

PSA a jeho izoformy jako moderní markery karcinomu prostaty

PSA and its isoforms as modern markers of prostate cancer

Vojtěch Novák, Štěpán Veselý

Urologická klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

Došlo: 5. 7. 2019

Přijato: 19. 8. 2019

Kontaktní adresa

MUDr. Vojtěch Novák
Urologická klinika FN Motol a 2. LF UK
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: vojtech.novak.lf2@gmail.com

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

Hlavní stanovisko: Otázek v oblasti diagnostiky a predikce rizikosti pacientů s karcinomem prostaty je stále nespočet. Prostatický specifický antigen (PSA) a jeho izoformy jsou dostupné kombinace markerů, které by mohly přinést další informace pro rozhodování o osudu pacientů a které stále nedosáhly maxima svého využití.

Major statement: There are still countless questions in the field of diagnostics and risk prediction of prostate cancer patients. Prostate specific antigen (PSA) and its isoforms are available combinations of markers that could provide additional information for deciding the fate of patients, and which have not reached their maximum use yet.

SOUHRN

Novák V, Veselý Š. PSA a jeho izoformy jako moderní markery karcinomu prostaty.

Rostoucí incidence karcinomu prostaty je jednoznačným důvodem k dalšímu výzkumu v oblasti diagnostiky a léčby tohoto onemocnění. Pokroky v léčbě lokalizovaných, ale především pokročilých stadií jsou v posledních letech skutečně obrovské. Každodenní praxe však ukazuje přetrvávající nedostatky diagnostických metod, obzvláště pak omezené možnosti určení rizikosti pacientů. Vzhledem k vývoji současných trendů léčby karcinomu prostaty je evidentní nutností odlišit nejen pacienty, kteří mají či nemají karcinom prostaty, ale především posléze identifikovat ty, které toto onemocnění ohrožuje a je třeba jej agresivně léčit. Standardním, praxí a roky ověřeným markerem, splňujícím alespoň částečně tyto požadavky, je prostatický specifický antigen (PSA). Cílem tohoto článku je ukázat výhody, ale i nedostatky využití tohoto tradičního markeru a představit nedávno identifikované izoformy PSA, které mohou v kombinaci se standardním PSA zpřesnit diagnostiku a detekci rizikových pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Izoformy, karcinom prostaty, markery, prostatický specifický antigen, určení rizikosti.

SUMMARY

Novák V, Veselý Š. PSA and its isoforms as modern markers of prostate cancer.

The growing incidence of prostate cancer is a clear reason for further research in the field of diagnosis and treatment of this disease. There has been huge progress made in the treatment of localized disease, even bigger in the treatment of advanced stage of prostate cancer. However, day-to-day practice shows persistent shortcomings in diagnostic methods, especially the limited risk assessment of patients. Due to the current trends in prostate cancer treatment, it is apparent that it is not only necessary to distinguish patients who have or do not have prostate cancer, but most importantly to identify those who are at risk and need to be treated aggressively. A standard, practice and time proven marker, at least partially meeting these requirements, is the prostate specific antigen (PSA). The aim of this article is to demonstrate the advantages and disadvantages of using this traditional marker and to present recently identified PSA isoforms that, in combination with standard PSA, can clarify the diagnosis and detection of at-risk patients.

KEY WORDS

Isoforms, markers, prostate cancer, prostate specific antigen, risk assessment.

.....

ÚVOD

Karcinom prostaty se stal v posledních desítkách let díky zlepšujícím se diagnostickým metodám v čele s prostatickým specifickým antigenem (PSA) nejčastěji diagnostikovaným nádorovým onemocněním u mužů a druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Roční počet nově diagnostikovaných karcinomů prostaty je pouze v Evropě odhadovaný na 2,6 milionů (1). Nárůst incidence je každý rok o 2–3 % (2). Tento nárůst detekce především časných stadií je jednoznačně na vrub rozšíření využívání

PSA. Pozitivním důsledkem tohoto rozšíření je dle mnoha studií prokázán pokles pokročilých stadií karcinomu prostaty včetně prodloužení nádorově specifického přežití (3, 4). V průběhu posledních let se však objevil i negativní dopad téměř plošného zavedení PSA, a to právě v detekci významného množství nízcerezikového, tzv. klinicky nesignifikančního karcinomu. Takový karcinom by v dlouhodobém horizontu pacienta velmi pravděpodobně zdravotně neohrozil. Naopak radikální léčba klinicky nesignifikančního karcinomu s sebou nese nemalá rizika nežádoucích účinků, které mohou významně snížit kvalitu života pacienta. Tento fenomén se nazval tzv. overtreatmentem a právě jeho snižování je jedním z cílů zavádění nových markerů. Potřeba hledání nových markerů, které by zvýšily schopnost odlišení rizikosti pacientů společně se standardním PSA, je tedy jednoznačná. Právě v kombinaci jednotlivých markerů se zdá být budoucnost jejich využití. Ideální marker nebo markery by tedy zvýšily jinak nízkou přesnost samotného PSA v predikci rizikosti karcinomu prostaty. Všichni víme, že možností léčby karcinomu prostaty dle současných doporučení Evropské urologické asociace (EAU) je celá řada, počínaje aktivním sledováním u nízcerezikových karcinomů po klasické operační či onkologické metody (5). A právě při rozhodování o léčebném postupu by byly jistě další ukazatele rizikosti pacienta vítány. Isoformy PSA se zdají být v tomto směru velmi nadějnými markery a jejich použití v klinické praxi by mohlo usnadnit naše často složitě rozhodování o léčbě a osudu pacienta.

SOUČASNÉ VYUŽÍVÁNÍ PSA A ODVOZENÝCH HODNOT

Zavedení PSA způsobilo skutečný zlom v diagnostice karcinomu prostaty a umožnilo především diagnostikovat časnější stadia tohoto onemocnění. S rozšiřováním tohoto markeru se však také objevila řada nedostatků a otázek, které jsou s jeho použitím spojené. Především jde o fakt, že zvýšená hladina PSA byla prokázána i u řady dal-

ších onemocnění (hyperplazie prostaty, močová infekce), navíc i v souvislosti s některými vyšetřeními (endoskopie močových cest). Historicky často tradovaná možná elevace PSA po vyšetření per rektum byla naopak studiem vyvrácena (6). Dalším nedostatkem je nejednoznačná hraniční hodnota, nad kterou by bylo možné považovat nález za podezřelý a indikovat další vyšetření. Dříve používaná hranice zvýšeného PSA nad 4 ng/ml musela být opuštěna, když bylo studiem prokázáno, že až 25 % pacientů s diagnostikovaným karcinomem prostaty má PSA pod touto hranicí (7). Dle současných doporučení EAU bychom měli test PSA nabídnout informovanému muži nad 50 let, v případě Afroameričanů či rodinné anamnézy karcinomu prostaty nad 45 let, ovšem s ohledem na jejich celkový zdravotní stav. Další testování závisí na iniciační hodnotě markeru, a pokud je například hodnota u šedesátiletého pacienta nižší než 2 ng/ml, můžeme další odběr odložit až o osm let. Pokud je iniciační hodnota v rozmezí 2–10 ng/ml, je doporučeno doplnit jednu z dalších možných metod, ať už využití nomogramu, zobrazovacích metod (multiparametrické magnetické rezonance – mpMRI prostaty) či další onkomarker ze séra či z moči (Prostate Health Index – PHI, 4 K skóre, Progenza Prostate Cancer Gene 3 – PCA3) (5). Dalšími používanými veličinami odvozenými od

PSA je PSA denzita, PSA velocita, zdvojevací čas a volné PSA. Bylo prokázáno, že PSA denzita, tedy hodnota PSA dělená objemem prostaty, který je měřený ultrazvukem či magnetickou rezonancí, zvyšuje detekci klinicky signifikantního karcinomu (8, 9). Stejně tak je doporučeno využití volného PSA jako doplňkového testu u pacientů s PSA 4–10 ng/ml, kdy hodnota nad 25 % snižuje pravděpodobnost karcinomu (10). Naproti tomu PSA velocita a zdvojevací čas, tedy výpočet změny hladiny PSA v čase, nezlepšil významně specifitu samotného PSA (11).

IZOFORMY PSA

Prostatický specifický antigen je lidský kallikrein s aktivitou serinové proteázy, která je produkována epitelovými buňkami prostaty. Jeho účelem je udržování tekuté formy semenné tekutiny a tím podpora motility spermií. PSA je spolu s lidským kallikreinem 2 (hK2) ve vysoké koncentraci v prostatickém sekretu, v semenné tekutině, ale pouze v malé koncentraci v krvi. Aby se PSA dostal do krve, musí překonat bariéru zahrnující prostatickou bazální membránu, stroma, kapilární bazální membránu a kapilární endoteliální buňku (12). A právě poškozením této bariéry v rámci patologických procesů dochází

Tab. 1. PSA (prostatický specifický antigen), fPSA (volné PSA), PHI (Index zdraví prostaty), BCR (biochemická recidiva)

Tab. 1. PSA (Prostate specific antigen), fPSA (free PSA), PHI (Prostate health index), BCR (biochemical relapse)

Marker	Limit	Využití	Komentář
PSA	Indikace biopsie – není jasná hranice BCR po radikální prostatektomii – není jasná hranice BCR po radioterapii – 2 ng/ml nad nadir	Diagnostika Aktivní sledování Sledování po léčbě	Standardní marker Nízká specifita Nízká prediktivní hodnota rizikovosti
fPSA	< 20 %	Diagnostika	V rozmezí PSA 2–10 ng/ml zlepšuje detekci oproti samotnému PSA až o 10 % (18)
PHI	30–50 – v závislosti na dalších rizikových znacích	Diagnostika Aktivní sledování Predikce agresivity karcinomu	Zlepšení detekce proti samotnému PSA až 25% (17) Predikce agresivity karcinomu (20) a progresu v rámci aktivního sledování (34, 35)
4K skóre	7,5 %	Diagnostika Aktivní sledování	Redukce zbytečných biopsií (25) Predikce progresu v rámci aktivního sledování (27)

k vzestupu PSA v krvi. PSA existuje v séru v několika různých izoformách (obr. 1). Predominantní formou je PSA vázaný v komplexu s inhibíto-rem proteázy alfa-1-antichymotrypsinem. Pouze 10–30 % je ve formě volného PSA (fPSA). Jednou z těchto volných forem je prekursor PSA objevený v roce 1997, proPSA. Kromě tohoto prekursoru se volné PSA skládá s multiřetězcové PSA (BPSA), která je více spojena s benigní hyperplazií prostaty (BHP) a intaktní či inaktivní PSA (iPSA), u které nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi pacienty s karcinomem prostaty a BHP (13).

PROSTATE HEALTH INDEX (PHI)

Objevení natolik senzitivního a specifického markeru, který by sám o sobě stačil požadavkům diagnostiky, predikci rizikovosti ale i například sledování průběhu léčby karcinomu prostaty je nepravděpodobné. Jak již bylo zmíněno, budoucnost se ukazuje spíše v kombinaci markerů a vytváření panelů, kde by se senzitivity a specifity jednotlivých složek násobily. ProPSA jako jedna z forem volného PSA se nachází v séru v několika izoformách, [-2]proPSA, [-4]proPSA, [-5]proPSA a [-7]proPSA, nazvaných podle počtu aminokyselin v úvodní peptidové sekvenci (14). Změna na aktivní formu PSA je zajištěna enzy-

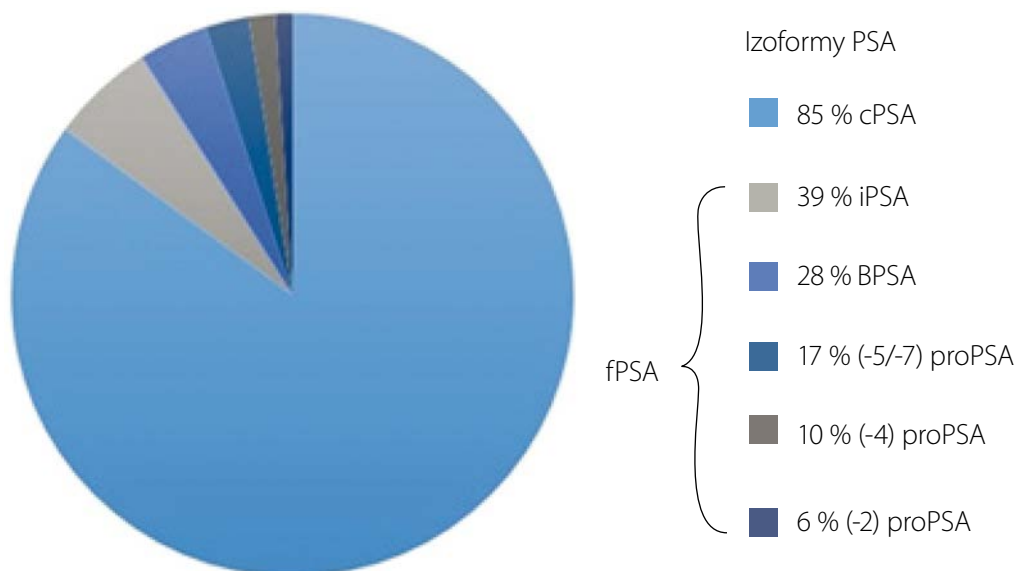
mem hK2, který štěpí aminokyseliny jednotlivých izoform. Bylo prokázáno, že [-2]proPSA je predominantně exprimováno v periferní zóně prostaty, která je nejčastějším místem výskytu karcinomu prostaty a je tedy logické, že právě [-2]proPSA je ve vyšší míře prokazováno u pacientů s karcinomem prostaty (15, 16). Tyto poznatky byly základem zavedení PHI, definovaného jako podíl [-2]proPSA a fPSA násobený odmocninou celkového PSA ($\sqrt{[-2]proPSA/fPSA \times PSA}$). PHI se ukázal v řadě studií jako marker s velkým potenciálem pro zlepšení detekce karcinomu prostaty (17, 18, 19). Existují studie, které dokonce popisují velmi slibnou korelaci mezi PHI a agresivitou karcinomu prostaty (20). I v České republice byla v řadě studií prokázána vyšší senzitivita a specifita PHI a [-2]proPSA oproti klasickému PSA (21, 22, 23, 24). V současné době je použití těchto nových markerů schváleno ve více než pěti desítkách zemí světa včetně České republiky a je u nás hrazeno ze zdravotního pojištění.

4 K SKÓRE

Na kombinaci kallikreinových markerů (celkové PSA, volné PSA, intaktní PSA a hK2) s klinickým vyšetřením per rektum a věkem pacienta je založena další možnost zpřesnění predikce pozitivní biopsie,

Obr. 1. Izoformy PSA. cPSA (vázané PSA), BPSA (multiřetězcové PSA), iPSA (intaktní PSA), fPSA (volné PSA)

Fig. 1. PSA isoforms. cPSA (complexed PSA), BPSA (benign PSA), iPSA (intact PSA), fPSA (free PSA)



4 K skóre, která by měla především vyústit ve snížení počtu zbytečných biopsií. V původní studii na každých 1 000 mužů s elevací PSA připadá redukce biopsií o 573 případů za cenu 71 nediodagnostikovaných karcinomů prostaty (25). Tato studie a její výsledky byly v dalších letech potvrzeny na souboru více než 40 000 pacientů (26). 4 K skóre jako potencionální doplňkový marker karcinomu prostaty ke klasickému PSA, který by měl zvýšit senzitivitu a specifitu a pomoci zredukovat počet zbytečných biopsií, je zmiňován i v aktuálních doporučeních EAU (5). Objevují se však i práce možného využití 4 K skóre v rámci aktivního sledování pro nízcizikový karcinom, kde může právě toto skóre předpovědět nález vysocizikového karcinomu v rebiopsii (27).

DALŠÍ KANDIDÁTNÍ MARKERY

Další markery, jako jsou transmembránové proteázy (PSMA-prostatický specifický membránový antigen, 2-TMPRSS2-ERG – transmembránová serinová proteáza 2), popřípadě genetické testy (SelectMDx, ConfirmMDx, ExoDx), jsou zatím povětšinou jen minimálně využívány v klinické praxi (28, 29, 30). Prognostické tkáňové markery (Oncotype, Prolaris, ProMark) jsou využívány ve Spojených státech, ovšem většímu rozšíření v Evropě brání jejich vysoká cena (31, 32). Využití detekce cirkulujících nádorových buněk (CTC), tzv. liquid biopsies, omezuje jejich malý počet v periferní krvi a naopak celá řada detekčních metod, které dávají rozdílné výsledky (33). Nejblíže většímu využití je PCA3 (Progensis prostate cancer antigen 3), vyšetřovaný v moči po masáži prostaty. Výsledky tohoto testu jsou však zatím rozporuplné a v současné době je jeho použití doporučeno před biopsií, ovšem ne při monitoraci pacientů v režimu aktivního sledování (5,34).

VYUŽITÍ MARKERŮ V REŽIMU AKTIVNÍHO SLEDOVÁNÍ

V posledních letech se objevila v doporučených postupech EAU tato nová možnost léčby karcinomu

prostaty (5). Spočívá v důsledném sledování pacientů s nízcizikovým karcinomem, u kterých je malé riziko progresu onemocnění. K zařazení do aktivního sledování musí pacienti splnit přesně daná kritéria (hodnoty PSA, Gleasonova skóre a další), a především musí souhlasit se striktním plánem dalšího sledování. Tento plán obsahuje pravidelné klinické kontroly s odběrem PSA a vyšetřením per rektum a opakované, tzv. konfirmační biopsie, kterým by měla vždy předcházet mpMRI, pokud již nebyla provedena před první biopsií (5). Jedním z možných používaných schémat pro aktivní sledování je protokol PRIAS (Prostate Cancer Research International: Active Surveillance) (35). Samotná hladina PSA má však v rámci aktivního sledování nízkou výpovědní hodnotu stran možné progresu nálezů (36). Také PSA zdvojovací čas či velocita mají v tomto ohledu rozporuplné výsledky (37, 38). Pouze PSA denzita > 0,5 se v několika studiích ukázala jako potencionální prediktor progresu nálezů v rámci rebiopsie (37, 39, 40). Novým slibným markerem v tomto ohledu se zdá být i PHI (41, 42), a stejně tak další marker obsahující izoformy PSA, tedy 4 K skóre (27). Objevují se i nomogramy na předpověď přehodnocení nálezů v rámci rebiopsie, které by mohly individualizovat protokol aktivního sledování pro každého pacienta (43, 44, 45).

VYUŽITÍ MARKERŮ PŘI SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ PO RADIKÁLNÍ LÉČBĚ

Další zásadní roli hraje využití markerů při sledování po radikální prostatektomii či radioterapii, nebo během farmakologické léčby. Zachycení časné recidivy a tedy i včasná indikace další terapie je stěžejní pro prognózu našich pacientů. Po kurabilní radikální prostatektomii by měla hladina PSA klesnout na nedetekovatelnou hodnotu, za kterou se považuje hladina pod 0,01 ng/ml. V běžné klinické praxi má většina laboratoří k dispozici testy PSA s nižším detekčním limitem, tzv. ultrasenzitivní. Přínos těchto testů je však zatím předmětem debat. Nedetekovatelné hodnoty dosahují pacienti nejčastěji 6–8 týdnů

po operaci. Avšak přibližně u třetiny pacientů se během deseti let po operaci objeví významná elevace PSA, tzv. biochemická recidiva (BCR). Tato recidiva předpovídá možnou progresi onemocnění a je indikací k následné léčbě. Definice BCR se liší podle primární použité metody léčby. Po radikální prostatektomii v současné době není jasná hraniční hodnota PSA a jakýkoliv nárůst PSA je považován za BCR. Stejně tak není určena hodnota PSA, při které pacienti indikovat k adjuvantní či salvage radioterapii. Hodnota PSA nad 0,4 ng/ml však nejlépe předpovídá rozvoj metastáz. Po radioterapii se za BCR považuje vzestup PSA o 2 ng/ml nad nejnižší hodnotu PSA po léčbě (5, 46). Sledování PSA po léčbě karcinomu prostaty by mělo být dlouhodobé, neboť bylo prokázáno, že riziko vzniku BCR nikdy nedosáhne nuly (47). Nicméně víme, že BCR nastane u většiny pacientů v prvních třech letech po primární léčbě a dále riziko klesá (48). To je důvod, proč právě v prvních třech letech po primární léčbě je sledování nejintenzivnější. Odběr PSA, klinické vyšetření včetně vyšetření per rektum, je doporučeno provádět ve 3., 6. a 12. měsíci po léčbě, a dále každých šest měsíců do tří let od radikální léčby a následně jednou ročně (5). Existují stratifikační modely pro stanovení rizika následné terapie, vzniklé dle studie hodnotící dynamiku

PSA velmi časně po operaci (49). Sledování PSA během farmakologické léčby vychází z předpokladu, že pokles PSA je indikátorem buněčné smrti nádorových buněk navozené léčbou. Proto je rychlost poklesu a hodnota PSA dobrým ukazatelem účinnosti léčby (50).

ZÁVĚR

Zásadním ukazatelem kvality onkomarkerů není pouze jejich diagnostická přesnost, ale také možnost zavedení do běžné klinické praxe, ať už z pohledu technologického či ekonomického. Právě tato kritéria splňují nové izoformy PSA. V kombinaci s celkovým PSA umožňují tyto izoformy významné zlepšení nejen diagnostiky karcinomu prostaty. Mají také místo ve sledování po radikální léčbě, nebo v predikci jejího selhání. Využití těchto nových markerů má možnost pravděpodobně významně omezit počet zbytečných biopsií prostaty a s nimi spojenou nadbytečnou léčbu. Kombinace nových markerů a stále se zdokonalujících zobrazovacích metod má potenciál zlepšit přesnost prediktivních nomogramů. Ty nám pak pomohou určit individuální riziko každého pacienta, podle kterého zvolíme adekvátní diagnostický popřípadě léčebný postup.

LITERATURA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2016. *Cancer J Clin.* 2016; 66: 7–30.
2. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer* 2016; 138: 1388–1400.
3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow up. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104: 125–132.
4. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow up. *Lancet* 2014; 384: 2027–2035.
5. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017; 71(4): 618–629.
6. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *JAMA* 1992; 267(16): 2227–2228.
7. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2239–2246.

8. Nordstrom T, Akre O, Aly M, et al. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018; 21(1): 57–63.
9. Bhat NR, Vetter JM, Andriole GL, et al. Magnetic Resonance Imaging-Defined Prostate-Specific Antigen Density Significantly Improves the Risk Prediction for Clinically Significant Prostate Cancer on Biopsy. *Urology* 2018; 18: 1324–1328.
10. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542–1547.
11. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, et al. Systematic review of pretreatment prostate specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 398–403.
12. Lukeš M, Záleský M, Zachoval R, Urban M, Heráček J. Prostatický specifický antigen a karcinom prostaty. *Klinická onkologie* 2001; 14(4): 114–118.
13. Klečka J, Běhounek P, Hora M. Současné postavení PSA v diagnostice karcinomu prostaty. *Urolog. praxi* 2008; 9(4): 187–189.
14. Le BV, Griffin CR, Loeb S, et al. [-2] Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol.* 2010; 183: 1355–1359.
15. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, et al. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res.* 2000; 60: 756–759.
16. Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med.* 2003; 52: 86–91.
17. Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol.* 2010; 57: 921–927.
18. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol.* 2011; 60: 214–222.
19. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol.* 2011; 185(5): 1650–1655.
20. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, et al. Serum isoform [-2] proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2–10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol* 2013; 63(6): 986–994.
21. Král M, Hradil D, Grepl M, et al. Prostate health index (PHI) u pacientů s karcinomem prostaty a s BPH. *Česká urologie* 2011; 15(Suppl 2): 16–68.
22. Klečka J, Hora M, Topolčan O, et al. Je proPSA více specifický marker pro detekci karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2011; 15(Suppl 2): 16–68.
23. Fuchsová R, Topolčan O, Vrzalova J, et al. Přínos stanovení [-2]proPSA v diferenciální diagnostice karcinomu prostaty. *Ces Urol* 18(1): 21–25.
24. Čapoun O, Sobotka R, Soukup V, et al. Prostate health index (PHI) v primární diagnostice karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2014; 18(Suppl 1): 21–109.
25. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: Data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. *BMC Med.* 2008; 6: 19–24.
26. Stattin P, Vickers AJ, Sjoberg DD, et al. Improving the Specificity of Screening for Lethal Prostate Cancer Using Prostate-specific Antigen and a Panel of Kallikrein Markers: A Nested Case-Control Study. *Eur Urol.* 2015; 68(2): 207–213.

27. Lin DW, Newcomb LF, Brown MD, et al. Evaluating the Four Kallikrein Panel of the 4Kscore for Prediction of High-grade Prostate Cancer in Men in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Eur Urol* 2017; 72: 448–454.
28. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment. *Eur Urol*. 2016; 70(1): 45–53.
29. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur. Urol.* 2016; 70(5): 740–748.
30. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA* 2016; 2(7): 882–889.
31. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol*. 2014; 66(3): 550–560.
32. Crawford ED, Scholz MC, Kar AJ, et al. Cell cycle progression score and treatment decisions in prostate cancer: results from an ongoing registry. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(6): 1025–1031.
33. Wyatt AW, Azad AA, Volik SV, et al. Genomic alterations in cell-free DNA and Enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol.* 2016; 2(12): 1598–1606.
34. Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. *J Urol.* 2012; 188(5): 1726–1731.
35. Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013; 63: 597–603.
36. Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2810–2816.
37. San Francisco IF, Werner L, Regan MM, et al. Risk stratification and validation of prostate specific antigen density as independent predictor of progression in men with low risk prostate cancer during active surveillance. *J Urol* 2011; 185: 471–476.
38. Whitson JM, Porten SP, Hilton JF, et al. The relationship between prostate specific antigen change and biopsy progression in patients on active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 2011; 185: 1656–1660.
39. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008; 112: 2664–2670.
40. Barayan GA, Brimo F, Begin LR, et al. Factors influencing disease progression of prostate cancer under active surveillance: a McGill University Health Center cohort. *BJU Int* 2014; 114: E99–E104.
41. Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, et al. Association of [-2]proPSA with Biopsy Reclassification During Active Surveillance for Prostate Cancer. *J Urol* 2012; 188: 1131–1136.
42. Hirama H, Sugimoto M, Ito K, et al. The impact of baseline [-2]proPSA-related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year during active surveillance for low-risk prostate cancer: the Japanese multicenter study cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 257–263.
43. Ankerst DP, Xia J, Thompson IM, Jr, et al. Precision Medicine in Active Surveillance for Prostate Cancer: Development of the Canary-Early Detection Research Network Active Surveillance Biopsy Risk Calculator. *Eur Urol* 2015; 68: 1083–1088.
44. Mamawala MM, Rao K, Landis P, et al. Risk prediction tool for grade re-classification in men with favourable-risk prostate cancer on active surveillance. *BJU Int* 2017; 120: 25–31.
45. Loeb S. Shift from protocol-based to personalized medicine in active surveillance: beginning of a new era. *BJU Int* 2017; 120: 3–4.
46. N Mottet RCN, van den Bergh, E Briers, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-05-9.

47. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol. 1994; 152: 1850–1857.

48. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. J Urol. 2000; 164: 101–105.

49. Vesely S, Jarolim L, Schmidt M, et al. M. Stratification model based on early postprostatectomy prostate-specific antigen kinetics may help to reduce the risk of overtreatment in candidates for adjuvant radiotherapy. Scand J Urol. 2017; 51(2): 114–119.

50. Sasaki T, Sugimura Y. The Importance of Time to Prostate-Specific Antigen (PSA) Nadir after Primary Androgen Deprivation Therapy in Hormone-Naive Prostate Cancer Patients. J Clin Med. 2018; 7(12): 166–169.

Do České urologie č. 4 / 2019 připravujeme

- Hormonálně senzitivní karcinom prostaty
- TBC infekce močových cest
- Porovnání měření velikosti prostaty pomocí transrektálního ultrazvuku a magnetické rezonance a jejich vlivu na PSA denzitu
- Prevalence uropatogenů v moči a spektrum jejich rezistence
- Emfyzematózní cystitida u 78leté ženy
- Možnost roboticky asistovaná augmentace močového měchýře typu „Patch“ pomocí daVinci XI®