

původní práce

ZHODNOCENÍ VĚKOVĚ SPECIFICKÉHO PSA A PSA VELOCITY NA ZÁKLADĚ BIOPSÍ PROSTATY

AGE SPECIFIC PSA AND PSA VELOCITY – COMPARISON ON THE BASIS OF PROSTATE BIOPSIES

Jiří Janů, Tomáš Lakomý, Jaroslav Tůma

Urologické oddělení Nemocnice Nové Město na Moravě

Došlo: 3. 4. 2014.

Přijato: 7. 7. 2014.

Kontaktní adresa

MUDr. Jiří Janů

Urologické oddělení

Žďárská 610, 592 31 Nové Město na Moravě

e-mail: janu.jiri@centrum.cz

Střet zájmů: žádný.

Summary

Janů J, Lakomý T, Tůma J. Zhodnocení věkově specifického PSA a PSA velocity na základě biopsií prostaty

Cíl:

Zhodnotit možnosti výpovědní hodnoty věkově specifického PSA (VSPSA) a PSA velocity (PSAV).

Metoda:

Retrospektivně jsme ze souboru pacientů vybrali ty s výsledkem histologie BHP nebo karcinomu a rozdělili do skupin podle počtu opakovaných biopsií. U každého pořadí biopsie jsme zvlášť hodnotili výsledky histologie ve vztahu k modelům věkově specifického PSA a PSA velocity.

1. Modely věkově specifického PSA (ng/ml):
MODEL A: 40–49 let: 2,5; 50–59 let: 3,5;
60–69 let: 4,5; 70–79 let: 6,5
MODEL B: 40–49 let: 2,5; 50–59 let: 3,5; 60+ let: 4
MODEL C: cut off 3,5
MODEL D: cut off 2,5
2. PSA velocity (ng/ml/rok): podobně hodnotíme i PSAV 0,75, PSAV 0,5 a PSAV 0,35 mezi první a poslední biopsií u 2krát a 3krát biopsovaných pacientů.

Výsledky:

1. Věkově specifické PSA

U 1. biopsie stoupá procento pravdivě pozitivních od A (36,6 %) k D (44,2 %). Falešně negativních klesá od A (8,5 %) k D (0,8 %). Pravdivě negativních klesá od A (14,4 %) k D (3,4 %). Falešně pozitivních stoupá od A (40,5 %) k D (51,6 %). Mezi B a C je výrazná podobnost (procentuální odchylka při pravdivě pozitivní 0,6 %, falešně negativní 7,3 %, pravdivě negativní 11,4 % a falešně pozitivní 1,6 %). Opakováním biopsií přibývá falešně pozitivních.

2. PSA velocity

PSAV 0,75 ng/ml/rok má u 2krát biopsovaných 16,7 % pravdivě pozitivních, u 3krát 29,6 %. Falešně negativní byla u 2krát biopsovaných v 16,7 % (u 3krát v 11,1 %). PSAV 0,35 má oproti PSAV 0,75 o 25 % více pravdivě pozitivních v obou skupinách. V případech falešně negativních má PSAV 0,35 u 2krát biopsovaných vyšší přesnost o 25 % a u 3krát biopsovaných o 66,7 %).

Specifita a senzitivita VSPSA i PSAV se po změně metody mění očekávaně.

Závěr:

Stran věkově specifického PSA nejsou mezi modely B a C výraznější rozdíly. Použitím modelu D se snižuje počet falešně negativních na úkor zvýšení počtu falešně pozitivních výsledků. Samotná PSA velocita má nižší počet pravdivě pozitivních výsledků, který se snížením prahu zvýší, ale přibývá falešně pozitivních.

Klíčová slova:

PSA, věkově specifické PSA, PSA velocita, biopsie prostaty, karcinom prostaty.

Summary

Janů J, Lakomý T, Tůma J. Age specific PSA and PSA velocity – comparison on the basis of prostate biopsies

Aim:

To compare predictive value of age specific PSA (VSPSA) and PSA velocity (PSAV).

Methods:

Histology findings of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer were divided into groups according to number of biopsies performed. The data was evaluated separately for every order of biopsy in relation to age specific PSA and PSA velocity.

1. Models of age specific PSA (ng/ml):
MODEL A: 40–49 years: 2.5; 50–59 years: 3.5; 60–69 years: 4.5; 70–79 years: 6.5
MODEL B: 40–49 years: 2.5; 50–59 years: 3.5; 60+ years: 4
MODEL C: cut off value 3.5
MODEL D: cut off value 2.5
2. PSA velocity (ng/ml/year): Using the method mentioned above, we compared PSAV

0.75, PSAV 0.5 and PSAV 0.35 at groups of patients (pts.) with 2 and 3 biopsies.

Results:**1. Age specific PSA**

Percentage of true positives increases from A (36.6%) to D (44.2%). False negatives decrease from A (8.5%) to D (0.8%). Percentage of true negatives decreases from A (14.4%) to D (3.4). False positives increase from A (40.5%) to D (51.6%). There is a high similarity between B and C (percentage deviation for true positives 0.6%, for false negative 7.3%, for true negative 11.4% and false positive 1.6%).

2. PSA velocity PSAV

0.75 has a low number of true positive results: 16.7–29.6%. False negative results were obtained in 16.7% pts. with 2 biopsies and in 11.1% pts. with 3 biopsies. PSAV 0.35 is more accurate in true positives (by 25%) and in false negatives (by 25% in pts. with 2 biopsies, by 66.7% in pts. with 3 biopsies) when compared with PSAV 0.75.

Sensitivity and specificity of ASPSA and PSAV react as expected.

Conclusion:

With respect to age specific PSA, no greater differences were found between models B and C. Use of model D led to reduction in the number of false negative results but increase number false positive results. PSAV identified lower number of true positive results. Lowering the threshold PSAV to 0.35 resulted in identification of higher number of true positives, however at the same time it was associated with more false positive results.

Key words:

PSA, age specific PSA, PSA velocity, prostate biopsy, prostate cancer.

ÚVOD

PSA je serinová proteáza produkovaná téměř výlučně epiteliálními buňkami prostaty. Její sérové hodnoty mohou být zvýšené při malignitách prostaty, při benigní prostatické hyperplazii, prostatitidě nebo i z jiných nema-

ligních příčin. Hladina PSA je lepší prediktor karcinomu než podezření při klinickém per rectum vyšetření nebo transrektální sonografii (1). Nejvíce karcinomů prostaty je přítomno v periferní zóně. Suspektní palpační nález spo-

lu s hodnotou PSA nad 2 ng/ml má pozitivní prediktivní hodnotu od 5 do 30 % (2). Přitom u dosti mužů může být přítomen karcinom prostaty i při nízkých hodnotách PSA (3). Naproti tomu není jednoznačně doporučovaná hodnota PSA, při které indikovat biopsii prostaty. Cílem této práce bylo porovnat možnosti predikce několika typů doporučovaných indikačních hodnot PSA.

SOUBOR PACIENTŮ A METODA

U pacientů indikovaných k biopsii prostaty na našem pracovišti v letech 2007–2011 jsme retrospektivně zaznamenávali hodnotu PSA, datum provedení biopsie, výsledek histologie a v případě pozitivního nálezu také výsledek stagingu a pooperační definitivní histologii. Hodnota sérového PSA byla stanovena chemiluminiscenční imunoanalýzou na mikročásticích s kalibrací 1. mezinárodním standardem WHO. Charakteristika souboru pacientů je uvedena v tabulce 1.

Soubor všech pacientů (979) byl rozdělen do skupin podle počtu opakovaných biopsií: jedna biopsie ($n = 591$), druhá biopsie ($n = 96$) a třetí biopsie ($n = 27$). Do věkových skupin jsou pacienti zařazeni dle věku v době první biopsie. Zastoupení v jednotlivých kategoriích je uvedeno v tabulce 2. Data porovnáváme odděleně pro jednotlivé pořadí biopsií. Tím v jednotlivých skupinách výrazně klesá zastoupení histologií PIN a ASAP, ty tedy z dalšího vyhodnocování vyřazujeme. Byli tedy vybráni ti pacienti, kteří měli buď všechny biopsie negativní, nebo v případě nálezu karcinomu předchozí biopsie také čistě negativní. Po tomto rozdělení klesá i počet pacientů se čtyřmi a více biopsiemi, proto je také ze souboru vyřazujeme.

Vyhodnocování jednotlivých znaků provádíme v tabulkovém procesoru pomocí kontingenční tabulky. Podle toho, zda daná hodnota PSA korelovala s výsledkem histologie z punkční biopsie, či nikoliv, zařazujeme jednotlivé biopsie do čtyř skupin. Takto byl tedy v každé skupině stanoven počet pravdivě pozitivních/negativních a falešně pozitivních/negativních předpovědí jednotlivých modelů PSA k výsledku histologie z punkční biopsie prostaty. Tímto způsobem byly na jednotlivých biopsiích porovnány všechny čtyři modely věkově specifického PSA (5, 15, 24, 25) a modely PSA velocity.

Tab. 1. Charakteristika pacientů

Table 1. Characteristics of patients

Počet pacientů	768
Počet provedených biopsií	979
Průměrný věk při první biopsii	65,5 let
Nejsilnější věková skupina	60–69 let (47 % pacientů)
Celková záchytnost karcinomu	34 %
Záchytnost karcinomu u primobiopsií	43 %
Průměrná hodnota PSA	27,04 ng/ml
Medián PSA	7,2 ng/ml
Průměrná hodnota poměru fPSA/PSA	15,76 %
Medián poměru fPSA/PSA	14,95 %

Pro podobnost výsledků Modelu B a Modelu C byly mezi sebou tyto dva modely porovnány, stejně tak i PSAV 0,75 a 0,35. K porovnání byla použita metoda procentuální interval shody – stanovení mediánu hodnot a stanovení procentuálního rozdílu od mediánu (22). U obou metod pomocí čtyřpolní tabulky stanovujeme jejich senzitivitu a specificitu.

1. Věkově specifické PSA – porovnávané modely VSPSA ukazuje tabulka 2.
2. PSA velocity – hodnotíme výsledek biopsie ve vztahu k rozdílu změny hodnoty PSA mezi první a poslední biopsií ve skupině 2krát a 3krát biopsovaných. Časové rozestupy mezi rebiopsiemi popisuje tabulka 3.

Porovnáváme tyto modely PSA velocity: PSAV 0,75 ng/ml/rok, PSAV 0,5 ng/ml/rok a PSAV 0,35 ng/ml/rok.

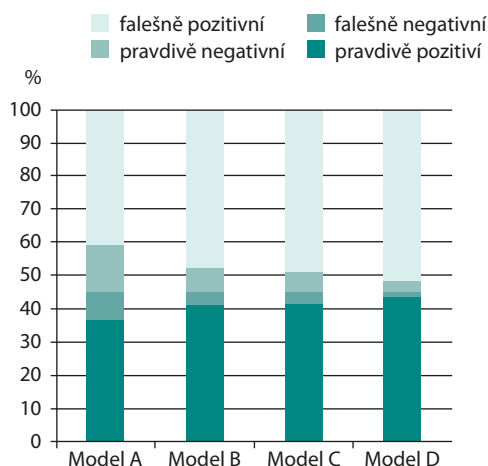
VÝSLEDKY

1. Věkově specifické PSA

Od Modelu A k Modelu D roste počet pravdivě pozitivních a falešně pozitivních výsledků, klesají falešně negativní a pravdivě negativní výsledky. Mezi metodami B a C je výrazná podobnost (procentuální odchylka u pravdivě pozitivních 0,6 %, což odpovídá velmi vysoce významné shodě; procentuální odchylka falešně negativních 7,3 % a pravdivě negativních 11,4 % odpovídá významným shodám; v případě falešně pozitivních 1,6 % je shoda vysoce významná). Jelikož má v souboru VSPSA 3,5 19 % pacientů, dá se předpokládat, že se nejedná o krytí s většinou souboru. Detailní výčet je uveden v tabulce 4 a graficky znázorněna v grafu 1.

Tab. 2. Porovnávané modely věkově specifického PSA a počty hodnocených biopsií**Table 2.** Evaluated models of Age specific PSA and biopsy counts

Hodnota PSA dle věku (ng/ml)				
věk v letech	40–49	50–59	60–69	70–79
model A	2,5	3,5	4,5	6,5
model B	2,5	3,5	4,0	4,0
model C	3,5 pro všechny věkové skupiny			
model D	2,5 pro všechny věkové skupiny			
Počty hodnocených biopsií				
věk v letech	40–49	50–59	60–69	70–79
1. biopsie	20	112	243	216
2. biopsie	3	25	45	23
3. biopsie	2	7	17	1

**Graf 1.** Věkově specifické PSA – procenta pravdivě/falešně pozitivních/negativních**Graph 1.** Age specific PSA – percentages of true/false positives/negatives

V šesti případech (0,61 %) byl také zjištěn karcinom prostaty při hodnotě PSA menší než 2,5 ng/ml.

Specificita a senzitivita VSPSA

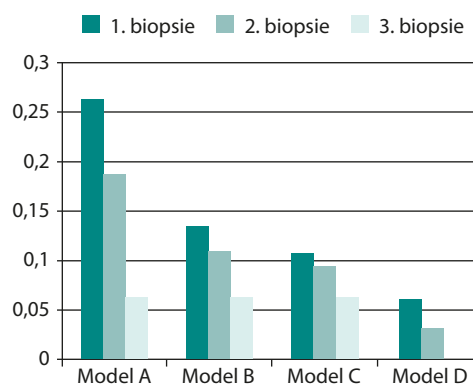
Specificita Modelů VSPSA s opakujícími se biopsiemi klesá – dle zvoleného modelu (2–5krát).

Senzitivita stoupá od modelu A k modelu D (78–98 %), při opakování biopsií má mírný stoupavý trend.

Kompletní výsledky uvádí tabulka 5 a grafy 2 a 3.

2. PSA velocita

Procenta pravdivě/falešně pozitivních/negativních výsledků ukazuje tabulka 6 a grafy 4 a 5.

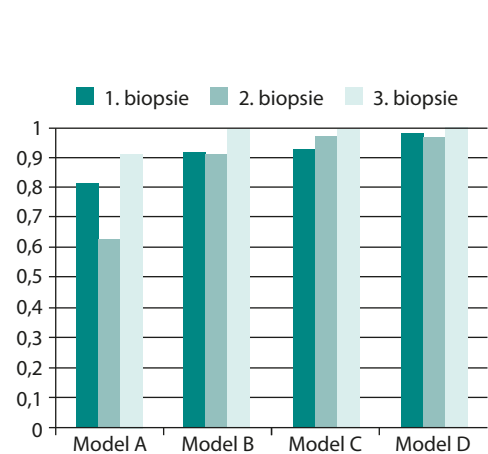
**Graf 2.** Specificita modelů věkově specifického PSA**Graph 2.** Specificity of models of age specific PSA**Tab. 3.** Časový interval rebiopsií**Table 3.** Time interval of rebiopsies

měsíců	Procentální zastoupení	
	2krát bioptovaných	3krát bioptovaných
< 6	10 %	3 %
6–11	13 %	3 %
12–17	22 %	10 %
18–23	16 %	10 %
24–35	25 %	24 %
≥ 36	14 %	48 %

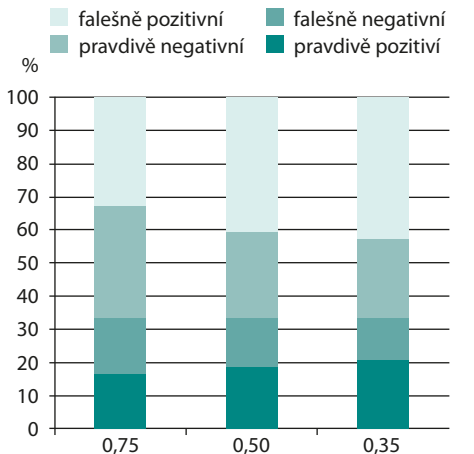
PSAV 0,35 má oproti PSAV 0,75 o 25 % více pravdivě pozitivních jak u 2krát, tak u 3krát bioptovaných. V případě falešně negativních

Tab. 4. Věkově specifické PSA – procenta pravdivě/falešně pozitivních/negativních
Table 4. Age specified PSA – percentages of true/false positives/negatives

Procenta pravdivě/falešně pozitivních/negativních				
celkově				
	model A	model B	model C	model D
pravdivě pozitivní	34,5	39,8	40,5	42,4
falešně negativní	8,8	3,5	2,8	0,8
pravdivě negativní	13,7	7,3	5,9	3,1
falešně pozitivní	43,0	49,4	50,8	53,6
1. biopsie				
	model A	model B	model C	model D
pravdivě pozitivní	36,6	41,3	41,8	44,2
falešně negativní	8,5	3,7	3,2	0,8
pravdivě negativní	14,4	7,4	5,9	3,4
falešně pozitivní	40,5	47,5	49,1	51,6
2. biopsie				
	model A	model B	model C	model D
pravdivě pozitivní	20,8	30,2	32,3	32,3
falešně negativní	12,5	3,1	1,0	1,0
pravdivě negativní	12,5	7,3	6,3	2,1
falešně pozitivní	54,2	59,4	60,4	64,6
3. biopsie				
	model A	model B	model C	model D
pravdivě pozitivní	37,0	40,7	40,7	40,7
falešně negativní	3,7	0,0	0,0	0,0
pravdivě negativní	3,7	3,7	3,7	0,0
falešně pozitivní	55,6	55,6	55,6	59,3



Graf 3. Senzitivita modelů věkově specifického PSA
Graph 3. Sensitivity of models of age specific PSA



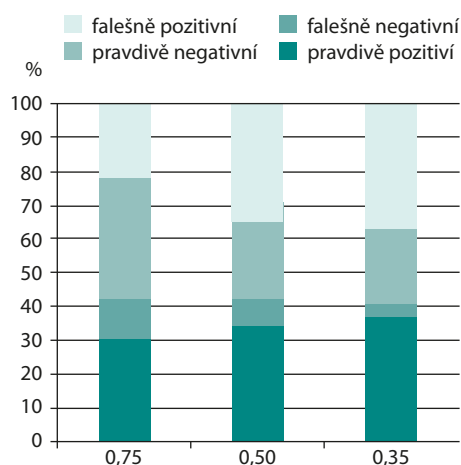
Graf 4. Procenta pravdivě/falešně pozitivních/negativních PSAV 2krát bioptovaných
Graph 4. Percentages of true/false positives/negatives PSAV of patients with 2 biopsies

Tab. 5. *Specificita a senzitivita VSPSA***Table 5.** *Specificity and sensitivity of VSPSA*

		1. biopsie	2. biopsie	3. biopsie	Průměr
Specificita	model A	0,26	0,19	0,06	0,17
	model B	0,14	0,11	0,06	0,10
	model C	0,11	0,09	0,06	0,09
	model D	0,06	0,03	0,00	0,03
Senzitivita	model A	0,81	0,63	0,91	0,78
	model B	0,92	0,91	1,00	0,94
	model C	0,93	0,97	1,00	0,97
	model D	0,98	0,97	1,00	0,98

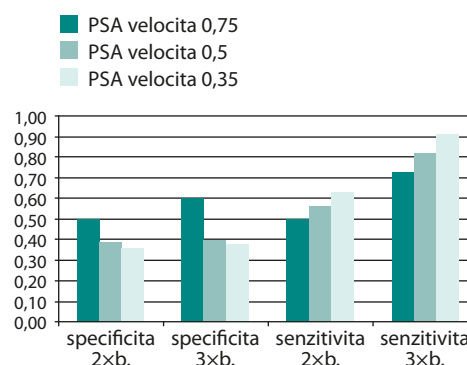
Tab. 6. *PSA velocita – procenta pravdivě/falešně pozitivních/negativních***Table 6.** *PSA velocity – percentages of true/false positives/negatives*

PSA velocita – procenta pravdivě/falešně pozitivních/negativních						
	skupina 2krát bioptovaných			skupina 3krát bioptovaných		
PSA velocita	0,75	0,50	0,35	0,75	0,50	0,35
pravdivě pozitivní	16,7	18,8	20,8	29,6	33,3	37,0
falešně negativní	16,7	14,6	12,5	11,1	7,4	3,7
pravdivě negativní	33,3	26,0	24,0	33,3	22,2	22,2
falešně pozitivní	33,3	40,6	42,7	22,2	33,3	37,0

**Graf 5.** *Procenta pravdivě/falešně pozitivních/negativních PSAV 3krát bioptovaných***Graph 5.** *Percentages of true/false positives/negatives PSAV of patients with 3 biopsies*

(ti, u kterých mohl být karcinom pominut) má při druhé biopsii přesnost vyšší o 25 % a při třetí biopsii přesnost vyšší o 66,7 %.

Toto zvýšení přesnosti s sebou přináší nárůst falešně pozitivních o 28 % (z 33,3 % na 42,7 %) při druhé biopsii a o 66,7 % (z 22,2 % na 37 %) při třetí biopsii.

**Graf 6.** *Specificita a senzitivita PSA velocity***Graph 6.** *Specificity and sensitivity of PSA velocity*

Specificita a senzitivita PSAV

Snížením PSAV z 0,75 na 0,35 ng/ml/rok klesá specificita a roste senzitivita. Přesné hodnoty jsou uvedeny v tabulce 7.

Porovnáním grafického znázornění (viz graf 6) je patrná podobnost specificity PSA velocity 0,5 a 0,35 jak u druhé, tak u třetí biopsie.

Tab. 7. *Specificita a senzitivita PSA velocity***Table 7.** *Specificity and sensitivity of PSA velocity*

Specificita a senzitivita PSA velocity				
	skupina 2krát biptovaných		skupina 3krát biptovaných	
PSA velocita	specificita	senzitivita	specificita	senzitivita
0,75	0,5	0,5	0,6	0,72
0,5	0,39	0,56	0,4	0,81
0,35	0,36	0,62	0,38	0,91

Stanovením procentuální odchylky je shoda významná, procentuální rozdíl je 8 % u druhé biopsie a 5 % u třetí biopsie

DISKUSE

V České republice je karcinom prostaty nejčastější malignita diagnostikovaná u mužů (4). Vliv na vzrůstající incidenci tohoto karcinomu má používání PSA a od ní se odvíjí jeho provádění biopsií prostaty. Během doby se postupně mění doporučená hodnota PSA, při které bývá u palpačně nesuspektních indikovaná biopsie prostaty. Z původní hodnoty 4 ng/ml přes věkově specifické modely až po nyní všeobecněji doporučovanou hodnotu 2,5 ng/ml. V EAU guidelines ale takovéto doporučení není jednoznačně uvedeno. Jednoznačněji jsou indikační hodnoty PSA uvedeny v NCCN guidelines. V jejich posledním vydání byla hodnota PSA k indikování biopsie prostaty zvýšena na 3 ng/ml (26).

V naší práci má model D oproti A výhodu ve správnějším předpovědění karcinomu (o 7,9 %) a nejmenším počtem opomenutých karcinomů. To ovšem za cenu 10,6 % zvýšení počtu pacientů, kteří biopsii prostaty podstoupili „zbytečně“. Model A nejlépe ze všech předpovídá benigní histologii, a to s výraznějším odstupem od všech ostatních modelů. Je to patrné z nejvyšší hodnoty pravdivě negativních a nejmenší hodnoty falešně pozitivních histologií.

Snižováním hodnoty PSA pro biopsii prostaty přibývá předdiagnostikovaných pacientů a následně i nadbytečně léčených (tzv. problém overdiagnosis a overtreatment). Není jednoduché rozhodnout, o kolik více „zbytečně provedených“ biopsií prostaty je ještě přijatelných pro diagnostikování a léčbu karcinomů u poměrně menšího počtu pacientů. Naproti tomu jsou práce (27), které uvádí

i vysoké procento (76,4 %) klinicky signifikantních karcinomů prostaty při PSA menší 4 ng/ml. Tento poznatek je možné potvrdit i v našem souboru. Kdy u šesti pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty při PSA menším 2,5 ng/ml byl po radikální prostatektomii potvrzen středně a vysoce rizikový karcinom v 83 %.

Výsledky PSA velocity byly v této práci hodnoceny bez ohledu na věk z důvodu nízkých počtů 2krát a 3krát biptovaných pacientů. Stran PSA velocity bylo podle NCCN guidelines z roku 2012 doporučováno provedení biopsie prostaty při hodnotě nad 0,35 i v případě, že je PSA menší 2,5 ng/ml (5). Dle prospektivních studií PSA velocita v porovnání s PSA k diagnostice karcinomu prostaty výrazněji nepřispívá a její použití je doporučeno při sledování pacientů již léčených pro karcinom prostaty (6–10).

V rámci hodnocení PSA je možné za účelem dalšího upřesnění provést stanovení PSA denzity (PSAD), která je poměrem koncentrace celkového PSA a objemu prostaty. Provedení biopsie prostaty by bylo indikované při PSAD vyšší 0,15, jelikož v tomto případě bývá karcinom detekován v 60 % (23).

ZÁVĚR

Věkově specifické PSA je test s vysokou senzitivitou, ale specificitou lišící se podle použitého modelu. Mezi zde hodnocenými modely B a C nejsou výraznější rozdíly.

S rostoucím počtem opakování biopsií postupně klesá specificita prvních tří metod, až se dostává na podobnou hladinu 6 %. Senzitivita oproti tomu opakováním roste až na 100 %. Při opakování biopsií roste počet falešně pozitivních výsledků.

PSA velocita má sama o sobě nízkou výpočetní schopnost (pravdivě pozitivní výsledky

v 16,7–37 %), snížením prahu na 0,35 ng/ml/rok se zvýší záchytnost karcinomu, vzroste ale i počet falešně pozitivních.

Specifická samotná PSA velocity je poměrně nízká (u PSAV 0,35 ng/ml/rok je 0,36 až

0,38), při snížení prahové hodnoty a s opakováním biopsií ale roste její senzitivita, a to až na 0,91.

LITERATURA

1. **Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al.** Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151(5): 1283–1290.
2. **Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al.** Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999; 161: 835–839.
3. **Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al.** Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2239–2246.
4. Prevalence zhoubných novotvarů kromě kožních a postavení urologických malignit – celá populace, k 31. 12. 2010, dostupné z: <http://www.uroweb.cz/index.php?pg=dg-celkovy-prehled-ostatni-urologicke-malignity-prevalence-zhoubnych-novotvaru-krome-koznich-a-postaveni-urologickych-malignit-cela-populace>
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2012.
6. **Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al.** Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008; 179(6): 2181–2185; discussion 2185–2186.
7. **Heidenreich A.** Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 2008; 54(5): 976–977; discussion 978–979.
8. **Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, et al.** Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008; 54(2): 291–300.
9. **O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, et al.** Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3591–3597.
10. **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(3): 398–403.
11. **Jansen FH, van Schaik RH.** 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(6): 921–927.
12. **Lazzeri M, Haese A.** Clinical performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]pro-PSA (p2PSA) and its derivatives, %p2PSA and the prostate health index (PHI), in men with a family history of prostate cancer: results from a multicentre European study, the PROMetheus project. *BJU Int.* 2013; 112(3): 313–321.
13. **Crawford ED, Rove KO.** 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.
14. **Balík M, Brodák M.** Lokalizovaný karcinom prostaty – diagnostika a léčba. *Urol pro Praxi* 2011; 12(2): 105–111.

15. **Hanuš M, Matoušková M.** Vyhledávací studie zaměřená na časnou detekci karcinomu prostaty. předneseno na XXX. Brněnských onkologických dnech 13. 5. 2006.
16. **Belej K.** Transrektální biopsie v diagnostice karcinomu prostaty. Urol pro Praxi 2009; 10(5): 287–293.
17. **Lukeš M, Záleský M, Zachoval R, Urban M, Heráček J.** Prostatický specifický antigen a karcinom prostaty. Klinická onkologie 2001; 14(4): 114–118.
18. **Študent V, Grepl M, Král M, Hartmann I.** Má vyšetření PSA stále význam při vyhledávání karcinomu prostaty? Urologická Med pro Praxi 2006; 6: 291–293.
19. **Študent V, Grepl M, Král M, Hartmann I, Hrabec M.** PSA a včasná detekce karcinomu prostaty. Urol List 2006; 4(4) 35–37.
20. **Pacík D.** Karcinom prostaty – aktuální pohled. Urol pro Praxi 2002; 1: 9–17.
21. **Verner P, Jarolím L, Kawaciuk I, Rejchrt M, Schmidt M.** Výsledky transrektální biopsie prostaty s ultrazvukovou kontrolou. 13. onkologicko-urologické sympozium a 9. mammologické sympozium 23. 11. 2005.
22. **Dvořák P.** Základy statistického vyhodnocování výsledků. Brno: FVHE VFU 2012; 27.
23. **Kawaciuk I.** Urologie. Praha: Galén 2009.
24. **Kolombo I.** Kurz: Nejnovější postupy v léčbě karcinomu prostaty 2008; euni.cz
25. **Pacík D.** Karcinom prostaty a benigní hyperplazie prostaty 2007; euni.cz
26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Prostate Cancer Early Detection, Version 1.2014.
27. **Grepl M, et al.** Agresivní karcinom prostaty u pacientů s nízkým PSA. Ces Urol 2010; 14(1): 48–54.