

Potenciální markery karcinomu prostaty v moči

Potential markers of prostate cancer in urine

Tereza Zdobinská, Štěpán Veselý

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Došlo: 22. 10. 2024

Přijato: 15. 11. 2024

Střet zájmů: Žádný.

Kontaktní adresa:

MUDr. Tereza Zdobinská
Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha
e-mail: tereza.zdobinska@fnmotol.cz

Podpora: Zpracování tohoto článku nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Zdobinská T, Veselý Š. Potenciální markery karcinomu prostaty v moči.

Karcinom prostaty je jedním z nejčastějších onkologických onemocnění mužů ve světě. Diagnostika a stratifikace pacientů jsou klíčové pro zajištění včasné a adekvátní terapie. Současné standardy se opírají převážně o PSA, jehož nádorová specifita je limitována. Tento přehled se zaměřuje na neinvazivní potenciální onkomarkery získané z moči včetně oxidačního stresu, metabolomiky a analýzy nukleových kyselin. V rámci některých studií se ukazuje, že zvýšené hladiny markerů jako F2-isoprostanáza, sarcosin a PCA3 mohou indikovat přítomnost a agresivitu karcinomu prostaty. Nové kombinované testy Prostarix, Mi-Prostate Score, SelectMDX nebo ExoDX nabí-

zejí potenciál pro zlepšení stratifikace pacientů a snížení počtu negativních biopsií. Klinické využití těchto nových markerů je zatím omezené. Vzhledem k heterogenitě tohoto onemocnění je nezbytné pokračovat ve výzkumu, který usnadní personalizovaný přístup v léčbě.

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom prostaty, onkomarkery, biomarkery, prostatický specifický antigen (PSA), neinvazivní diagnostika, oxidační stres, metabolomika, aminokyseliny, sarcosin, exosomy, microRNA, PCA3, F2-isoprostanáza, diagnostika, stratifikace, agresivita nádoru, biopsie prostaty.

SUMMARY

Zdobinská T, Veselý Š. Potential markers of prostate cancer in urine.

Prostate cancer is one of the most common oncological diseases among men worldwide. Accurate diagnosis and patient stratification are crucial for ensuring timely and appropriate therapy. Current standards primarily rely on PSA, whose tumor specificity is limited. This review focuses on non-invasive potential oncological markers derived from urine, including oxidative stress, metabolomics and nucleic acid analysis. Some studies indicate that elevated levels of markers such as F2-isoprostanane, sarcosine or PCA3 may signify the presence and aggressiveness of prostate cancer. New combined tests Prostarix, Mi-Prostate Score, SelectMDX and

ExoDX offer potential for improved diagnosis and patient stratification, as well as a reduction in negative biopsies. However, the clinical application of these new markers remains limited. Considering the heterogeneity of this disease, ongoing research is essential to support a personalized approach to treatment.

KEY WORDS

Prostate cancer, oncological markers, biomarkers, prostate-specific antigen (PSA), non-invasive diagnosis, oxidative stress, metabolomics, amino acids, sarcosine, exosomes, microRNA, PCA3, F2-isoprostane, diagnosis, stratification, tumor aggressiveness, prostate biopsy.

.....

ÚVOD

Karcinom prostaty je jedním z nejčastějších onkologických onemocnění mužů ve světě (1). V České republice je ročně diagnostikováno 8 000 nových případů, přičemž 1 400 pacientů následkem tohoto onemocnění zemře (2). V současnosti víme, že mezi rizikové faktory pro vznik karcinomu prostaty patří věk, etnikum, genetické predispozice a metabolický syndrom (1). Další faktory, jako dietní návyky, fyzická aktivita, spánková deprivace, nikotinismus, užívání farmaka, močový a střevní mikrobiom a mnohé další, jsou předmětem výzkumu (1).

Karcinom prostaty představuje různorodou skupinu onemocnění. Může být náhodně zjištěným nádorem s pomalým růstem a nízkým rizikem progresu, nebo naopak primárně agresivní formou s nepříznivou prognózou (3). Rozpoznání charakteru onemocnění a správná stratifikace pacienta jsou klíčové pro včasné stanovení dalšího postupu a indikaci vhodné terapie (3). Můžeme tak předejít „nadměrné léčbě“ tzv. „overtreatment“ a zároveň vybraným pacientům můžeme nabídnout radikální terapii včas. Jednoznačný a spolehlivý marker, který by umožnil odlišení těchto pacientů již v počátku onemocnění, zatím chybí.

Nejčastěji využívaným markerem pro diagnostiku, dispenzarizaci a stanovení prognózy karcinomu

prostaty je prostatický specifický antigen (PSA) a jeho izoformy (4). Sérová hodnota PSA může být falešně zvýšena při probíhající infekci močových cest, retenci či hyperplazii prostaty nebo snížena užíváním inhibitorů 5 α -reduktázy (4, 5). PSA tedy nelze považovat za nádorově specifický marker a jeho hodnota sama o sobě často nestačí pro určení ideálního léčebného plánu pacienta, zvláště pak z jeho solitárního odběru (3–6). Nejpoužívanější nádorově nespecifický marker je získán navíc invazivním způsobem, tedy odběrem krve.

Cílem tohoto přehledu je shrnout současné možnosti onkomarkerů, které jsou získány neinvazivně z moči, a zhodnotit jejich postavení v aktuálním výzkumu a medicínské praxi.

OXIDAČNÍ STRES

Vliv oxidačního stresu na vznik onkologických onemocnění je založen na teorii uvolňování volných radikálů, které mohou poškodit lipidy, nukleové kyseliny, signální dráhy či proteiny, čímž dochází ke změně nebo znemožnění jejich normální funkce (7). Pokud převládne tvorba volných radikálů nad obranným vlivem antioxidantů, dochází ke vzniku oxidačního stresu a tím k progresi karcinogeneze (7–9).

V rámci studií jsou použity různé indikátory míry oxidačního stresu v závislosti na zkoumaném onemocnění. Mezi běžně využívané markery patří 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG), peroxidace lipidů (LPO), malondialdehyd (MDA) (8). Někteří autoři uvádějí, že míra oxidačního stresu může mít vliv na prognózu onkologických onemocnění a významně přispět k plánování léčebného režimu pacientů (8).

Několik studií prokázalo souvislost mezi karcinomem prostaty a hladinou oxidačního stresu v moči. Pacienti diagnostikovaní s karcinomem prostaty vykazovali nižší hladiny antioxidantů, vyšší hladinu oxidačního stresu a zvýšené hladiny isoprostanů v moči, které patří do skupiny peroxidace lipidů (9). Peroxidace lipidů je reakce volných radikálů, který oxiduje polynenasycené mastné kyseliny na malondialdehyd (MDA) nebo

jiné hydroperoxidové produkty, například 4-hydroxy-2-nonenal (4HNE) (10). MDA je vysoce mutagení, 4HNE je vysoce toxický produkt peroxidace. Abnormální produkty peroxidace lipidů mohou vést k intracelulárním změnám, zejména mohou ovlivnit metabolismus enzymů zpracovávajících glutathion v průběhu karcinogeneze (10).

Ve studiích zaměřených na oxidační stres v moči, v souvislosti s karcinomem prostaty, je využívána hladina F2-isoprostanázy (11, 12), 8-isoprostanázy (9, 13), totální antioxidační kapacita (TAC) (7), 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (10, 14), 15-keto-dihydro-PGF2 α (15), 8-iso-prostaglandin F (PGF)2 α (10, 15, 16).

Některé studie se pokusily analyzovat možnost ovlivnění hladiny oxidačního stresu v moči a jeho vliv na vznik karcinomu prostaty zvýšeným perorálním příjmem antioxidantů. Tato změna hladin však nebyla potvrzena jako statisticky signifikantní (9).

F2-isoprostanáza a 15-keto-dihydro-PGF2 α

Hladina F2-isoprostanázy se ukázala zvýšená u pacientů s intraepiteliální prostatickou neoplazií vysokého stupně či karcinomem prostaty ve srovnání s kontrolní skupinou v některých studiích (11, 14). Naopak jiné studie tuto hypotézu pro hladinu 15-keto-dihydro-PGF2 α nepotvrdily (7, 12, 15). Možná korelace mezi hladinou F2-isoprostanázy a Gleasonova skóre se neprokázala jako statisticky signifikantní (7, 11).

8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

8-OHdG v moči byl prokázán jako signifikantně vyšší u pacientů s karcinomem prostaty ve srovnání se zdravými kontrolami stejného věku (10, 14). Dále byl zaznamenán pokles hladiny po provedení radikální prostatektomie (10).

8-iso-prostaglandin F (PGF)2 α

Dalším studovaným markerem je 8-iso-prostaglandin F (PGF)2 α , jehož hladina byla ve studiích prokázána jako signifikantně vyšší u pacientů s karcinomem prostaty ve srovnání se zdravými kontrolami (10, 16). Tento marker také vykazuje vzestup při vyšším Gleasonově skóre (10, 16). Další

studie potvrdily pokles 8-iso-PGF2 α po provedení radikální prostatektomie (10).

8-isoprostanáza

Hladina 8-isoprostanázy byla zkoumána v různých skupinách onkologických onemocnění a prokázala se jako zvýšená u pacientů s karcinomem prostaty pouze v případě, že byli kuřáci (13). Silnější souvislost byla nalezena spíše s karcinomem plic (13).

METABOLOM

V procesu neoplazie je tkáň prostaty nucena projít metabolickým přeprogramováním, aby uspokojila potřeby růstu a proliferace nádorových buněk (17). Porozumění metabolomickému profilování umožňuje lépe pochopit změny v genové a proteinové expresi nádorů a otevírá nové možnosti pro diagnostiku, určení prognózy a potenciálně také pro léčbu karcinomu prostaty (17, 18).

Sarcosin

Sarcosin, tedy N-methyl derivát glycinu, se v několika studiích opakovaně prokázal jako zvýšený u pacientů s karcinomem prostaty v různých stadiích (17–20). Společně s glycin-N-methyl transferázou, enzymem, který přeměňuje glycin na sarcosin, bylo možné ve studiích odhalit lokální pokročilost karcinomu prostaty (21). Zkoumala se také přítomnost a hladinu sarcosin-dehydrogenázy, která se podílí na degradaci sarcosinu (21). Androgenový receptor, který hraje klíčovou roli v regulaci růstu nádorových buněk karcinomu prostaty, se ukázal jako jeden z hlavních regulátorů metabolismu sarcosinu (18, 21).

Na základě několika studií se sarcosin stal nadějným markerem progresu karcinomu prostaty a teoretickým ukazatelem jeho invaze a agresivity (20–23). Při porovnání hladiny sarcosinu u pacientů s tzv. „šedé zóny“, tedy PSA 2–10 ng/ml, měli pacienti s karcinomem prostaty signifikantně vyšší hodnoty než zdravé kontroly (21). Tento fakt by mohl být využit při zvažování re-biopsie prostaty u pacientů s předchozím negativním výsledkem (21).

Souvislost klinického stadia tumoru či Gleasonova skóre se však ve studiích nepotvrdila jako statisticky významná (19). Sarcosin není specifickým markerem pro tumor prostaty a jeho využití jako samostatného biomarkeru nahrazujícího PSA je tedy problematické a má své limity (24). Některé studie navíc významnou elevaci sarcosinu v moči u pacientů s karcinomem prostaty nepotvrdily (25–27).

Prolin

Prolin v buňkách prochází specifickým procesem katabolismu, který zajišťuje enzym POX/PRODH (20). Jeho funkce je indukována genotoxickým procesem p53, zánětlivými procesy spojenými s PPARy a nutričním stresem, ke kterým dochází v průběhu onkogeneze (20).

V několika studiích byl prolin prokázán jako signifikantně zvýšený u pacientů s karcinomem prostaty a stal se tak součástí nově zkoumaných onkomarkerů v moči (20, 25).

Arginin

Arginin je známý svou schopností uvolnit skupinu oxidu dusnatého v procesu jeho vlastní syntézy, a tím zaujímá klíčovou roli v průběhu onkogeneze (28). Jeho úloha souvisí s vaskularizací nádorové tkáně karcinomu prostaty, růstem nádoru a tvorbou metastáz (28, 29). Tím se pojí s horší prognózou onemocnění (28, 29).

U pacientů s karcinomem prostaty byla v moči prokázána signifikantně nižší hladina argininu než u zdravých kontrol (26). V současnosti probíhají slibné výzkumy na arginin deprivační terapii karcinomu prostaty (26, 29).

Leucin

Další aminokyselinou, která je v novodobých výzkumech analyzována, je leucin. Patří do skupiny aminokyselin s rozvětveným řetězcem (BCAA) a hraje důležitou roli v onkogenezi, zejména v podpoře růstu nádorových buněk a syntéze nukleových kyselin (30). Výsledky dosavadních studií jsou nejednoznačné. Některé ukazují zvýšené hladiny leucinu v moči (25), zatímco jiné naznačují snížené koncentrace (26). Leucin zůstává předmětem dalšího výzkumu.

Prostarix test

Test Prostarix kombinuje čtyři metabolity v moči – sarcosin, alanin, glycin a glutamát (31). Prokázal vyšší senzitivitu a specifitu než test PSA, může tedy pomoci stratifikaci pacientů při jejich diagnostice (31).

NUKLEOVÉ KYSELINY A EXOSOMY

Exosomy

Exosomy jsou extracelulární vezikuly produkované všemi nádorovými buňkami a obsahují širokou škálu biologických informací, lipidů, proteinů, RNA a DNA (32).

Analýza exosomů u karcinomu prostaty zkoumá genovou expresi exosomů v moči pomocí detekce genů ERG, PCA3 a SPDEF (33). Na trhu jsou testy dostupné pod názvy ExoDx nebo EPI test (33). Ve studiích vykazoval tento test vyšší schopnost detekce klinicky signifikantního karcinomu prostaty než samotné PSA (33). Při použití prahové hodnoty 15,6 by test dokázal předejít 20 % negativních biopsií prostaty (33). Na rozdíl od jiných testů močových markerů nevyžaduje masáž prostaty před odběrem vzorku (4, 34).

Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3)

PCA3 je nekódující messengerová RNA (mRNA), která je nadměrně exprimována buňkami karcinomu prostaty (17, 24). Pro výpočet PCA3 skóre se užívá poměr mezi množstvím PCA3 mRNA a PSA mRNA (4). Studie prokázaly vysokou hladinu PCA3 až u 95 % pacientů s karcinomem prostaty, zatímco u pacientů s jinými malignitami nebylo PCA3 v moči přítomno (31, 35, 36).

Odběr moči pro stanovení hladiny PCA3 se provádí po masáži prostaty, která zvyšuje jeho informační hodnotu (5, 36–39). Ve studiích se také ukázalo, že hladina PCA3 není ovlivněna velikostí prostaty, hodnotou PSA, probíhajícím zánětem ani užíváním inhibitorů 5 α -reduktázy (35, 36, 40, 41). Některé studie naznačily korelaci s vyšším Gleasonovým skóre a agresivitou tumoru (38).

PCA3 zatím není dostatečným markerem pro první linii diagnostiky karcinomu prostaty, zejména

kvůli nejasné prahové hodnotě positivity (17, 24). Studie se liší v doporučení prahové hodnoty, přičemž se hodnoty PCA3 nejčastěji zkoumají mezi hodnotami 15 až 35 (5, 42). Pro svou specifitu se však PCA3 skóre jeví jako slibný marker pro další výzkum. Význam by mohlo PCA3 mít při rozhodování o re-biopsii prostaty pacientů s předchozím negativním výsledkem (37, 38).

PCA3 je v současnosti intenzivně zkoumáno jako součást diagnostických či prognostických panelů onkomarkerů (4).

TMPRSS2–ERG fúze, Mi-Prostate Skóre

TMPRSS2 je gen úzce spojován s karcinomem prostaty, jakožto androgeny regulovaný gen (31). ERG je gen ze skupiny transkripčních faktorů, které podporují buněčnou proliferaci a diferenciaci (31). Fúze těchto dvou genů vykazuje vysokou specifitu a prediktivní hodnotu pro karcinom prostaty, senzitivita je ale přibližně jedna třetina (31, 43). Kombinace s PCA3 senzitivitu testu zvyšuje na dvojnásobek (44, 45). Některé studie prokázaly souvislost mezi těmito markery a agresivitou nádoru i nádorově specifickou mortalitou (46, 47). Prahová hodnota ale zatím nebyla jasně stanovena (46, 47). Další studie se zaměřily na časnou diagnostiku při nízkých hodnotách PSA (48).

Kombinovaný diagnostický test analyzující TM-PRSS2-ERG fúzi, PCA3 a PSA se nazývá Mi-Prostate Score (MiPS) (34). Tento test lze využít k identifikaci pacientů s klinicky signifikantním karcinomem prostaty a předejít tak negativním biopsiím (49).

Panel PCA3-PCGEM1

Kombinovaný diagnostický test PCA3-PCGEM1 analyzuje exosomovou mRNA, konkrétně hladiny PCA3 a PCGEM1, spolu s hladinou PSA, věkem a etnickým původem pacienta (34). Tento test je zaměřen na stratifikaci pacientů s klinicky signifikantním karcinomem prostaty, čímž pomůže předejít negativním biopsiím (34, 50).

microRNA

Mikroskopické ribonukleové kyseliny (miRNA) v moči jsou malé nekódující úseky RNA, které mohou ovlivnit translaci onkogenů a tumor supre-

sorových genů v průběhu onkogeneze urologických malignit, včetně karcinomu prostaty (51). V analýzách bylo zjištěno 21 druhů miRNA, které byly významně zvýšeny u pacientů s karcinomem prostaty (52). Další studie prokázala elevaci pouze dvou miRNA, konkrétně miR-107 a miR-574-3p (53). Nicméně v dalších analýzách se neprokázala vyšší senzitivita či specifita než hladina PSA (53).

SelectMDx

SelectMDX je kombinovaný diagnostický test, který zahrnuje stanovení hladiny PSA, věk, rodinnou anamnézu, etnikum, digitální rektální vyšetření prostaty a analýzu moči zaměřenou na expresi genů HOXB13, KLK3, PCA3, exosomů a miRNA (4, 54). Tento test je navržen tak, aby pomohl stratifikovat pacienty podle rizika klinicky signifikantního karcinomu prostaty a minimalizoval negativní biopsie (54).

POHLED EVROPSKÉ UROLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

Dle doporučení EAU v roce 2024 se z výše uvedených testů zmiňují pouze čtyři a jejich úroveň doporučení pro klinické využití je zatím nízká (55).

PCA3 může být užitečný při rozhodování o provedení biopsie, avšak klinický význam tohoto marketu je zatím nejistý (55). Kombinace PCA3 s magnetickou rezonancí by mohla zlepšit stratifikaci pacientů. SelectMDX má v době PI-RADS klasifikace magnetické rezonance a fúzní biopsie nejistý přínos. Mi-Prostate score (MiPS) přispělo ke zlepšení predikce karcinomu prostaty, ale stále je považováno za výzkumnou metodu. Test ExoDX vedl k redukci negativních biopsií prostaty o 27 %, avšak i tato metoda je nadále považována za výzkumnou (55).

ZÁVĚR

Neinvasivní markery získané z moči jsou zajímavé nejen stran výzkumu a klinické praxe, ale i z pohledu pacienta. Invasivní odběry krve k monitoraci dynamiky PSA zůstávají zlatým standardem. Současný

výzkum v oblasti diagnostiky karcinomu prostaty zaznamenal v posledních letech významný pokrok díky moderním analytickým metodám zahrnujícím studium metabolomiky, nukleových kyselin a exosomů. Biomarkery jako PCA3, sarcosin či mikroRNA vykazují slibný potenciál pro zlepšení stratifikace pacientů a snížení počtu negativních biopsií. Některé

kombinované testy jsou již součástí evropských doporučení, zatím ale nadále jako výzkumné.

Vzhledem k heterogenitě onemocnění karcinomu prostaty je nezbytné pokračovat ve výzkumu, který by umožnil lépe porozumět biomarkerům a jejich roli v diagnostice, léčbě i následné dispenzarizaci a usnadnit tak personalizovaný přístup léčby.

LITERATURA

1. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors – A Systematic Review. *European Urology* [Internet]. 1. srpen 2023 [citován 10. červenec 2024]; 84(2): 191–206. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283823027860>.
2. Program časného zachytu nádorů prostaty – nová éra v péči o mužské zdraví – Aktuality – ÚZIS ČR [Internet]. [citován 10. červenec 2024]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8639>.
3. Adamaki M, Zoumpourlis V. Prostate Cancer Biomarkers: From diagnosis to prognosis and precision-guided therapeutics. *Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 1. prosinec 2021 [citován 10. červenec 2024]; 228: 107932. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725821001340>.
4. Veselý Š. Current clinical utility of prostate cancer markers. *Onkologie* [Internet]. 5. duben 2019 [citován 10. červenec 2024]; 13(2): 78–82. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/doi/10.36290/xon.2019.015.html>.
5. Dijkstra S, Mulders PFA, Schalken JA. Clinical use of novel urine and blood based prostate cancer biomarkers: A review. *Clinical Biochemistry* [Internet]. 1. červenec 2014 [citován 12. červenec 2024]; 47(10): 889–96. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912013004979>.
6. 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. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 27. květen 2004 [citován 10. červenec 2024]; 350(22): 2239–46. Dostupné z: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa031918>.
7. Biesiadecki M, Mołoń M, Balawender K, Kobylńska Z, Galiniak S. Shedding light on the shadows: oxidative stress and its pivotal role in prostate cancer progression. *Front Oncol* [Internet]. 7. květen 2024 [citován 26. květen 2024]; 14: 1393078. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11106406/>.
8. Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* [Internet]. březen 2021 [citován 26. květen 2024]; 17(1): 22. Dostupné z: https://journals.lww.com/cancerjournal/fulltext/2021/17010/oxidative_stress_and_its_role_in_cancer.4.aspx.
9. Vance TM, Azabdaftari G, Pop EA, et al. Intake of dietary antioxidants is inversely associated with biomarkers of oxidative stress among men with prostate cancer. *Br J Nutr* [Internet]. 14. leden 2016 [citován 26. květen 2024]; 115(1): 68–74. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7817245/>.
10. Minno AD, Aveta A, Gelzo M, et al. 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine and 8-Iso-Prostaglandin F2 α : Putative Biomarkers to assess Oxidative Stress Damage Following Robot-Assisted Radical Prostatectomy (RARP). *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. říjen 2022 [citován 26. květen 2024]; 11(20). Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9605140/>.
11. Barocas DA, Motley S, Cookson MS, et al. Oxidative Stress Measured by Urine F2-Isoprostane Level is Associated With Prostate Cancer. *Journal of Urology* [Internet]. červen 2011 [citován 26. květen 2024]; 185(6): 2102–7. Dostupné z: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2011.02.020>.

12. Yang S, Pinney SM, Mallick P, et al. Impact of Oxidative Stress Biomarkers and Carboxymethyllysine (an Advanced Glycation End Product) on Prostate Cancer: A Prospective Study. *Clin Genitourin Cancer*. říjen 2015; 13(5): e347-351.
13. Gào X, Brenner H, Holleczeck B, et al. Urinary 8-isoprostane levels and occurrence of lung, colorectal, prostate, breast and overall cancer: Results from a large, population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Free Radical Biology and Medicine* [Internet]. 1. srpen 2018 [citován 26. květen 2024]; 123: 20–6. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089158491830889X>.
14. Miyake H, Hara I, Kamidono S, Eto H. Oxidative DNA damage in patients with prostate cancer and its response to treatment. *J Urol*. duben 2004; 171(4): 1533–6.
15. Camphausen K, Ménard C, Sproull M, et al. Isoprostane levels in the urine of patients with prostate cancer receiving radiotherapy are not elevated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1. duben 2004; 58(5): 1536–9.
16. Brys M, Morel A, Forma E, et al. Relationship of urinary isoprostanes to prostate cancer occurrence. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2013 [citován 26. květen 2024]; 372(1): 149–53. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3506833/>.
17. Lucarelli G, Rutigliano M, Galleggiante V, et al. Metabolomic profiling for the identification of novel diagnostic markers in prostate cancer. *Expert Review of Molecular Diagnostics* [Internet]. 2. září 2015 [citován 12. červenec 2024]; 15(9): 1211–24. Dostupné z: <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1069711>.
18. Ferro M, Buonerba C, Terracciano D, et al. Biomarkers in localized prostate cancer. *Future Oncol* [Internet]. únor 2016 [citován 12. červenec 2024]; 12(3): 399–411. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5549774/>.
19. Cao DL, Ye DW, Zhu Y, et al. Efforts to resolve the contradictions in early diagnosis of prostate cancer: a comparison of different algorithms of sarcosine in urine. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. červen 2011 [citován 12. červenec 2024]; 14(2): 166–72. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/pcan20112>.
20. Heger Z, Cernei N, Gumulec J, et al. Determination of common urine substances as an assay for improving prostate carcinoma diagnostics. *Oncology Reports* [Internet]. 1. duben 2014 [citován 1. srpen 2024]; 31(4): 1846–54. Dostupné z: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2014.3054>.
21. Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, et al. Metabolomic Profiles Delineate Potential Role for Sarcosine in Prostate Cancer Progression. *Nature* [Internet]. 12. únor 2009 [citován 12. červenec 2024]; 457(7231): 910–4. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2724746/>.
22. Duskova K, Vesely S, DO Carmo Silva J, et al. Differences in Urinary Amino Acid Patterns in Individuals with Different Types of Urological Tumor Urinary Amino Acid Patterns as Markers of Urological Tumors. *In Vivo*. [Internet]. [citován 8. listopad 2024]. 2018; 32(2): 425–9. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29475932/>.
23. Cernei N, Zitka O, Skalickova S, et al. Sarkosin v moči pacientů se zhoubným nádorem prostaty [Internet]. [citován 8. listopad 2024]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/prakticky-lekar/2012-8/sarkosin-v-moci-pacientu-se-zhoubnym-nadorem-prostaty-39112>.
24. Stephan C, Rittenhouse H, Hu X, Cammann H, Jung K. Prostate-Specific Antigen (PSA) Screening and New Biomarkers for Prostate Cancer (PCa). *EJIFCC* [Internet]. 28. duben 2014 [citován 24. červenec 2024]; 25(1): 55–78. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975191/>.
25. Shamsipur M, Naseri MT, Babri M. Quantification of candidate prostate cancer metabolite biomarkers in urine using dispersive derivatization liquid-liquid microextraction followed by gas and liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [Internet]. 1. červenec 2013 [citován 1. srpen 2024]; 81–82: 65–75. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708513001374>.

26. **Dereziński P, Klupczynska A, Sawicki W, et al.** Amino Acid Profiles of Serum and Urine in Search for Prostate Cancer Biomarkers: a Pilot Study. *Int J Med Sci* [Internet]. 1. leden 2017 [citován 1. srpen 2024]; 14(1): 1–12. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5278653/>.
27. **Jentzmik F, Stephan C, Miller K, et al.** Sarcosine in Urine after Digital Rectal Examination Fails as a Marker in Prostate Cancer Detection and Identification of Aggressive Tumours. *European Urology* [Internet]. 1. červenec 2010 [citován 1. srpen 2024]; 58(1): 12–8. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283810000849>.
28. **Lind DS.** Arginine and cancer. *J Nutr.* říjen 2004; 134(10 Suppl): 2837S–2841S; discussion 2853S.
29. **Hsueh EC, Knebel SM, Lo WH, et al.** Deprivation of arginine by recombinant human arginase in prostate cancer cells. *J Hematol Oncol* [Internet]. 30. duben 2012 [citován 8. srpen 2024]; 5: 17. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3403903/>.
30. **Sivanand S, Vander Heiden MG.** Emerging roles for branched chain amino acid metabolism in cancer. *Cancer Cell* [Internet]. 10. únor 2020 [citován 8. srpen 2024]; 37(2): 147–56. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082774/>.
31. **Saini S.** PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. *Cell Oncol (Dordr)* [Internet]. duben 2016 [citován 1. srpen 2024]; 39(2): 97–106. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4821699/>.
32. **Vlaeminck-Guillem V.** Exosomes and prostate cancer management. *Seminars in Cancer Biology* [Internet]. 1. listopad 2022 [citován 22. září 2024]; 86: 101–11. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X21002169>.
33. **McKiernan J, Donovan MJ, Margolis E, et al.** A Prospective Adaptive Utility Trial to Validate Performance of a Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer in Patients with Prostate-specific Antigen 2–10 ng/ml at Initial Biopsy. *European Urology* [Internet]. 1. prosinec 2018 [citován 22. září 2024]; 74(6): 731–8. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283818306043>.
34. **Boehm BE, York ME, Petrovics G, Kohaar I, Chesnut GT.** Biomarkers of Aggressive Prostate Cancer at Diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. leden 2023 [citován 22. září 2024]; 24(3): 2185. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2185>.
35. **Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al.** DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res.* 1. prosinec 1999; 59(23): 5975–9.
36. **Deras IL, Aubin SMJ, Blase A, et al.** PCA3: A Molecular Urine Assay for Predicting Prostate Biopsy Outcome. *The Journal of Urology* [Internet]. duben 2008 [citován 1. srpen 2024]; Dostupné z: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2007.11.038>.
37. **Marks LS, Fradet Y, Lim Deras I, et al.** PCA3 Molecular Urine Assay for Prostate Cancer in Men Undergoing Repeat Biopsy. *Urology* [Internet]. 1. březen 2007 [citován 1. srpen 2024]; 69(3): 532–5. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429506026380>.
38. **Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al.** Clinical Utility of the PCA3 Urine Assay in European Men Scheduled for Repeat Biopsy. *European Urology* [Internet]. 1. listopad 2008 [citován 1. srpen 2024]; 54(5): 1081–8. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283808007781>.
39. **Loeb S.** Does PCA3 Help Identify Clinically Significant Prostate Cancer? *European Urology* [Internet]. 1. listopad 2008 [citován 1. srpen 2024]; 54(5): 980–1. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283808008531>.
40. **van Gils MPMQ, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al.** Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate.* 1. srpen 2008; 68(11): 1215–22.
41. **Filella X, Foj L, Milà M, et al.** PCA3 in the detection and management of early prostate cancer. *Tumour Biol.* červen 2013; 34(3): 1337–47.

42. **Auprich M, Chun FKH, Ward JF, et al.** Critical Assessment of Preoperative Urinary Prostate Cancer Antigen 3 on the Accuracy of Prostate Cancer Staging. *European Urology* [Internet]. 1. leden 2011 [citován 1. srpen 2024]; 59(1): 96–105. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283810009620>.
43. **Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, André J, Devonec M, Paparel P.** Urinary Prostate Cancer 3 Test: Toward the Age of Reason? *Urology* [Internet]. 1. únor 2010 [citován 22. září 2024]; 75(2): 447–53. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429509005123>.
44. **Auprich M, Bjartell A, Chun FKH, et al.** Contemporary Role of Prostate Cancer Antigen 3 in the Management of Prostate Cancer. *European Urology* [Internet]. 1. listopad 2011 [citován 22. září 2024]; 60(5): 1045–54. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283811008633>.
45. **Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, et al.** Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2007; 13(17): 5103–8.
46. **Schoenborn JR, Nelson P, Fang M.** Genomic profiling defines subtypes of prostate cancer with the potential for therapeutic stratification. *Clin Cancer Res* [Internet]. 1. srpen 2013 [citován 22. září 2024]; 19(15): 4058–66. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3732571/>.
47. **Nilsson J, Skog J, Nordstrand A, et al.** Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer. *Br J Cancer* [Internet]. květen 2009 [citován 22. září 2024]; 100(10): 1603–7. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/6605058>.
48. **Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al.** Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *European Urology* [Internet]. 1. červenec 2016 [citován 22. září 2024]; 70(1): 45–53. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283815003978>.
49. **Tosoian JJ, Singhal U, Davenport MS, et al.** Urinary MyProstateScore (MPS) to Rule out Clinically-Significant Cancer in Men with Equivocal (PI-RADS 3) Multiparametric MRI: Addressing an Unmet Clinical Need. *Urology* [Internet]. 1. červen 2022 [citován 22. září 2024]; 164: 184–90. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429521011626>.
50. **Kohaar I, Chen Y, Banerjee S, et al.** A Urine Exosome Gene Expression Panel Distinguishes between Indolent and Aggressive Prostate Cancers at Biopsy. *The Journal of Urology* [Internet]. únor 2021 [citován 22. září 2024]; Dostupné z: <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000001374>.
51. **Mrcochova H, Hezova R, Stanik M, Slaby O.** Urine microRNAs as potential noninvasive biomarkers in urologic cancers. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* [Internet]. 1. leden 2014 [citován 22. září 2024]; 32(1): 41.e1–41.e9. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107814391300197X>.
52. **Ahumada-Tamayo S, Saavedra-Briones D, Cantellano-Orozco M, et al.** MicroRNA determination in urine for prostate cancer detection in Mexican patients at the Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Rev Mex Urol* [Internet]. 2011 [citován 22. září 2024]; 71(4): 213–7. Dostupné z: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDREVISTA=85 & IDARTICULO=31413 & IDPUBLICACION=3401>.
53. **Bryant RJ, Pawlowski T, Catto JWF, et al.** Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 14. únor 2012 [citován 1. srpen 2024]; 106(4): 768–74. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3322952/>.
54. **Ferro M, Rocco B, Maggi M, et al.** Beyond blood biomarkers: the role of SelectMDX in clinically significant prostate cancer identification. *Expert Review of Molecular Diagnostics* [Internet]. 2. prosinec 2023 [citován 22. září 2024]; 23(12): 1061–70. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/14737159.2023.2277366>.
55. **Prostate Cancer – Uroweb [Internet].** [citován 22. září 2024]. Dostupné z: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/diagnostic-evaluation>.