

Karcinom prostaty – co bychom měli znát o diagnostice

MUDr. Milan Král, Ph.D., MUDr. Šárka Kudláčková

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

V průběhu posledních desetiletí evidujeme u karcinomu prostaty rostoucí incidenci. Na tomto faktu se podílí zvýšená aktivita lékařské obce a dále zvýšená informovanost pacientů o potenciálním riziku postižení karcinomem prostaty. Oproti jiným onkologickým diagnózám (karcinom prsu, kolorekta) se u prostaty široce diskutuje význam skríninkových programů. Řada multicentrických projektů posuzovala vliv skríninku na snížení mortality na karcinom prostaty. Závěry jak evropských, tak amerických studií jednotně poukazují na fakt, že navzdory zvýšení zachytu karcinomů prostaty nedošlo ke snížení karcinom specifické mortality, ani prodloužení celkového přežití pacientů. Na podkladě těchto závěrů se nedoporučuje provádět skrínink plošný, ale tzv. oportunní. Ten spočívá ve vyšetřování mužů v rizikovém věku s přihlédnutím k rase a pozitivní rodinné anamnéze pro karcinom prostaty, přičemž tito muži by měli mít očekávané dožití minimálně 10–15 let. Účelem skríninkových programů je zvýšit detekci zejména tzv. středně a vysoce rizikových karcinomů prostaty, neboť pacienti právě s těmito nádory nejvíce profitují ze včasného odhalení nemoci a zahájení aktivní léčby, tedy radikální prostatektomie či radioterapie.

Klíčová slova: karcinom prostaty, diagnostika, skrínink.

Prostate cancer – what should we know about diagnostics

During the last few decades we can see increasing incidence of prostate cancer. This is caused partially due to increased activity of medical stuff and partially due to higher information level of patients about potential risk of harbouring prostate cancer. Contrary to other oncological diagnosis (breast cancer, colorectal cancer), in prostate cancer the reason for screening programmes is widely discussed. Many multicentric projects assessed screening influence on prostate cancer mortality reduction. Conclusions both European and U.S. studies uniformly show that despite increased detection of prostate cancer, neither the cancer specific mortality nor overall survival improved. Based on these conclusions it is not recommended to perform wide but so called opportunistic screening. It means to examine men in risk age with regard to race and positive family history for prostate cancer with life expectancy at least 10–15 years. Aim of screening programmes is to increase detection of intermediate and high risk prostate cancers because especially these men profit the most from early detection and starting of active treatment, i.e. radical prostatectomy or radiotherapy.

Key words: prostate cancer, diagnostics, screening.

Úvod

Celosvětově patří karcinom prostaty (KP) mezi nejvýznamnější malignitu mužské populace. Dlouhodobě se drží na 1. místě z hlediska incidence a mortalita jej staví hned na místo druhé. Zatímco mortalita je dlouhodobě bez výraznějších výkyvů, u incidence evidujeme rostoucí trend, byť v posledních letech nepa-

trně zpomalený. Tento globální vývoj kopíruje i situace v České republice. Podílí se na tom jednak zvýšená aktivita lékařské obce (urologové, praktičtí lékaři, onkologové, ale i další specialisté) a dále zvýšená informovanost pacientů o potenciálním riziku postižení karcinomem prostaty a jejich aktivní vyžadování vyšetření prostaty. Odhady pro rok 2018 očekávají incidenci kar-

cinomu prostaty v USA 165 000 při současné mortalitě 29 000 mužů (1). Celosvětové odhady pak předpokládají 1,6 milionu nových případů a mortalitu 366 000 (2). V České republice máme zejména díky datům z Národního onkologického registru údaje z r. 2016, kdy incidence karcinomu prostaty činila 7305 případů a zemřelo na něj 1578 mužů (3) (obrázek 1).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Milan Král, Ph.D., kral.milan@seznam.cz

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Med. praxi 2019; 16(1): 48–52

Článek přijat redakcí: 17. 12. 2018

Článek přijat k publikaci: 17. 1. 2019

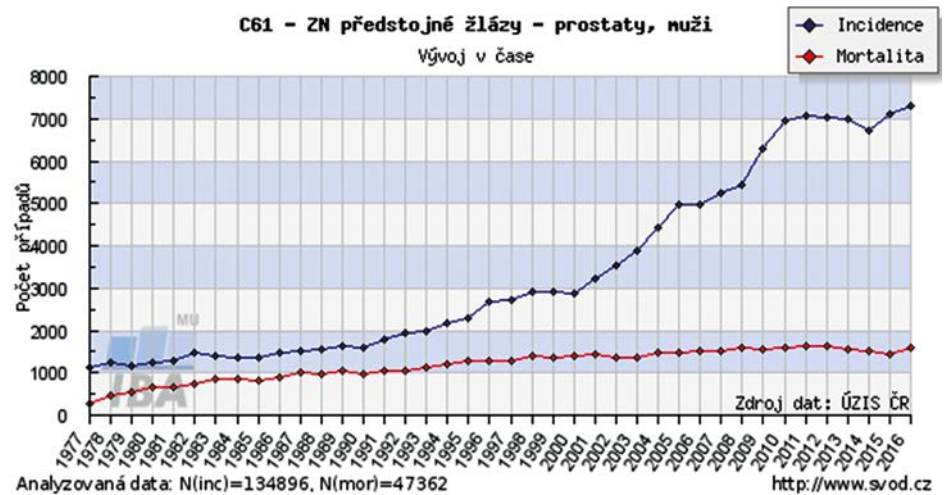
Skríníng karcinomu prostaty

Z autoptických studií u mužů zemřelých z jiných příčin než na karcinom prostaty vyplynulo, že prevalence high-grade prostatické intraepiteliální neoplazie (PIN), jakožto potenciálního prekursoru karcinomu, narůstá s věkem až na 80 % u sedmdesátiletých mužů (4), což potvrdily i recentní studie. Tyto udávají prevalenci KP u 50letého muže až 30 %, kdežto u muže 80letého až 60 % (5). Ačkoli tvoří karcinomy prostaty z patologického hlediska dosti heterogenní skupinu od nádorů pomalu rostoucích až po vysoce agresivní dediferencované formy s vysokým maligním potenciálem, velká část se z biologického hlediska řadí mezi pomalu rostoucí nádory. I toto je důvod rezervovaného přístupu k plošnému skríninku. Oproti jiným onkologickým diagnózám jako je karcinom prsu, kolorekta či děložního čípku, kde jsou skríninkové programy naprostou samozřejmostí, se jejich význam u karcinomu prostaty široce diskutuje. Zatímco plošný skrínink je definován jako systematické vyšetřování asymptomatických pacientů v rizikovém věku (zajištěno zpravidla legislativně – vyhláškou apod.), včasná detekce (neboli oportunní skrínink) je definován jako vyhledávání konkrétních případů u řádně informovaného pacienta (zajištěn pacientem či lékařem). Účelem skríninku je snížit mortalitu na KP při současném zachování kvality života.

Role plošného/oportunního skríninku (včasná detekce)

Cílem včasné detekce je snížit mortalitu na KP při současném zachování kvality života. Celosvětově byla provedena řada multicentrických projektů posuzujících vliv skríninku na snížení mortality na karcinom prostaty. Z těch nejvýznamnějších jmenujme evropskou studii ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), studii PLCO vedenou v USA (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial), doporučení Americké urologické asociace, doporučení US Preventive Services Task Force (USPSTF) a další. Analýzou dat z masivního skríninku v USA sice vyplynulo, že došlo k redukci mortality, ale za cenu velkého počtu aktivně léčených pacientů (označováno jako overtreatment, tj. nadbytečná léčba). Příznivci skríninku však poukazují na fakt, že zmírnění depistážní politiky povede k nezachycení nezanedbatelného počtu pacientů

Obr. 1. Incidence a mortalita na karcinom prostaty (zdroj: www.svod.cz)



s agresivním či lokálně pokročilým nádorem. Při podrobnějším pohledu na obě klíčové studie, tj. ERSPC a PLCO, zjistíme, že se lišily v nastavení, zařazovacích kritériích, formě skríninku i diagnostice a samozřejmě byl přítomen nezanedbatelný bias v rámci každé studie.

V případě ERSPC (6) bylo zahrnuto přes 180 tisíc mužů ve věku 50–74 let náhodně rozdělených do ramene pravidelně vyšetřovaného (odběr PSA co 4 roky) a ramene kontrolního, bez odběrů PSA. Jako hodnotu PSA vedoucí k biopsii prostaty byla definována hladina 2,5–4 ng/ml dle rozhodnutí konkrétního centra (většina užívala cut-off 3,0 ng/ml). Analýza dat po 13 letech sledování prokázala o 21 % nižší karcinom specifickou mortalitu ve skrínovaném rameni oproti rameni kontrolnímu. S prodlužováním doby sledování se postupně i snižuje počet mužů nutných vyšetřit (number needed to screen) a léčit (number needed to treat) za účelem záchrany jednoho života (tabulka 1). Nutno podotknout, že bias ve studii ERSPC byl dán častěji vedenou agresivnější léčbou ve skrínovaném rameni nebo faktem, že 25 % pacientů ve skrínovaném rameni nepodstoupilo odběr PSA (a naopak blíže neurčený počet mužů v kontrolním rameni PSA test podstoupil). Podle odhadů tak mohla být redukce mortality místo výše zmíněných 21 % až 31 % ve srovnání s kontrolním ramenem (7).

Ve studii PLCO bylo randomizováno více než 76 tisíc mužů ve věku 55–74 let ke každoročnímu vyšetření PSA a DRE nebo (kontrolní skupina) k běžné péči, jež však mnohdy zahrnovala taktéž PSA a DRE. Ačkoli byla kontrolní skupina „kontaminována“ vyšetřením PSA až v 80 % případů, ve skrínovaném rameni byla vyšší zachytnost karcinomů. V průběhu sledování 15 let však nebyl

shledán signifikantní rozdíl v karcinom specifické mortalitě napříč skupinami (9). Shrnutím těchto i dalších studií v metaanalýze (10) vyplývá, že sice skrínink karcinomu prostaty vede k redukci nádorově specifické mortality, pokles je však jen mírný a neměl by být indikací k zavedení plošného skríninku. Komu tedy odběr PSA vůbec nabízet? Současná doporučení napříč všemi odbornými společnostmi (urologickými i onkologickými) vybízejí k tzv. **oportunnímu skríninku** (6, 9, 11). Ten spočívá ve vyšetřování mužů v rizikovém věku (tj. 50–70 let, s dolní hranicí 45 let u Afroameričanů či mužů s pozitivní rodinnou anamnézou pro KP). Jednoduše lze indikační kritéria shrnout tak, že aby pacient profitoval z včasného zachytu karcinomu prostaty, měl by mít předpokládanou délku dožití (life expectancy) minimálně 10 let. Jinak řečeno, i 80letý muž ve výborném celkovém stavu je po řádném poučení kandidátem programu včasného zachytu karcinomu prostaty. Pacienti indikovaní k vyšetření PSA by měli být informováni o konsekvencích odběru PSA: indikace biopsie prostaty při elevaci PSA, zvažování formy léčby v případě průkazu karcinomu v biopsii atd., kdy odmítnutí dalšího kroku diagnostiky či terapie snižuje smysluplnost celého postupu. Masivní skrínink nemá dopad pouze na jednotlivce, ale i celospolečenský. Studium významně heterogenních forem karcinomů prostaty a jejich

Tab. 1. Výsledky studie ERSPC (upraveno dle (8))

Délka sledování (v letech)	Number needed to screen	Number needed to treat
9	1410	48
11	979	35
13	781	27

Tab. 2. Věkově specifické PSA a medián PSA (8, 14)

Věkové rozmezí	PSA rozmezí (ng/ml)	Medián PSA (ng/ml)
40–49 roků	0–2,5	0,7
50–59 roků	0–3,5	0,9
60–69 roků	0–4,5	1,4
nad 70 roků	0–6,5	

biologických potenciálů totiž prokázalo, že řada nádorů během života muže zůstane klinicky němá. Detekce všech karcinomů prostaty v populaci mužů („overdiagnosis“) by vedla současně i k nadměrné léčbě, aniž by se snížila mortalita, resp. za cenu neadekvátního navýšení spotřeby zdravotní péče. Účelem skríninkových programů je zvýšit detekci zejména tzv. středně a vysoce rizikových karcinomů prostaty, neboť právě jejich nositelé nejvíce profitují ze včasného odhalení nemoci a zahájení aktivní léčby (tj. radikální prostatektomie či radioterapie). Optimální doba opakování odběru PSA je neznámá, obecně se doporučuje interval 2–4 roků.

Nástroje skríninku u karcinomu prostaty

Od 90. let 20. století je k dispozici **prostatický specifický antigen** (PSA, v ng/ml). Jedná se o serinovou proteázu s biologickým poločasem cca 2–3 dny, jejíž fyziologickou funkcí je zkapalňování ejakulátu. Jak vyplývá z názvu, PSA je specifický pro prostatu, nikoli pro karcinom, což s sebou přináší řadu interpretačních problémů. Vlastní hodnota PSA může být zvýšena kromě karcinomu i objemem prostaty, recentním zánětem v močových cestách či předchozí instrumentací (katetrizace, uretrocystoskopie). Důvodem elevace PSA u karcinomů není jeho vyšší tvorba, ale narušení architektiky acinů vedoucí k vyššímu uvolňování PSA do krevního oběhu. V minulosti tradované faktory jako nedávná ejakulace či jízda na kole/koní (2–3 dny) mohou sice ve výjimečných případech vést k vzestupu PSA, tento je však krátkodobý a jen v minimálním rozsahu (v řádech desetin ng/ml). Proto se od striktního dodržování pohlavní abstinence či delšího intervalu od výše uvedených sportovních aktivit k odběru PSA ustoupilo (pozn.: běžné digitální rektální vyšetření prostaty by vůbec nemělo být důvodem odkladu odběru PSA a tento může přímo navazovat). Je-li hodnota PSA hraniční nebo mírně zvýšená, a pokud by mohla vést k indikaci biopsie prostaty, je vhodné ověřit PSA s cca 4–6týdenním odstupem a biopsii indikovat

Tab. 3. TNM klasifikace karcinomu prostaty (16)

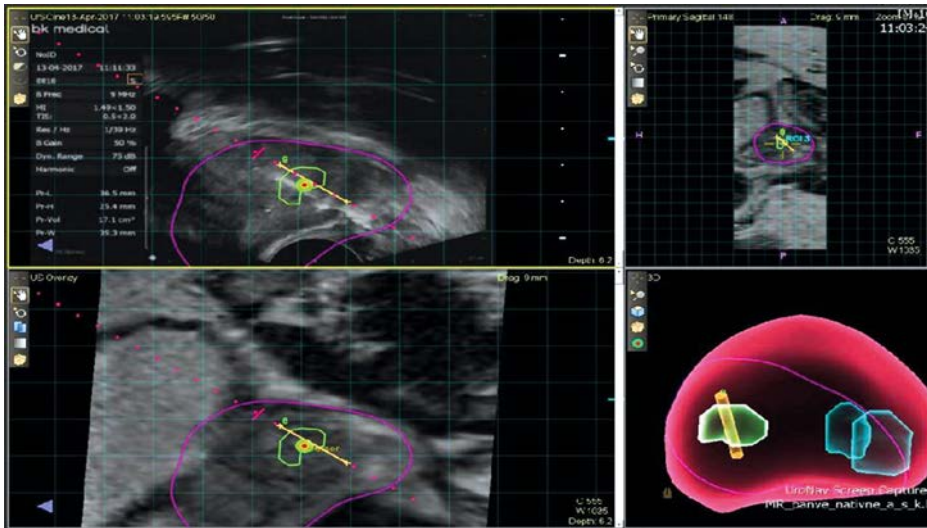
T – primární nádor	
TX	primární nádor nelze posoudit
T0	není přítomen primární nádor
T1	klinicky nezjistitelný nádor, který není palpovatelný
	T1a incidentální nádor zjištěný v méně než 5 % resekované tkáně
	T1b incidentální nádor zjištěný ve více než 5 % resekované tkáně
	T1c nádor identifikovaný biopsií prostaty (např. pro elevaci PSA)
T2	nádor, který je palpovatelný a ohraničený na prostatu
	T2a nádor postihuje méně než polovinu jednoho laloku
	T2b nádor postihuje více než polovinu jednoho laloku
	T2c nádor postihuje oba laloky
T3	nádor, který přesahuje kapsulu prostaty
	T3a extrakapsulární propagace uni- či bilaterální vč. mikroskopického postižení hrdla močového měchýře
	T3b nádor postihuje uni- či bilaterálně semenné vajíčky
T4	nádor je fixován nebo invaduje další struktury mimo semenné vajíčky (zevní sfinkter, rektum, levátory a/nebo pánevní stěnu)
N – postižení regionálních lymfatických uzlin	
NX	regionální uzliny nelze posoudit
N0	regionální uzliny nejsou postižené
N1	metastázy v regionálních uzlinách
M – vzdálené metastázy	
MX	vzdálené metastázy nelze posoudit
M0	vzdálené metastázy nejsou přítomny
M1a	postižení extra-regionálních uzlin
M1b	metastázy skeletu
M1c	metastázy v jiných lokalizacích

až při potvrzení elevace PSA. Na druhou stranu, dlouhodobá medikace finasteridu či dutasteridu (inhibitory 5 α -reduktázy) vede k poklesu hodnoty PSA až na polovinu, což může taktéž vést k chybné interpretaci. U těchto pacientů je nutno vynásobit hodnotu PSA 2–2,5x (12).

Pacienti i zdravotníci se nezdáka dotazují na normální hodnotu PSA, rozumějme hodnotu, při které není riziko přítomnosti karcinomu prostaty. Dříve se uváděla „normální“ hodnota < 4 ng/ml, za „šedou zónu“ bylo bráno rozmezí 4–10 ng/ml a suspektní bylo bráno PSA při hodnotě > 10 ng/ml. Zásadní informace přinesly výsledky studie PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial), jejímž primárním cílem bylo posoudit vliv finasteridu na incidenci karcinomu prostaty. Vyplynulo z ní, že **neexistuje hodnota PSA, která by s jistotou vylučovala přítomnost karcinomu** (13). Muži v daném souboru podstoupili biopsii prostaty bez ohledu na hodnotu PSA (tj. např. i při hodnotách PSA pod 0,5 ng/ml) a dokonce i u pacientů s nejnižšími hodnotami PSA byly prokázány karcinomy prostaty, překvapivě i níže diferencované či lokálně pokročilé. Snižováním hodnoty PSA indukující biopsii prostaty se sice zvýšila detekce karcinomů, ale za cenu výrazného nárůstu negativních biopsií (vzestup senzitivity, pokles specifity).

PSA se v séru nachází jako tzv. **komplexní**, tj. vázané na bílkoviny (antiproteázy α_1 -antichymotrypsin, α_2 -makroglobulin) a jako tzv. **volné** (dohromady tvoří celkové PSA). Poměr volného a celkového PSA (tzv. PSA index) blíže stratifikuje muže s hodnotou PSA 4–10 ng/ml a negativním rektálním nálezem na prostatě tak, že s mírou poklesu PSA indexu pod 25 % se zvyšuje riziko přítomnosti karcinomu (8). Dnes již běžným standardem je zvýraznění patologických výsledků z laboratoře, ale nejde vždy o překročení horní hranice normy pro danou věkovou skupinu, ale často pouze o překročení střední hodnoty PSA (medián) (viz tabulka 2). Jakékoli navýšení má vést k vyšší pozornosti, nemusí však nutně znamenat přítomnost karcinomu. A naopak, i věkově normální hodnota nevylučuje karcinom (viz výše)!

Nad rámec běžného skríninku/včasné detekce a zejména pro urologickou praxi jsou významné další odvozené parametry jako **PSA velocita** (vývoj PSA v čase – je-li nárůst o více než 0,35 ng/ml rok, je nutno blíže sledovat), **PSA doubling time** (zdvojení času – význam pro pacienty dispenzarizované pro proběhlou/probíhající urologickou či onkologickou léčbu k posouzení lokální progresy či generalizace karcinomu) nebo **PSA denzita** (poměr PSA k objemu prostaty). Z novějších diagnostických

Obr. 2. Fúze obrazu transrektální ultrasonografie a MRI obrazu prostaty (zdroj – soubor autorky)

možností je vhodné zmínit dnes již dostupné vyšetření frakce volného PSA, konkrétně jeho prekursoru – **izoformy (-2)proPSA**. Tato je využívána pro stanovení tzv. **PHI (Prostate Health Index, index zdraví prostaty)**, firma Beckman Coulter). Jeho přínos spočívá v bližší selekci pacientů v riziku nosičství karcinomu prostaty a lépe tak definuje ty muže, kteří jsou kandidáti biopsie prostaty. Tento test je nyní dostupný v rámci různých laboratoří a zdravotnických zařízení, kdy se cena pohybuje okolo 1000–1600 Kč. Kromě sérových markerů je k dispozici močový test, posuzující riziko přítomnosti KP. Jde o tzv. PCA3 test (Prostate Cancer Antigen 3, test Progenza®, firma Gen Probe). Jeho analýza spočívá v odběru první porce moči po předchozí masáži prostaty s cílem uvolnění buněk prostaty do uretry, centrifugace vzorku a následně metodou polymerázové řetězové reakce (konkrétně RT-PCR) analýza mRNA genu PCA3. Tato mRNA je výrazně zvýšena v nádorových buňkách. Výsledkem je stanovení tzv. PCA3 skóre, jehož hodnota podává informaci o riziku přítomnosti KP – hodnota 35 je arbitrárně stanovená jako optimální poměr mezi senzitivitou a specificitou testu (15). Vyšetření je běžně dostupné, limitem však může být vyšší cena. Krom výše uvedených je v současné době k dispozici celá řada dalších testů (močových markerů, sérových či genetických sond, jejichž popis přesahuje rámec tohoto článku).

Digitální rektální vyšetření (digital rectal examination, DRE)

Je základním vyšetřením nejen v urologii. Ačkoli digitální posouzení je velmi subjektivní, je klíčové k posouzení primárního stagingu

v případě pozitivní biopsie prostaty – tj. stadium T1c vs. \geq T2 (tabulka 3). Jakýkoli suspektní nález na prostatě při DRE v rámci včasné detekce karcinomu by měl být indikací biopsie prostaty (i v případě nízkých hodnot PSA). Posuzujeme velikost prostaty, symetrii laloků, hmatné léze a jejich rozsah a polohu (apikálně, bazálně, vztah k vezikulám, posouzení extrakapsulární propagace). Ložisko nádorového původu bývá hmatné, pokud je jeho objem větší než 0,2 ml (8). Srovnáním výtěžnosti DRE a PSA se prokázalo, že při suspektním rektálním nálezu a normálním PSA je pozitivní prediktivní hodnota 10 % oproti samotné elevaci PSA při normálním DRE (24 %). Ačkoli je DRE bráno jako jedno ze základních urologických praktik, z hlediska skříninku neprokázala žádná z klíčových studií (PLCO a ERSPC) výraznější vliv DRE na výsledky léčby KP. Na druhou stranu, posouzení stagingu je klíčové pro stratifikaci rizikové skupiny (nízké vs. střední vs. vysoké), zejména pro plánování rozsahu radiotherapie a případné neoadjuvantní/adjuvantní hormonální léčby.

Role biopsie prostaty

Klíčovou roli v diagnostice KP hraje biopsie prostaty. V současnosti je standardem **sonograficky (USG) navigovaná transrektální (méně často transperineální) biopsie**. Dle zvyklosti pracoviště a tolerance pacienta se biopsie provádí v antibiotické cloně ambulantně s či bez periprostatické infiltrační anestezie, která je brána za zlatý standard (méně účinná je aplikace např. indometacinového čípku 50–100 mg intrarektálně). Realitou v ČR však bývá, že pacienti běžně toto vyšetření absolvují bez „nutnosti“

jakékoli anestezie. Stanovení minimálního počtu množství vzorků často vychází mj. i z objemu prostaty. Zatímco v minulosti byla běžně prováděna sextantová biopsie, tato se postupně rozšířila na oktantovou a dnes již multiplikovanou, kdy by mělo být odebráno optimálně 12 biopstických vzorků (17). V případě tzv. saturační biopsie se může počet vzorků ještě zvýšit (i nad 20). Účelem sonografie je posoudit velikost prostaty, přítomnost, velikost a lokalizaci případných ložisek a jejich cílená biopsie. Ačkoli je biopsie prostaty pod USG kontrolou brána jako zlatý standard, je zatížena rizikem falešně negativních nálezu. Zvýšení výtěžnosti, resp. zlepšení cílení do potenciálních fokusů je umožněno navigací biopsie do případného ložiska po předchozí nukleární magnetické rezonanci prostaty (MRI) (18). Toto spojení obrazů z multiparametrické MRI a transrektální sonografie, tzv. fúze, lze provést kognitivně (vyšetřující musí v paměti udržet polohu ložisek z MRI a zaměřit oblast na USG), nebo pomocí softwaru (obrázek 2). Jinou možností je tzv. in bore MRI navigovaná biopsie, která se přímo provádí za probíhajícího vyšetření v gantry magnetické rezonance. Jednoznačnou výhodou MRI navigované biopsie je oproti systematické transrektální sonografii zvýšený zachyt signifikantních karcinomů (19). Navzdory klinickému přínosu však není MRI v diagnostice KP stále výrazněji zakotvena pro obtížnou dostupnost vyšetření, nezbytnou erudici radiologů a finanční náročnost pořízení softwaru pro fúzi.

Posouzení generalizace onemocnění

V rámci posouzení generalizace karcinomu prostaty se používá jako zlatý standard scintigrafie skeletu za použití ^{99m}Tc značeného fosfátu. Tento se vychytává v postižených místech, zpravidla v axiálním skeletu a v dlouhých kostech. Výhodou tohoto vyšetření je vysoká senzitivita, ale nižší specificita. Od metastatické etiologie akumulace ve skeletu je nutno taktéž odlišit non-onkologické příčiny akumulace, zpravidla traumatické, zánětlivé či degenerativní, ale dále systémové postižení kostí či m. Paget. V rámci primární diagnostiky k posouzení stagingu (lokalizované vs. lokálně pokročilé vs. generalizované) onemocnění, ale v některých případech i při zvažování indikace rebiopsie prostaty se indikuje PET/CT za použití cholinu značeného ^{11}C nebo ^{18}F . Toto vyšetření je dnes dostupné v řadě center, rozhodně se však

nejedná o standardní vyšetření. Jeho výtěžnost je odvislá od stadia karcinomu prostaty, gradingu a hodnoty PSA (20). S rozvojem metod nukleární medicíny se dostávají klinikům do rukou i další PET radiofarmaka s vynikajícími hodnotami senzitivity i specifity, jako např. 68Ga-PSMA (prostatický specifický membránový antigen). Jeho

nevýhodou je t.č. extrémní cena a v ČR dostupnost vyšetření pouze ve FN Plzeň (obdobně jako hybridní vyšetření PET/MRI).

Závěr

Karcinom prostaty, byť primárně urologická diagnóza, vyžaduje důslednou spolupráci

nejen urologa a pacienta. Nezastupitelnou roli zde však hrají právě praktičtí lékaři či internisté, neboť jsou často lékaři prvního kontaktu. Svým aktivním přístupem a řádným objektivním informováním pacientů o výhodách i důsledcích odběru PSA rozhodují o tom, zda bude u pacienta zahájena včasná detekce karcinomu prostaty.

LITERATURA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan; 68(1): 7–30.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1; 3(4): 524–548.
3. Webový portál www.svod.cz
4. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol.* 1996; 30(2): 138–144.
5. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 2015 Oct 1; 137(7): 1749–1757.
6. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360(13): 1320.
7. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol.* 2009; 56(4): 584.
8. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
9. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer.* 2017; 123(4): 592.
10. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.
11. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [on-line].
12. Etzioni RD, Howlader N, Shaw PA, et al. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol.* 2005; 174(3): 877.
13. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level <or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004; 350(22): 2239.
14. DeAntoni EP. Age-specific reference ranges for PSA in the detection of prostate cancer. *Oncology (Williston Park).* 1997 Apr; 11(4): 475–482, 485; discussion 485–486, 489.
15. Belej K, Kaplan O, Köhler O, Kočárek J. Molekulární genetika a prostate cancer gene 3 (PCA3) v diagnostice karcinomu prostaty. *Urolog. pro Praxi.* 2010; 11(2): 82–85.
16. Brierley JD, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017.
17. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006 May; 175(5): 1605–1612. Review.
18. Alberts AR, Schoots IG, Bokhorst LP, van Leenders GJ, Bangma CH, Roobol MJ. Risk-based Patient Selection for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsy after Negative Transrectal Ultrasound-guided Random Biopsy Avoids Unnecessary Magnetic Resonance Imaging Scans. *Eur Urol.* 2016 Jun; 69(6): 1129–1134.
19. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2015 Jul; 68(1): 8–19.
20. Kudláčková Š, Král M, Študent V, Koranda P. 18-F cholin PET/CT v primodiagnostice karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2016; 20(1): 57–64.