rozsahu onemocnění KP. Používá silné magnety a rádiové vlny k vytváření podrobných, počítačem generovaných obrazů těla. Vyšetření MR vytváří průřezové řezy (pohledy) z mnoha úhlů, jako by se někdo díval na průřez vašeho těla zepředu, ze strany nebo nad hlavou. MR vytváří obrázky částí těla měkkých tkání, které jsou obtížně viditelné pomocí jiných zobrazovacích metod (Bárta, 2010; Belej,2009; Dvořáček, 2005).

Přístroj používá silné magnetické pole a impulz radiofrekvenčních vln, aby zachytil rezonanční signály z jader (center) atomů vodíku v těle pacienta. Počítač převede tyto signály na černobílý obraz. Využívá se hlavně zobrazení MR a magnetickou rezonanční spektroskopii (MRS). MR je považována za nejpřesnější neinvazivní metodu pro identifikaci lokálně pokročilého karcinomu prostaty. Významná je také pro plánování radioterapie. MR a MRS jsou metody pro zlepšení detekce karcinomu prostaty u pacientů, kteří podstoupili biopsii prostaty s opakovaně negativním histologickým nálezem, za stále zvýšeného PSA. Stále častěji je využívána takzvaná fúzní biopsie, která kombinuje MR s ultrazvukovým vyšetřením prostaty. Pacient nejprve absolvuje vyšetření MR k identifikaci podezřelých oblastí prostaty, které vyžadují další vyšetření. Následně je provedeno sonografické vyšetření a počítačový software

kombinuje tyto dva obrazy a vytvoří 3D obraz, který pomáhá přesně zaměřit oblast prostaty pro následnou biopsii. Ačkoli to nemusí eliminovat potřebu opakovaných biopsií, fúzní biopsie MR může lépe identifikovat oblasti, které jsou s větší pravděpodobností postižené patologickým procesem. (Bárta, 2010; Belej,2009; Dvořáček, 2005).

U pacientů s prokázaným karcinomem prostaty můžeme po vyšetření MR a MRS přesněji určit rozsah nádoru neboli, staging onemocnění s ohledem na rozlišení kategorie T2 a T3 a následné stanovení přesného terapeutického postupu. MR má i své nevýhody, jako jsou malá dostupnost a některé kontraindikace ze strany pacienta, jako například kardiostimulátor, kochleární implantát, přítomnost kovových částí v těle (dlahy, šroubky). MRS má schopnost detekce malých množství metabolitů ve zkoumané tkáni. Pro kvalitní vyšetření metodou magnetické rezonance je důležité správné umístění endorektální cívky, užití glukagonu, který má za úkol snížení pohybu tlustého střeva. Důležité je také použití rychlých sekvencí (Bárta, 2010; Belej,2009; Dvořáček, 2005; Statistics Cancer.Net, 2022).

3.2.4 Včasná detekce karcinomu prostaty

Každý typ rakoviny má své vlastní screeningové testy. Některé typy rakoviny v současné době nemají účinnou screeningovou metodu. Důvodem stoupajícího výskytu onemocnění karcinomem prostaty je široké použití vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA), vyšetření pomocí biopsie prostaty a také pokroky v léčbě. Včasná detekce umožňuje brzké odhalení pacientů s rizikem onemocnění, nebo s již přítomným onemocněním. Znamená to, že pacienti podstoupí vyšetření *per rectum* nebo odběr PSA z diferenciálně diagnostických nebo preventivních důvodů. Přirozený nárůst karcinomu prostaty vedl k intenzivní detekci onemocnění pomocí screeningu, kdy dojde k vyšetření rizikové části populace za účelem včasného odhalení onemocnění. Výhodou screeningu je odhalení karcinomu v časných stádiích, snížení výskytu onemocnění a ovlivnění mortality. Stanovení PSA je zatím nejpresnější metodou screeningu, má ale nízkou citlivost a vysokou biologickou variabilitu a v případě potvrzení je nutné provedení biopsie prostaty (Belej, 2019).

4. LÉČBA KARCINOMU PROSTATY

Karcinom prostaty jako jedno z mála nádorových onemocnění nemusí v každém případě pro svého nositele znamenat riziko ohrožení života i v případě konzervativního léčebného přístupu. Vychází to z biologické charakteristiky nádorových buněk prostaty dané jejich diferenciací. Vlastní vedení léčby pak vychází z řady parametrů, přičemž zásadní jsou TNM klasifikace, diferenciaci karcinomu daná Gleasonovým skóre a PSA. Neopomenutelným a v dnešní době významnou roli hrajícím faktorem jsou však i preference pacienta.

Základní rozdělení terapie je na léčbu s kurativním a paliativním záměrem; každá z těchto pak může být časná či odložená. Mezi terapii s kurativním záměrem řadíme radikální prostatektomii a radioterapii (tato je pak praktikována v různých formách – teleradioterapie či brachyradioterapie).

4.1 Radikální prostatektomie

RP je preferovanou léčebnou metodou u pacientů s lokalizovaným onemocněním, v dobrém biologickém stavu a s předpokladem přežití větším než 10 let. Věková hranice není striktně stanovena, ačkoli bylo prokázáno, že s rostoucím věkem se zvyšuje riziko perioperační a pooperační morbidit a mortality. RP je léčbou s kurativním záměrem, která ve srovnání s konzervativním přístupem vykazuje v prospektivních randomizovaných studiích benefit v přežití specifickém pro karcinom. Vlastní průběh a výsledky operačního zákroku samozřejmě spočívají na řadě okolností jako je velikost a lokalizace karcinomu, anatomické parametry v páni a erudici operátora (Holmberg 2002).

Radikální prostatektomie zahrnuje odstranění prostaty, okolních tkání a semenných váčků. Provádí se jedním ze čtyř chirurgických přístupů: 1. Otevřená retropubická RP, operace se provádí primárním řezem přes stydkou oblast. 2. Otevřená perineální RP, operace se provádí primárním řezem v perineu (zřídka prováděný přístup) 3. Laparoskopická RP, jedná se o minimálně invazivní přístup, při kterém se operace provádí řezy klíčové dírky v břiše; je vložena videokamera, která pomáhá chirurgovi zobrazit prostatu. 4. Roboticky asistovaná RP, což je přístup podobný laparoskopickému přístupu, ale chirurg manipuluje s robotickými rameny chirurgického systému (Čoupková, 2021; Grepl, 2010; Health Quality Ontario, 2017).

Hlavním cílem laparoskopické a roboticky asistované radikální prostatektomie (v současnosti nejvíce preferované metody) je zachovat výhody minimálně invazivní chirurgie a zároveň maximálně zachovat močovou kontinenci a erektilní funkce. Samozřejmou součástí radikální prostatektomie u pokročilého karcinomu je rozšířená lymfadenektomie, neboť riziko

pozitivních uzlin dosahuje 15–40 %. Tato zahrnuje obturatorní, zevní ilické, vnitřní ilické, hypogastrické a presakrální uzliny (Čoupková, 2021; Grepl, 2010; Health Quality Ontario, 2017).

4.2 Radioterapie

Radioterapie je doporučena u vysoce rizikových KP, které nejsou indikovány k RP nebo u pacientů, kteří nechtějí nebo nemohou podstoupit RP. Provádí se formou zevní radioterapie (teleradioterapie) v konečné dávce 78 Gy. Radioterapie u lokálně pokročilých karcinomů je vedena kombinovanou formou – neoadjuvantně, konkomitantně a adjuvantně. V průběhu posledních 20 let došlo ke zlepšení radiačních technologií – konvenční RT byla nahrazena 3D konformní a tato následně radioterapií s modulovanou intenzitou (IMRT), radioterapií naváděnou obrazem (IGRT), stereotaktickou RT a protonovým zářením. Lepší dávková distribuce do cílového objemu a nižší radiační zátěž okolních orgánů při přesnějším zaměření (CT či MRI) umožnily navýšení celkové dávky a zdokonalily výsledky onkologické léčby (Odrážka, 2010).

Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. Eskalace celkové dávky opakovaně prokázala nižší riziko PSA relapsu a metastazování – zatímco v 80. a 90. letech dávka činila 72 Gy, dnes se pomocí technik IMRT aplikují dávky až nad 80 Gy. Další možností léčby je použití brachyterapie, která je založena na přímém kontaktu zdroje záření s tkání. Brachyterapie nabízí dvě možnosti aplikace. První (Low dose rate) je vhodná pro nízké rizikové tumory a spočívá v trvalém zavedení radioaktivních zrn, pod ultrazvukovou kontrolou, do tkáně prostaty. Druhá metoda (High dose rate) spočívá v dočasném zavedení radioaktivní sondy do prostaty. Tato metoda bývá kombinována se zevní teleradioterapií. Zavedení radioaktivní sondy se provádí v celkové anestezii (Hora, 2020; Hanuš, 2015).

4.3 Aktivní sledování

Zatímco výše uvedené formy terapie lze aplikovat jako kurativní, v poslední době se do popředí dostává další forma aktivní léčby a to tzv. aktivní monitoring. Jde o přístup, kdy pacienti, splňující přísná vstupní kritéria pro zařazení, jsou dlouhodobě sledováni a vlastní léčba s kurativním záměrem je pak zahajována až v okamžiku, kdy dojde k progresi klinické, histologické nebo biochemické. Tímto se aktivní sledování (AS) diametrálně odlišuje od watchful waitingu, která je formou léčby paliativní. Watchful waiting (pozorné vyčkávání) je metoda, kdy pouze sledujeme vývoj KP, převážně u starých nebo vážně nemocných pacientů.

Tato metoda spočívá v pravidelném sledování PSA. Pokud dojde k progresi, je po domluvě s pacientem možno aplikovat některou z forem hormonální léčby (Hanuš, 2015).

4.4 Hormonální léčba

Zámečnick uvádí, že v současnosti máme mnoho možností, jak ovlivnit farmakologicky růst a vývoj KP. Tento druh léčby můžeme rozdělit na dvě základní oblasti. První metoda je léčba kastroční, jejíž cílem je dosáhnout kastročních hodnot hladiny testosteronu, buď formou oboustranného odstranění varlat (bilatelární orchietomie), formou blokování vazby testosteronu na androgenní receptory nebo blokádu syntézy testosteronu. Pacienti, kteří podstoupí androgen deprivaci terapie (ADT), dosahují snížení nádorové zátěže, zlepšení přežití a zmírnění příznaků KP. ADT je základem léčby pacientů s relabujícím nebo metastazujícím hormonálně citlivým karcinomem prostaty. Dramatické snížení hladin testosteronu v séru vyvolané ADT vyvolává několik vedlejších účinků, jako je vazomotorické návaly horka, sexuální dysfunkce, únava, zhoršení kognitivních funkcí, snížená kvalita spánku, gynekomastie a anémie, které snižují kvalitu života. Kromě toho může hormonální terapie interferovat s metabolismem kostí a indukovat metabolické a kardiovaskulární komplikace (Zámečnick, 2015; Tucci, 2018).

4.5 Peroperační histologie během roboticky asistované radikální prostatektomie s lymfadenektomií

V rámci exkurze na pracovišti Ústavu klinické a molekulární patologie ve FNOL jsem byla okrajově seznámena s novou metodou, která by měla zajistit lepší onkologické výsledky při operaci. Cílem metody je také předejít komplikacím, které nastávají po operaci a snižují tak kvalitu života – močová inkontinence a erektilní dysfunkce (Študent, Kurfürstová, Skenderová, 2021).

Do studie bylo zařazeno 21 pacientů s lokalizovaným KP určených k RARP. Do studie nebyli zařazeni pacienti, kteří podstoupili v minulosti radiační, nebo systémovou léčbu. U všech pacientů byl proveden stejný operační postup, příprava tkáňových bloků a hodnocení na oddělení patologie. Pro kontrolu bylo vybráno 42 pacientů z prospektivní databáze. Pacienti byli vybráni tak, aby bylo možné porovnání v rámci věkové skupiny, body mass indexu (BMI) a porovnání rizikových skupin. (Študent, Kurfürstová, Skenderová, 2021)

Operace byla provedena technikou transperitoneální RARP operačním systémem DaVinci XiTM. Operace se provádí v Trendelenburgově poloze, kdy pacient leží na zádech a

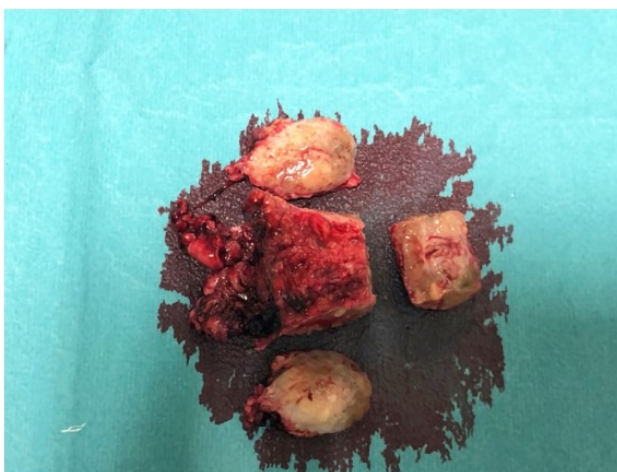
jeho pánev je vyzvednuta nad úroveň hlavy. Během operace je pomocí robotického systému vypreparována prostata a maou incizí vyjmuta z dutiny břišní. Lékař prostatu následně zvaží, provede krájení a barvení preparátu (Študent, Kurfürstová, Skenderová, 2021).

Technika zpracování a vyšetření preparátu probíhá částečně na operačním sále. Celý povrch prostaty je obarven bílou barvou. Následně jsou z prostaty odkrojeny tři části: pravý lalok, levý lalok a apex. Orientace pravého a levého laloku k apexu je označena červenou barvou. Vrchol apexu je pro lepší znázornění označen stehem. Vzorky se poté odnesou na oddělení patologie. V rámci patologie se preparáty změří a nakrájí na řezy o tloušťce 3 až 4 mm. Tkáň následně prochází technikou zalévání a vzniká sada 10 až 25 bloků tkáně z každé části prostaty. Následně se bloky zmrazí pomocí kryostatu na teplotu mínus 20 °C. Dalším postupem je krájení bloků pomocí mikrotomu na 6 µm řezy a obarveny metodou HE a následně hodnoceny patologem (Študent, Kurfürstová, Skenderová, 2021).

Po odnesení preparátu do patologické laboratoře operace pokračuje připojením robotického systému a následuje oboustranná pánevní lymfadenektomie, při které jsou vypreparovány zevní ilické, vnitřní ilické a obturatorní uzliny. Poté se čeká na výsledek patologického vyšetření. Pokud je nález pozitivní provede operátor doresekování příslušných periprostatických tkání. Vzorky jsou odeslány ke konečnému histologickému zpracování. Tato nová metoda je na pracovišti FNOL nově zavedena. Dosud se rutinně neprovádí u všech pacientů, protože je časově i personálně náročná (Študent, Kurfürstová, Skenderová, 2021).



Obrázek 2: Příprava preparátu na IFS (Študent, Kurfürstová, Skenderová, 2021).



Obrázek 3: Příprava preparátu na IFS, pravý a levý laterální (Študent, Kurfürstová, Skenderová, 2021).

5. LABORATORNÍ ZPRACOVÁNÍ PROSTATY

První část bakalářské práce je věnována teoretickému popisu problematiky karcinomu prostaty. Druhá část práce se následně zabývá praktickou částí, a to popisem manuálního procesu, kterým každý vzorek musí projít, než dojde k jeho závěrečnému vyhodnocení, které je klíčové pro diagnostiku a následnou léčbu. V rámci odborné praxe jsem měla možnost navštívit pracoviště Klinické a molekulární patologie FNOL. Díky této praxi a následným konzultacím s vedoucí laborantkou, jsem měla možnost projít si celé pracoviště a podrobně vidět jednotlivé postupy zpracování vzorků prostaty.

Laboratorní zpracování prostaty a následné vyšetření tkáně začíná příjmem vzorku v laboratoři. Vzorek je doručen ve fixačním roztoku 10 % formaldehydu. Formaldehyd zajišťuje fixaci vzorku a přidaná tuš obarvení jeho povrchu. Fixace je proces, který je nutné absolvovat ihned po odběru tkáně. Jedná se o denaturaci bílkovin buněk. Zabraňuje autolýze, což je samovolný rozklad buněk.

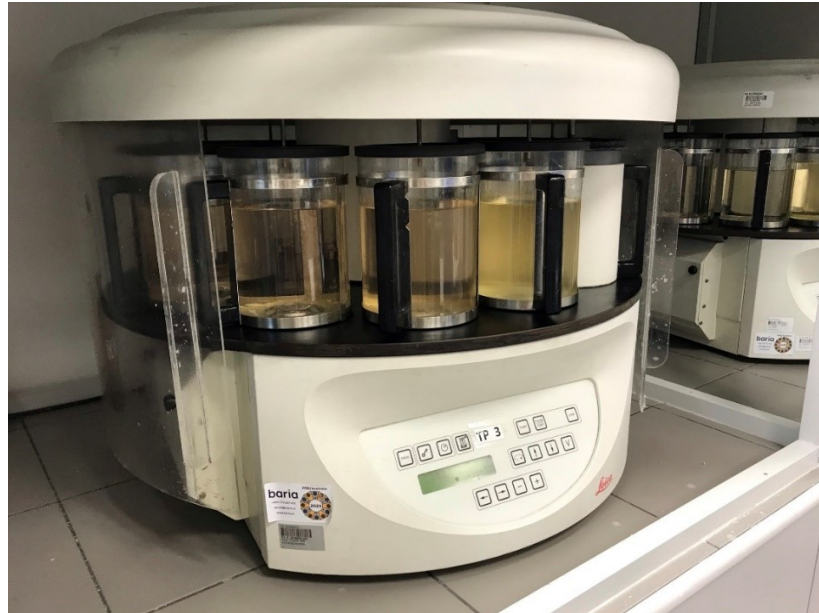
Fixační činidla volíme taková, aby struktura tkáně zůstala co nejlépe zachována. Nejčastěji používaným fixačním činidlem je formaldehyd, bezbarvá kapalina velice výrazného zápachu. Skladování probíhá v tmavých nádobách a důvodem je vznik kyseliny mravenčí pod vlivem světla. Kyselina mravenčí má škodlivý vliv na celý průběh fixace tkáně. Celý proces fixace probíhá 24 až 48 hodin.



Obrázek 4: Prostata po vyjmutí z fixačního činidla.

5.1 Laboratorní bioptické vyšetření prostaty

Bioptické vyšetření bylo teoreticky popsáno v předchozí části. Bioptický vzorek vzniká buď jako celá prostata, nebo pouze její část. Získaný vzorek je nutné zpracovat v přístroji Leica, což je tkáňový procesor, ve kterém probíhá 48hodinový proces odvodnění. Megabloky se vzorkem prostaty vznikají zalitím tkáně v kovových bločcích.



Obrázek 5: Tkáňový procesor Leica



Obrázek 6: Přístroj pro zalévání vzorku tkáně a následný vznik mega bloků



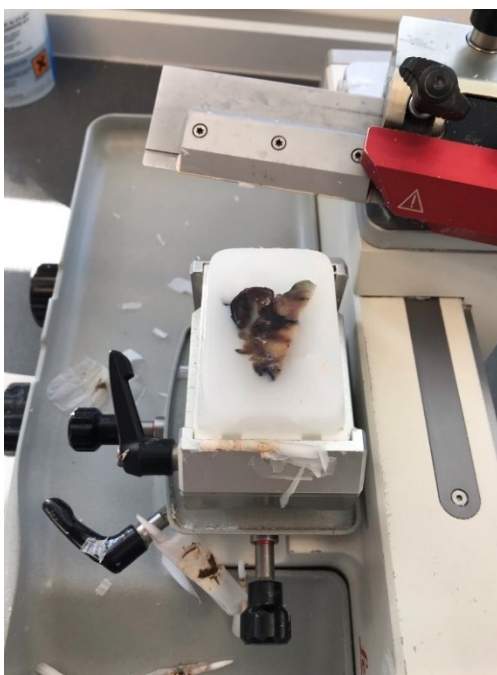
Obrázek 7: Zhotovené megabloky

5.1.1 Krájení a napínání vzorku na podložní sklo

Za použití sáňkového mikrotomu jsme schopni krájet ztuhlý vzorek na tenké řezy v jednotkách μm . Sáňkový mikrotom umožňuje krájet parafinové bloky na požadovanou šířku. Mikrotom se skládá z svorky, která je umístěna v horní části a zde je upevněn mikronový nůž. Díky svorce v horní části můžeme regulovat sklon nože. Takto seřezaný vzorek se pokládá na hladinu vodní lázně o teplotě 37-40 °C. Vzorky se přikládají na podložní sklo, které je potřené glycerinem. Sklínka se správně nataženým řezem ukládáme do sušárny.



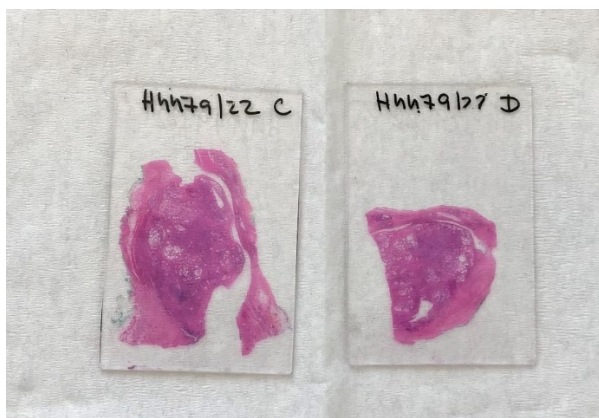
Obrázek 8: Sáňkový mikrotom Leica



Obrázek 9: Megablok připravený na krájení

5.1.2 Barvení

Zhotovený preparát je nutné obarvit, pro snadnější orientaci ve tkáni při vyhodnocování. Nejvýznamnější metodou barvení je metoda hematoxylin-eozin (HE), která se provádí za pomoci přístroje Leica. Po obarvení je cytoplazma buněk červená kvůli kyselému eozinu a jádra jsou modrá kvůli hematoxylinu. Před barvením musíme jednotlivé preparáty odparafinovat v xylenové lázni po dobu 5 minut. Následuje proces, kdy preparáty musíme nechat projít sestupnou řadou alkoholů (B 96 %, 80 % a 70 %). Proprané preparáty jsou připravené k barvení. Takto připravené preparáty byly prohlíženy malými zvětšeními (40x a 100x), které jsou doporučené jako nejdůležitější při hodnocení gradingu nádorových žlázek (Dvořák, 2008).



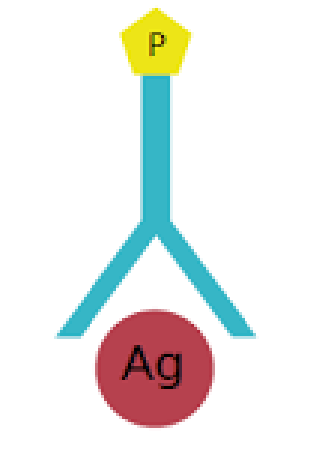
Obrázek 10: Obarvený vzorek metodou HE

5.2 Imunohistochemické vyšetření

Laboratorní vyšetření preparátu metodou imunohistochemie využíváme především u nejasných nálezů, proto je potřeba následné potvrzení diagnózy. Metodou imunohistochemie jsme schopni rozlišit karcinom prostaty od stavů tkáně, které jsou tomuto onemocnění podobné (Pivovarčíková, 2020).

Imunochemická vyšetření jsou významná především při identifikaci nálezů v buňkách, tkáňových kulturách a získaných vzorků z tkáňových bloků. Základem je především vazba antigenu a specifické protilátky. Antigeny jsou dvojího typu – exogenní, které jsou v buňkách následkem nějaké infekce a endogenní, které jsou součástí tkání a buněk. Principem vyšetření je navázání antigenu na specifickou protilátku svým Fab fragmentem. Pro zviditelnění imunochemické reakce je využívána alkalická fosfatáza nebo peroxidáza, které řadíme mezi enzymy (De Matos, 2010).

Přímá metoda imunohistochemie znamená, že je primární protilátka značená přímo. Využití má hlavně v elektronové mikroskopii. Nepřímá metoda imunohistochemie, kterou označujeme jako dvoustupňovou, je založená na principu imunologické vazby sekundárně značené protilátky na protilátku primární (De Matos, 2010).



Obrázek 11: Schématické zobrazení primární protilátky při přímé imunohistochemické metodě (Dvořák, 2008).



Obrázek 12: Schématické zobrazení primární a sekundární protilátky při nepřímé dvojestupnové imunohistochemické metodě (Dvořák, 2008).

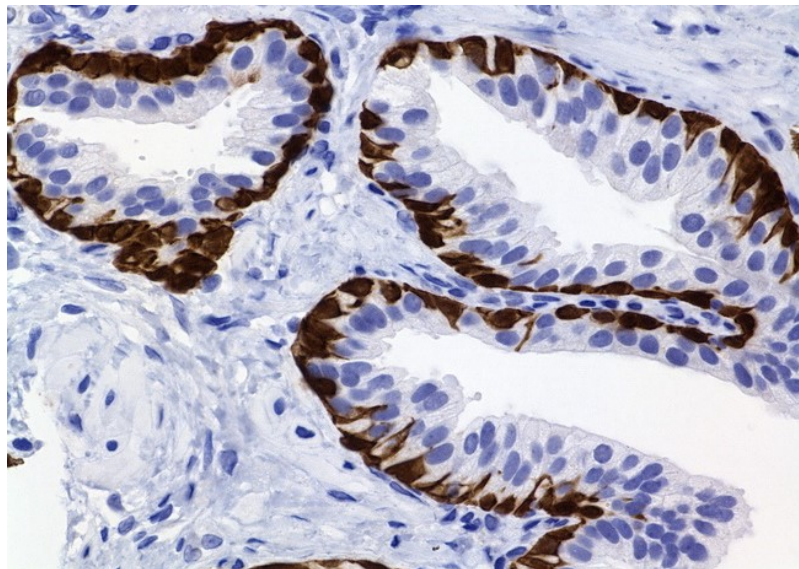
Stanovení se provádí ve více krocích. Po odběru a fixaci tkáně následuje krájení a napínání histologických řezů na podložní sklo. Následuje první krok imunohistochemického stanovení a tím je optimalizace prezentace antigenu. Dalším krokem je blok endogenní aktivity enzymů, kdy enzymy přirozeně přítomné ve tkáni by mohly ovlivnit reakci falešně pozitivním výsledkem. Následuje reakce antigenu přítomného ve tkáni s primární protilátkou a tím vzniká chromogen v místě, kde vznikla specifická vazba. Chromogeny jsou látky, díky kterým lze vizualizovat antigeny, které jsou navázané na protilátky. Dle typu chromogenu lze rozlišit v mikroskopii následující metody: imunofluorescenční a imunoenzymové. Posledním krokem přípravy imunohistochemického preparátu je barvení pro lepší orientaci. Většinou je nutné dobarvení pouze jader, kvůli lepší lokalizaci pozitivní reakce (Beranová, 2002).

Imunohistochemie je využívána hlavně pro přesné potvrzení výskytu nádoru, které získáme stanovením exprese následujících proteinů: Protein p63, CK – V (HMW – CK), AMACR, ERG, Ki67 a PSA.

5.2.1 Protein p63

Bez ohledu na onkogenní vlastnosti ANp63 α četné studie za posledních několik let naznačují, že snížená exprese p63 je spojena s progresí rakoviny prostaty. Analýzy vzorků biopsie ukázaly, že snížená exprese p63 je spojena s progresí u různých druhů rakoviny. U cervikálních karcinomů je ztráta exprese p63 spojena s nediferencovanou morfolofií. Dále imunohistochemie v kombinaci s RT-PCR analýzou prokázala, že exprese ANp63 α je progresivně snížena v pokročilých stádiích rakoviny prsu prostaty, uroteliálního karcinomu a močového měchýře a ztratil se u většiny invazivních rakovin a metastatických uzlin. Kromě

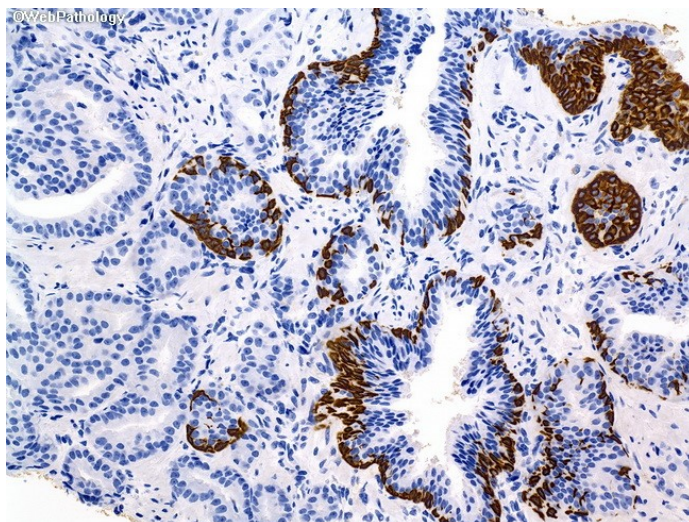
toho studie profilování genové exprese rakoviny prostaty, odhalují jasnou korelaci mezi sníženou expresí p63 a progresí rakoviny (Bergholz a Zhi-Xong, 2012). Protein p63 je velmi důležitým regulátorem růstu a vývoje buněk prostaty. Zároveň vykazuje homologii s tumor supresorovým genem p53. Tento protein je kódován genem TP63 lokalizovaným na 3.chromozomu a nesoucí genetickou informaci pro minimálně 6 izoforem proteinu, který je produktem. Protein p63 je prezentován bazálními buňkami epiteliálních tkání, a to vede ke snížení citlivosti pro prostatickou tkáň. Je prokázáno, že p63 není přítomen v buňkách karcinomu prostaty a v hyperplastické tkáni je přítomnost proteinu prokázána účinným barvením. Na základě tohoto rozdílu je stanovení p63 v bioptických vzorcích prostatické tkáně zařazeno k základním vyšetřením, která jsou důležitá v diagnostice a rozlišení BHP a karcinomu prostaty (Galozcová, 2018).



Obrázek 13: Imunohistochemické značení proteinu p63, kdy se pozitivita zobrazuje jako tmavé části ve vzorku (Webpathology, 2022).

5.2.2 CK, High-molecular -weight cytokeratins CK – V (HMW)

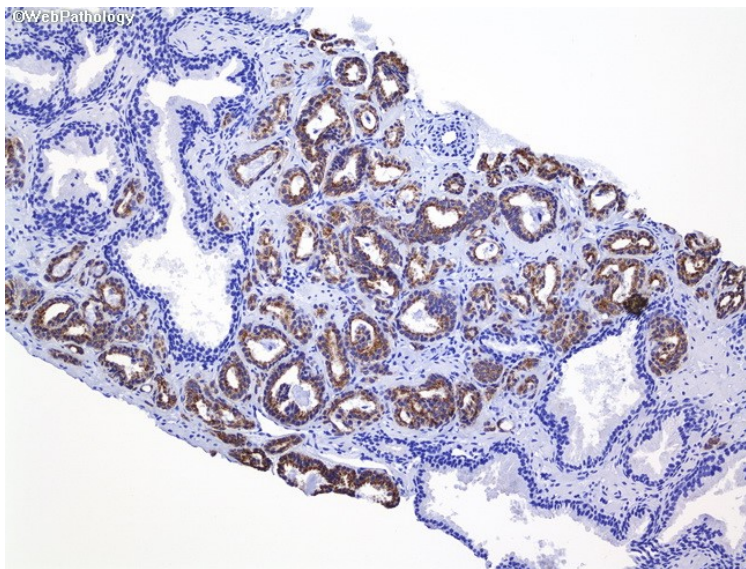
Jedná se o vysokomolekulární cytokeratiny, které se vyskytují v bazálních buňkách některých epiteliálních tkání. Výskyt se projevuje i mimo prostatickou tkáň, proto není možné určit povahu neznámých metastáz. Využití je především k rozlišení BHP od karcinomu prostaty, které je založeno na poznatku, že v nádorových buňkách exprese CK-V chybí, zatímco ve většině benigních proliferací je přítomna (Kurfürstová, 2017).



Obrázek 14: CK-V–v levé části nádorové žlázy bez reakce (Ca), uprostřed high-grade PIN žlázy s fragmetovanou vrstvou buněk (h-g PIN), vpravo nahoře BHP se silnou pozitivitou v oblasti bazálních buněk (Webpathology, 2022).

5.2.3 AMACR (α -methylacyl-CoA racemáza)

AMACR je velmi důležitým markerem v diagnostice karcinomu prostaty, a to především adenokarcinomu, zároveň má také vysokou specifitu. U tohoto markeru jsou prokázány silné pozitivní reakce s protilátkou bez ohledu na hodnoty GS. Využití AMACR je hlavně u rozlišení fyziologické prostatické tkáně, KP a BHP (Kurfürstová, 2017).

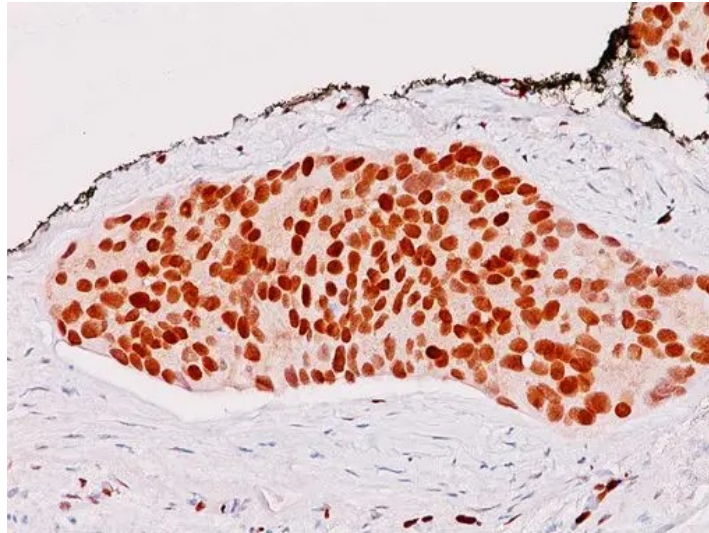


Obrázek 15: Adenokarcinom prostaty. Využito imunohistochemické barvení AMACR. Zřejmé je charakteristicky granulované cytoplazmatické barvení maligních buněk (Webpathology, 2022).

5.2.4 ERG

ERG je onkogen, který řadíme mezi transkripční faktory ETS. Geny ze skupiny ETS jsou schopny regulovat embryonální vývoj, diferenciaci, proliferaci, angiogenezi a apoptózu.

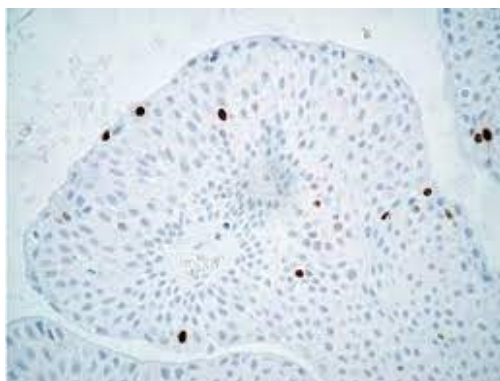
ERG má funkci transkripčního regulátoru. Tento gen se může spojit s genem TMPRSS pro vytvoření fúzního genu pro onkogenní protein, který se často vyskytuje u karcinomu prostaty. Nadměrná produkce ERG může přispět ke zvýšené rezistenci na antiandrogenní terapii u karcinomu prostaty, prostřednictvím narušení signalizace androgenového receptoru (Kurfürstová, 2017).



Obrázek 16: Karcinom prostaty barvený anti-ERG protilátkou za použití peroxidázového konjugátu a DAB (Biocare Medical, 2020).

5.2.5 Ki67

Jedná se o lidský protein, který je významným ukazatelem proliferace a také je významný pro klinickou praxi. Protein Ki67 se z pohledu imunohistochemie vyskytuje v jádře během všech aktivních fází buněčného cyklu G1, S, G2 a M, tedy v průběhu proliferace. Protein nelze detekovat ve fázi G0 buněčného cyklu. Nález Ki-67, především v nádorových buňkách, se aktivně využívá k posuzování vývoje nádoru a také jako prognostický marker. Významnou biologickou funkcí proteinu Ki-67 je schopnost vazby na povrch chromozomů, umožňující jejich správnou separaci během mitózy (Kurfürstová, 2017).



Obrázek 17: Low-grade uroteliální karcinom, imunochemické vyšetření markeru Ki-67 ve tkáni (Háček, Brisuda, Čechová, Babjuk, 2019).

5.2.6 PSA

Testem PSA stanovujeme hladinu PSA v krvi, jedná se o serinovou proteasu produkovanou prostatickou tkání, normální i nádorovou. Funkcí je štěpení větších proteinů v ejakulátu. Pokud je zjištěna zvýšená hladina PSA, neznamena to vždy nádorové onemocnění. V mnoha případech se jedná o nenádorové onemocnění jako je například infekce prostaty, nebo nezhoubné zvětšení prostaty. PSA je považován za nejlepší marker v současné onkologii. Po vyšetření jsme schopni určit, zda je karcinom ohraničen na žlázu a také můžeme dlouhodobě sledovat pacienty s karcinomem prostaty (PSA-Karcinom prostaty, 2013).

ZÁVĚR

V bakalářské práci jsem se především zabývala laboratorní diagnostikou karcinomu prostaty. Celý tento proces však začíná již v primární péči. Z dostupné literatury je zřejmé, že neexistuje žádný spolehlivý test nebo strategie, která by včas odhalila karcinom prostaty. Pro diagnostiku karcinomu prostaty není zavedena žádná povinná screeningová metoda, jako například u karcinomu prsu. Proto je velice důležité poučení pacientů v rizikových skupinách a doporučení preventivního vyšetření u mužů nad padesát let. Pokud je u pacientů včas diagnostikován karcinom prostaty, výrazně se zvyšuje možnost uzdravení bez následků, jako je například inkontinence nebo erektilní dysfunkce.

Současné diagnostické testy mají omezení ve smyslu výskytu falešně pozitivním a falešně negativních výsledků. Stále probíhá výzkum šetrnějších metod pro diagnostiku karcinomu prostaty. Mezi základní vyšetření karcinomu prostaty patří digitální rektální vyšetření, které se provádí společně se stanovení prostatického specifického antigenu. Přičemž normální hladina zmíněného prostatického specifického antigenu nevyklučuje diagnózu karcinomu prostaty. Ze studie vychází, že u řady mužů s normální hladinou prostatického specifického antigenu a abnormálních hodnot digitálního rektálního vyšetření byla diagnostikována středně až vysoce riziková karcinom prostaty. Mezi další vyšetření se provádí biopsie prostaty, která se provádí především při zvýšeném prostatickém specifickém antigenu a pozitivní rodinné anamnéze. Mezi další vyšetření patří metoda magnetické rezonance, která je využívána především pro přesnější stanovení onemocnění. Tato metoda zobrazuje části těla měkkých tkání, které jsou obtížně viditelné pomocí jiných zobrazovacích metod. Metodu lze kombinovat s fúzní biopsií a ultrazvukovým vyšetřením.

Léčebný postup je založen na řadě parametrů jako jsou například TNM klasifikace, diferenciaci karcinomu daná Gleasonovým skóre a hladinou prostatického specifického antigenu. Léčbu karcinomu prostaty rozdělujeme na terapii s kurativním a paliativním záměrem, každá z těchto metod se může rozdělit na časnou a odloženou. Mezi terapii s kurativním záměrem řadíme radikální prostatektomii a radioterapii.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. ADAM, Zdeněk, Jiří VANÍČEK a Jiří VORLÍČEK. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2., aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0896-5.
2. BABJUK, Marko a Jindřich FÍNEK. *Kastračně rezistentní karcinom prostaty*. Praha: Farmakon Press, spol. s r.o., [2017]. Farmakoterapie. ISBN 978-80-906589-4-3.
3. BABJUK, Marko. *Konsenzuální doporučené postupy v uroonkologii*. Praha: Galén, c2009. Standardy. ISBN 978-80-7262-639-7.
4. BÁRTA, Jiří. *Postavení magnetické rezonance*. *Česká urologie* [online]. 2010, 2010, **2010**(3), 186-196 Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-urologie/2010-3/postaveni-magneticke-rezonance-a-magneticke-rezonancni-spektroskopie-pri-detekci-karcinomu-prostaty-57906>.
5. BELEJ, Kamil. *Screening karcinomu prostaty*. *Onkourologie* [online]. 2009, 2019(1), 351-356, Dostupné z: <https://onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/06/07.pdf>.
6. BELEJ, Kamil. *Transrektální sonografie v diagnostice onemocnění prostaty*. *Urologie pro praxi* [online]. 2009, ISSN 1213-1768. Dostupné z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2009/01/02.pdf>.
7. BERANOVÁ, Milena a Zbyněk TONER. *Principy a příklady imunohistochemie*. Plzeň, 2002. Příručka pro studenty. Ústav histologie a embryologie LF UK v Plzni, Dostupné z: http://histologie.lfp.cuni.cz/education/guides/ihc_low_res.pdf?fbclid=IwAR224_tvEn_VTOK_eyJNjvZetrPtM0OWBovP4JrBfJdB21ZSfWi-2ebgfw0E.
8. BOSTWICK, David G a Junqi QIAN. *High-grade prostatic intraepithelial neoplasia*. *Modern Pathology* [online]. 2004, 17(3), DOI:10.1038/modpathol.3800053.
9. BRIERLEY JD, et al., *TNM klasifikace maligních nádorů*. UICC Mezinárodní unie proti rakovině. 8. edn. 2017. Dostupné z: <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>.

10. BRIERLEY, James, M. K. GOSPODAROWICZ, Christian WITTEKIND, et al., ed. *TNM: klasifikace zhoubných novotvarů*. Česká verze 2018. Přeložil Kristýna MATUŠKOVÁ, přeložil Miroslav ZVOLSKÝ. Praha: [Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky], 2018. ISBN 978-80-7472-173-1.
11. CULP, MaryBeth B., Isabelle SOERJOMATARAM, Jason A. EFSTATHIOU, Freddie BRAY a Ahmedin JEMAL. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European Urology* [online]. 2020, 77(1), 38-52. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.08.005.
12. ČAPOUN, Otakar. Vyšetřovací algoritmy u karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi* [online]. 2019, 2019(1), 88-91. DOI:10.36290/uro2021.007.
13. Časný karcinom prostaty, diagnostika a lokální léčba. »Linkos.cz. Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně »Linkos.cz [online]. Copyright © 2020 ČOS ČLS JEP. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/casny-karcinom-prostaty-diagnostika-a-lokalni-lecba/>.
14. ČERMÁK, Aleš a Dalibor PACÍK. Diagnostika karcinomu prostaty. *Urologie pro praxi* [online]. 2002, 2019(1), 142-149 [cit. 2022-06-01]. ISSN 1213-1768. Dostupné z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2002/04/03.pdf>.
15. ČIHÁK, Radomír. *Anatomie*. Třetí, upravené a doplněné vydání. Praha: Grada, 2011-2016. 5 svazků. ISBN 978-80-247-3817-8
16. ČOUPKOVÁ, Hana, Pavel MARCIÁN, Vladislava MARCIÁNOVÁ, Lucie PŘIKRYLOVÁ, Ludmila RÁŽKOVÁ a Lenka SLEZÁKOVÁ. *Ošetrovatelství v chirurgii*. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2021. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-2900-8.

17. DE MATOS, Leandro Luongo, Damila Cristina TRUFELLI, Maria Graciela Luongo DE MATOS a Maria Aparecida DA SILVA PINHAL. Immunohistochemistry as an Important Tool in Biomarkers Detection and Clinical Practice. *Biomarker Insights* [online]. 2010, 5. ISSN 1177-2719 DOI:10.4137/BMIS2185.
18. DVOŘÁČEK, Jan a Marko BABJUK. *Onkourologie*. Praha: Galén, 2005. ISBN 80-7262-349-4.
19. DVOŘÁČEK, Jan. *Urologie*. Praha: ISV, 1998. ISBN 80-85866-30-7.
20. DVOŘÁK, Karel, et al. *Základy histopatologických vyšetřovacích metod. Ústav patologie v Bohunicích*, 2008.
21. FERLAY J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Dostupné z: <https://gco.iarc.fr/today>.
22. GALOZCOVÁ, Marta. Možnosti využití p63 v bioptické diagnostice. [online]. 2018 Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinickaonkologie/443/5378.pdf>.
23. GREPL, Michal, et al. Radikální prostatektomie. *Onkologie*, 2010, 4.2: 72-74, ISSN 1802-4475. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/04.pdf>.
24. HANUŠ, Tomáš a Petr MACEK. *Urologie pro mediky*. V Praze: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2015. ISBN 978-80-246-3008-3.
25. Health Quality Ontario (2017). Robotic Surgical System for Radical Prostatectomy: A Health Technology Assessment. Ontario health technology assessment series, 17(11), 1–172.
26. HMWCK in Benign, High-grade PIN, and Prostate Cancer. In: *Webpathology: Visual survey of surgical pathology* [online]. Dostupné z: www.webpathology.com/image.asp?n=20&Case=26.

27. HORA, Milan; DOLEJŠOVÁ, Olga. *Urologie pro studenty všeobecného lékařství*. Charles University in Prague, Karolinum Press, 2020.
28. ITTMANN, Michael. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [online]. 2018, 8(5). ISSN 2157-1422. DOI:10.1101/cshperspect.a030346.
29. JANÍKOVÁ, Jitka. *Patologie pro střední zdravotnické školy*. Praha: Grada Publishing, 2017. Sestra (Grada). ISBN 978-80-271-0375-1.
30. KATOLICKÁ, Jana. Kvalita života onkologických pacientů: léčba karcinomu prostaty. Praha: Farmakon Press, spol. s r.o., [2020]. Farmakoterapie. ISBN 978-80-907656-1-0.
31. KAWACIUK, Ivan. *Urologie*. Praha: Galén, c2009. ISBN 978-80-7262-627-7.
32. KOHLÍČEK, Jaromír. Prostata a pohlavní ústrojí muže. 2. vyd. Praha: Avicenum, 1991. Rady nemocným (Avicenum). ISBN 80-201-0070-9.
33. KURFÜRSTOVÁ, Daniela. Význam vybraných proteinů v klinicko-patologickém hodnocení karcinomu prostaty [online]. Olomouc, 2017. Dostupné z: https://theses.cz/id/5k0yju/Dizertace__MUDr._Kurfurstova.pdf.
34. LÜLLMANN-RAUCH, Renate. *Histologie*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3729-4.
35. MATOUŠKOVÁ, Michaela; HANUŠ, M.; NOVÁK, J. Karcinom prostaty. NOVELIZACE 2017, 2002. Dostupné z: DP URO.indd (vpl.sk).
36. MERRIEL, Samuel W. D., Garth FUNSTON a Willie HAMILTON. Prostate Cancer in Primary Care. *Advances in Therapy* [online]. 2018, 35(9), 1285-1294. ISSN 0741-238X. DOI:10.1007/s12325-018-0766-1.

37. NADAL, Rosa a Michael SCHWEIZER. Small cell carcinoma of the prostate. *Nature Reviews Urology* [online]. 2014, 2014, 2014(11), 213-219. DOI:10.1038/nrurol.2014.21.
38. NZIS. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. ZDRAVOTNICTVÍ ČR: Nová data Národního onkologického registru ČR (NOR) za rok 2018. [Online] 2018. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008318/novotvary2017.pdf>.
39. ODRÁŽKA K, DOLEŽEL M, VANÁSEK J. Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2010; 14(2): 81–9.
40. PEŠL, Michael a Libor ZÁMEČNÍK. Prostatický specifický antigen a odvozené parametry. *Onkologie*. 2019, 2019(1), 39-43.
41. PIVOVARČÍKOVÁ, Kristýna a Ondřej HES. Využití imunohistochemie v patologii prostaty. *Česko-slovenská patologie a soudní lékařství*. 2020, 2020(3), 161-167.
42. Prostate Cancer: | *Statistics Cancer.Net* [online]. Dostupné z: [Prostate Cancer: | Statistics Cancer.Net](https://www.stg.cancer.net/)
43. PSA-Karcinom prostaty. Karcinom prostaty-Karcinom prostaty [online]. 2013 Dostupné z: <http://www.karcinom-prostaty.cz/psa>.
44. SHEN, Michael M. a Cory ABATE-SHEN. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes & Development* [online]. 2010, 24(18), 1967-2000. DOI:10.1101/gad.1965810.
45. TUCCI, M, Leone G, Buttigliero C, Zichi C, DI Stefano RF, Pignataro D, Vignani F, Scagliotti GV, DI Maio M. Hormonální léčba a kvalita života pacientů s rakovinou prostaty: nové důkazy. *Minerva Urol Nefrol*. 2018 Duben;70(2):144-151. DOI: 10.23736/S0393-2249.17.03066-1. EPUB 2017 Prosinec 14. PMID: 29241313.

46. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Národní zdravotnický informační systém (NZIS), Národní onkologický registr (NOR). Dostupné z: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>.
47. ZÁMEČNÍK, Libor. *Moderní farmakoterapie v urologii*. Praha: Maxdorf, [2019]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-609-2.
48. ERG (M), 2X - Biocare Medical. IHC Primary Antibody Supplier & Manufacturer | Biocare Medical [online]. 2020 Biocare Medical, LLC. Biocare is a trademark of Biocare Medical, LLC, All rights reserved. Dostupné z: <https://biocare.net/product/erg-m-2x/>.
49. Háček, J., Brisuda, A., Čechová, M., & Babjuk, M. (2019). Korelace exprese markerů Ki-67, MCM2, MCM5 a p53 ve tkáních a cytoblocích u pacientů a uroteliálním karcinomem močového měchýře. *Ces Urol*, 23(1), 36-42.
50. KLIKOVÁ, Lucie. Prostata. In: *Symptomy.cz: databáze příznaků a indikací častých nemocí* [online]. 2022. ISSN 2336-6540. Dostupné z: <https://www.symptomy.cz/anatomie/prostata>.
51. Randolph TL, Amin MB, Ro JY, Ayala AG - Histologic variants of adenocarcinoma and other carcinomas of prostate: pathologic criteria and clinical significance. Mod Pathol. 1997 Jun;10(6):612-29.
52. ŠTUDENT, Vladimír, Daniela KURFÜRSTOVÁ a Daniela SKANDEROVÁ. Peroperační histologie během roboticky asistované radikální prostatektomie s lymfadenektomií: studie proveditelnosti: studie proveditelnosti. *Czechurol* [online]. 2021, 2021, 193–203. Dostupné z: <https://www.czechurol.cz/pdfs/cur/2021/03/04.pdf>.
53. MAWHINNEY, Michael a Angelo MARIOTTI. Physiology, pathology and pharmacology of the male reproductive system. *Periodontology 2000* [online]. 2013, 61(1), 232-251. ISSN 09066713. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2011.00408.x.

54. WALSH, Anna Lucy, Shane W CONSIDINE, Arun Z THOMAS, Thomas H LYNCH a Rustom P MANECKSHA, Digital rectal examination in primary care is important for early detection of prostate cancer: a retrospective cohort analysis study *British Journal of General Practice* [online 2014, 64(629), e783-e787. DOI: 10.3399/bjgp14X682861.

55. BERGHOLZ, Johann a Zhi-Xiong XIAO. Role of p63 in Development, Tumorigenesis and Cancer Progression *Cancer Microenvironment* [online]. 2012, 5(3), 311-322. DOI:10.1007/s12307-012-0116-9.