

původní práce

AGRESIVNÍ KARCINOM PROSTATY U PACIENTŮ S NÍZKÝM PSA

AGGRESSIVE PROSTATE CANCER IN PATIENTS WITH LOW PSA

Michal Grepl, Milan Král, Eva Burešová,
Vladimír Študent

Urologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Došlo: 11. 8. 2009.

Přijato: 11. 11. 2009.

Kontaktní adresa

MUDr. Michal Grepl, Ph.D.

Urologická klinika LF UP a FN

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

e-mail: michal.grepl@gmail.com

Souhrn

Grepl M, Král M, Burešová E, Študent V.
Agresivní karcinom prostaty u pacientů
s nízkým PSA

Cíl:

Zjistit záchyt karcinomu prostaty a jeho charakteristiky v souboru pacientů s PSA < 4 ng/ml, podstupujících biopsii prostaty na Urologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc.

Materiál a metodika:

Bylo hodnoceno 731 pacientů podstupujících biopsii prostaty v letech 2007–2009. Pacienti byli indikováni pro elevaci věkově specifického PSA, významné velocity PSA (> 0,5 ng/ml/rok) nebo při suspektním palpačním vyšetření prostaty per rectum. Vždy se jednalo o multiplikovanou biopsii.

Výsledky:

Celkem 202 pacientů podstoupilo biopsii prostaty celkovým PSA < 4 ng/ml. Ve skupině s nízkým PSA byl záchyt 18,8 %. Ve skupině s PSA vyšším než 4 ng/ml byl záchyt 30,7 % ($p < 0,001$). Ve všech pozitivních výsledcích biopsie prostaty byl patologem popsán acinární adenokarcinom. Ve skupině s PSA < 4 ng/ml bylo stadium T1c určeno u 57,8 % nemocných, 36,8 % T2a–c a 5,4 % pacientů s podezřením na T3a–b. V biopsii byl v 65,8 % popsán středně diferencovaný karcinom Gleasonovo skóre (GS) 2+3 nebo 3+3. V 26,3 % bylo popsáno GS 7 a ve 7,9 % GS 8 a více. V definitivním vyšetření pacientů, kteří podstoupili radikální retropubickou prostatektomií (RP), bylo 75,8 % karcinomů lokalizovaných a 24,2 % pokročilých. V 9,7 % bylo zjištěno metastatické postižení uzlin nebo skeletu. Zhoršení klinických stadií je na hranici statistické významnosti ($p = 0,06$). V preparátu po RP bylo u 32,2 % pacientů popsáno GS 6, u 50 % GS 7 a v 27,8 % bylo popsáno GS 4+5. Celkové zvýšení GS bylo statisticky významné ($p = 0,005$).

Závěr:

Ve vyšetřované skupině pacientů s PSA < 4 ng/ml pouze 23,6 % pacientů splňovalo kritéria insignifikantního, tedy nízké rizikového nádoru a 76,4 % pacientů trpělo rizikovým a potenciálně agresivním karcinomem, téměř čtvrtina karcinomů (24,2 %) byly lokálně pokročilých nebo generalizovaných.

Klíčová slova:

karcinom prostaty, prostatický specifický antigen, PSA.

Summary

Grepl M, Král M, Burešová E, Študent V.
Aggressive prostate cancer in patients with low PSA

Aim:

To investigate prevalence and characteristics of the prostate cancer in men with total PSA < 4 ng/ml.

Material and methods:

We evaluated 731 men with consecutive multiplicated prostate biopsies. Indication criteria for biopsy were elevation of age-specific PSA, increasing PSA velocity or suspicious digital rectal examination.

Results:

Together 202 patients underwent prostate biopsy with PSA < 4 ng/ml. In the group with low PSA the prevalence of prostate cancer was 18,8% and in the group with PSA > 4 ng/ml the prevalence was 30,7% ($p < 0.001$). Acinar adenocarcinoma was described in all positive sam-

ples. After biopsy 57,8% of carcinomas were T1c stage, 36,8% were T2a–b and 5,4% were suspicious for T3a–b. Gleason score (GS) 2+3 or 3+3 were described in 65,8%, GS 7 in 26,3% and GS 8 and more in 7,9% of positive samples. In men after radical prostatectomy there were 75,8% of localized diseases and 24,2% of advanced diseases. In 9,7% we have found metastatic affection of lymph nodes or axial skelet. Upstage was nearly non-significant ($p = 0.06$). In these definitive specimens GS 6 was described in 32,2%, GS 7 in 50% and GS > 8 in 27,8%. Impairment of Gleason score was significant ($p = 0.005$).

Conclusion:

In the group of patients with prostate cancer and PSA < 4 ng/ml only 23,6% met the criteria for insignificant disease. In 76,4% cases we found potentially aggressive carcinomas and nearly quarter (24,2%) of cancers was advanced or metastatic.

Key words:

prostate cancer, prostate specific antigen, PSA.

ÚVOD

Prostatický specifický antigen (PSA) se stal neocenitelným nádorovým markerem, používaným pro detekci, předpověď stadia i monitoraci pacientů s karcinomem prostaty. Podle dřívějších studií byla stanovena normální hladina PSA mezi 0–4 ng/ml (1). Ovšem užití jediné referenční hodnoty nese riziko přehlednutí poměrně četné skupiny pacientů, kteří i při nižších hodnotách PSA mají signifikantní karcinom prostaty (2). Thompson (2) v rámci studie PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) popsal záchyt karcinomu prostaty u více než 15 % mužů s PSA < 4 ng/ml.

Schroder et al. (3, 4) hodnotili charakteristiky karcinomu prostaty v rámci European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer a přibližně polovina karcinomů prostaty s PSA méně 4 ng/ml měla Gleasonovo skóre 7 a vyšší. Všechny tyto studie připouští, že snižování „normy“ PSA, a tedy vyšetřová-

ní pacientů i s nižší hladinou zvyšuje možnost detekce karcinomu prostaty.

Na druhou stranu zavedení extenzivní diagnostiky a množství provedených biopsií prostaty vyvolává stejně širokou diskusi o „zbytečném“ záchytu málo rizikového, tzv. insignifikantního nebo indolentního karcinomu prostaty, který nemusí být léčen a pacienti se tak vyhnou častým komplikacím případné radikální léčby.

CÍL PRÁCE

Cílem práce bylo zjistit záchyt karcinomu prostaty a jeho charakteristiky v souboru pacientů s PSA < 4 ng/ml, podstupujících biopsii prostaty na Urologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc.

METODY

K hodnocení byly k dispozici výsledky vyšetření pacientů podstupujících biopsii prostaty na Urologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc v období let 2007, 2008 a poloviny roku 2009. Pacienti byli indikováni k biopsii prostaty pro podezření na karcinom prostaty při elevaci věkově specifického PSA, významné velocity PSA ($> 0,5$ ng/ml/rok) nebo suspektním palpačním vyšetřením prostaty per rectum.

Před biopsií prostaty byly také zjišťovány tyto parametry: věk, rodinná anamnéza s ohledem na karcinom prostaty, celkové PSA, volné PSA (pokud bylo k dispozici), index volného k celkovému PSA, rychlost nárůstu PSA (velocity, pokud byla k dispozici) a vyšetření per rectum. Během vyšetření byl zaznamenán celkový objem prostaty a objem tranzitorní zóny.

K biopsii prostaty byl použit sonografický přístroj BK Medical Viking 2400, bi-plane 10 MHz sonda pro zaměření 18 gauge biopstické jehly se systémem Sydmed Pajunk Delta Cut Biopsy. Počet vzorků byl určen s ohledem k věku pacienta a celkovému objemu prostaty s použitím tzv. Vídeňského nomogramu. Vždy se jednalo o multiplikovanou biopsii prostaty. U vzorků tkáně byla označena tuší jejich periferní část a poté byly odeslány jednotlivě k histopatologickému vyšetření.

Z hodnocení byli vyřazeni pacienti podstupující rebiopsii a pacienti s PSA nad 50 ng/ml.

V souboru byl hodnocen záchyt karcinomu prostaty, srovnáván věk, objem prostaty a počet vpichů při biopsii. Dále byla srovnávána stadia (podle TNM klasifikace) a grade (resp. Gleasonova skóre) karcinomu prostaty se zaměřením na záchyt rizikového onemocnění. Hodnoceno bylo i zastoupení lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu. S ohledem na diskusi byl jako rizikový považován karcinom prostaty s Gleasonovým skóre 7 a více a také karcinom pokročilý.

STATISTICKÉ METODY

Vzhledem k tomu, že kontinuální proměnné jako PSA většinou nejsou normálně rozloženy (normalita byla testována Jarque-Bera testem), byl ke srovnávání dvou nebo více proměnných použit Kruskal-Wallisův test. Tento test porovnává mediány výběrů a vrací hodnotu p pro nulovou hypotézu, že všechny vzorky jsou

ze stejného rozdělení. Kruskal-Wallisův test je neparametrická verze klasické one-way ANOVA (analýzy rozptýlů).

Pro porovnávání diskrétních hodnot (například pozitivita nebo negativita vyšetření per rectum) byl použit test homogenity dvou binomických rozdělení (χ^2). Hodnota $p = 0,05$ byla považována jako hranice statistické významnosti.

VÝSLEDKY

Celkem bylo k dispozici více než 1200 biopsií prostaty, z nich 731 kompletních primovýšetření. 202 pacientů podstoupilo biopsii prostaty s celkovým PSA < 4 ng/ml. Základní věkové rozložení je uvedeno v tabulce 1. Průměrný věk pacientů s nižším PSA byl 60 let proti 63,7 letům průměrného věku pacientů s vyšším PSA. Pacienti s pozitivní biopsií pro adenokarcinom prostaty byli starší, průměrně 62 let u pacientů s karcinomem a PSA < 4 ng/ml, resp. 66,2 roku u pacientů s karcinomem a PSA > 4 ng/ml. Všechny rozdíly jsou statisticky významné ($p < 0,01$).

Celkem bylo v primobiopsiích zachyceno 219 karcinomů (30,04 % záchytu). Ve všech pozitivních výsledcích biopsie prostaty byl patologem popsán adenokarcinom. Korelaci mezi hladinou PSA a záchytem karcinomu prostaty shrnuje tabulka 2. Ve skupině s nízkým PSA byl průměrný záchyt karcinomu prostaty 18,8 %. Ve skupině s PSA vyšším než 4 ng/ml byl průměrný záchyt signifikantně vyšší 30,7 % ($p < 0,001$).

Ve sledované skupině vyšetření počet vpichů pozitivně koreloval s objemem prostaty a negativně se záchytem karcinomu prostaty (obr. 1). Pozitivní korelace počtu vpichů a objemu je dána metodikou odběru, kdy s narůstajícím objemem je prováděn větší počet vpichů a je nutné ji považovat za systematickou bias, naopak prudký pokles procenta záchytu odráží patrně nemožnost ve větší prostatě zastihnout poměrně malé ložisko karcinomu. Podle grafu se dá usuzovat, že tato nevýhoda není ani větším počtem vpichů úplně korigována.

U 38 pacientů s prokázaným karcinomem prostaty bylo 22 nemocných (57,8 %) s palpačně negativním nálezem (T1c), 14 (36,8 %) pacientů s palpačně lokalizovaným karcinomem (T2a–c) a 2 (5,4 %) pacienti s podezřením na lokálně pokročilý karcinom (T3a–b). V biopsii byl v 25 případech (65,8 %) patologem popsán středně diferencovaný karcinom, tedy Gleaso-

Tab. 1. Věková charakteristika souboru
Table 1. Age characteristic of patients'file

	Vyšetření muži s PSA < 4 ng/ml (n = 202) počet (%)	Vyšetření muži s PSA > 4 ng/ml (n = 497) počet (%)	Pacienti s karcinomem při PSA < 4 ng/ml (n = 37) počet (%)	Pacienti s karcinomem při PSA > 4 ng/ml (n = 153) počet (%)
věk při biopsii průměr	60,0	63,7	62,0	66,2
do 50 let	15 (7,4)	13 (2,6)	0 (0)	1 (0,6)
51–55 let	34 (16,9)	46 (9,3)	7 (18,1)	11 (7,2)
56–60 let	49 (24,3)	101 (20,3)	9 (24,3)	23 (15,0)
61–65 let	66 (32,7)	143 (28,8)	11 (29,7)	42 (27,5)
66–70 let	33 (16,3)	115 (23,1)	6 (16,2)	33 (21,6)
71–75 let	5 (2,4)	56 (11,3)	4 (11,7)	27 (17,6)
> 75 let	0 (0)	23 (4,6)	0 (0)	16 (10,5)

Tab. 2. Záchyt karcinomu prostaty u pacientů s celkovým PSA < 4 ng/ml

Table 2. Capture of prostate cancer in man with PSA < 4 ng/ml

PSA	Počet vyšetření (n = 202) počet	Pacienti se zjištěným karcinomem (n = 38) počet (%)	Pacienti s high-grade karcinomem při diagnóze (n = 13) počet (%)	Pacienti s high-grade karcinomem po RRP (n = 23) počet (%)
< 1 ng/ml	5	0 (0)	0 (0)	0/0 (0)
1,1–2,0 ng/ml	13	2 (15,3)	1/2 (50)	2/2 (100)
2,1–3,0 ng/ml	63	16 (25,4)	5/16 (31,2)	8/14 (57,1)
3,1–4,0 ng/ml	121	20 (16,5)	7/20 (35)	13/17 (76,4)

novo skóre 2+3 (dva pacienti) nebo Gleasonovo skóre 3+3 (23 pacientů). V deseti případech (26,3 %) bylo v biopsii popsáno Gleasonovo skóre 7 (3+4 v sedmi případech, 4+3 ve třech případech) a ve třech (7,9 %) případech Gleasonovo skóre 8 a více (3+5, 4+4, 5+5).

Celkem 31 z 38 pacientů podstoupilo léčbu radikální retropubickou prostatektomií a mohlo být určeno patologické stadium onemocnění a definitivní Gleasonovo skóre. Další dva pacienti přistoupili na aktivní sledování (active surveillance), jeden pacient je v režimu watchfull waiting a dva pacienti podstoupili kombinovanou léčbu radioterapií a hormonální terapií. Dva pacienti po ukončené diagnostice změnili zdravotnické pracoviště a byli léčeni jinde.

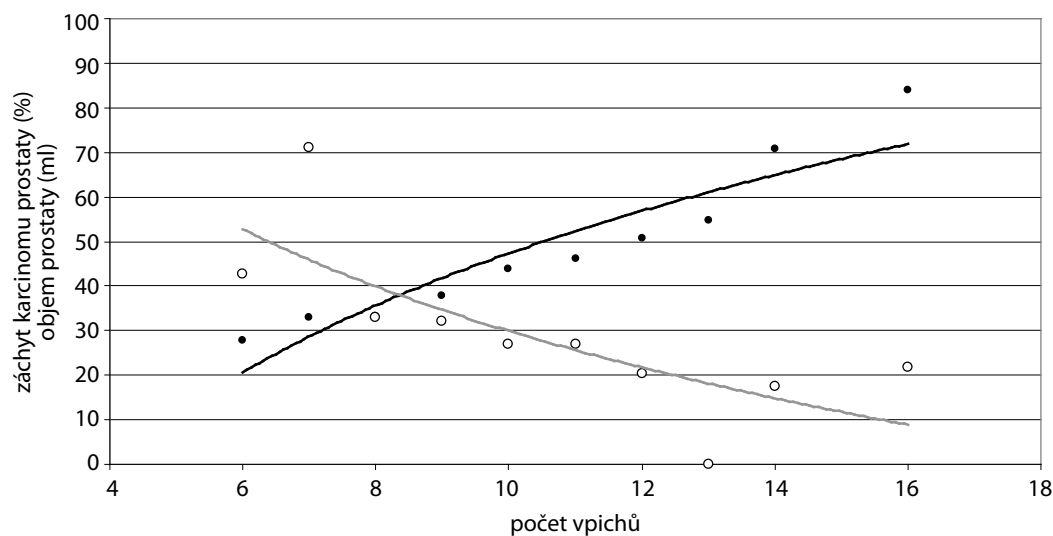
V definitivním vyšetření prostaty po radikální retropubické prostatektomii bylo z 31 preparátů 25 (75,8 %) karcinomů lokalizovaných (pT2a–pT2cpN0) a šest (24,2 %) pokročilých, pT3a (tři pacienti) a pT3b (tři pacienti). Ve třech případech z 31 (9,7 %) bylo zjištěno metastatické postižení uzlin, a to u dvou pacientů se stadiem pT3b a jednoho se stadiem pT3a. U dvou těchto pacientů (6,5 %) došlo

v časném pooperačním období k metastatickému postižení axiálního skeletu (M1b). Posun předoperačních a pooperačních stadií směrem k pokročilejším onemocněním je na hranici statistické významnosti ($p = 0,06$).

V definitivním preparátu bylo u deseti pacientů (32,2 %) popsáno Gleasonovo skóre 6, u 16 pacientů (50 %) Gleasonovo skóre 7 (v 11 případech GS 3+4 a v pěti případech GS 4+3). U pěti pacientů (27,8 %) bylo patologem popsáno Gleasonovo skóre 4+5. Celkové zvýšení Gleasonova skóre v definitivním preparátu a jeho posun k agresivnějším formám byl statisticky významný ($p = 0,005$).

Závislost Gleasonova skóre na hladině celkového PSA nebyla v našem souboru prokázána (obr. 2), střední hodnoty se v jednotlivých skupinách lišily jen velmi málo. Tato skutečnost se dá vysvětlit malým rozpětím PSA (0,6 až 3,9 ng/ml) a malým počtem pacientů v jednotlivých skupinách.

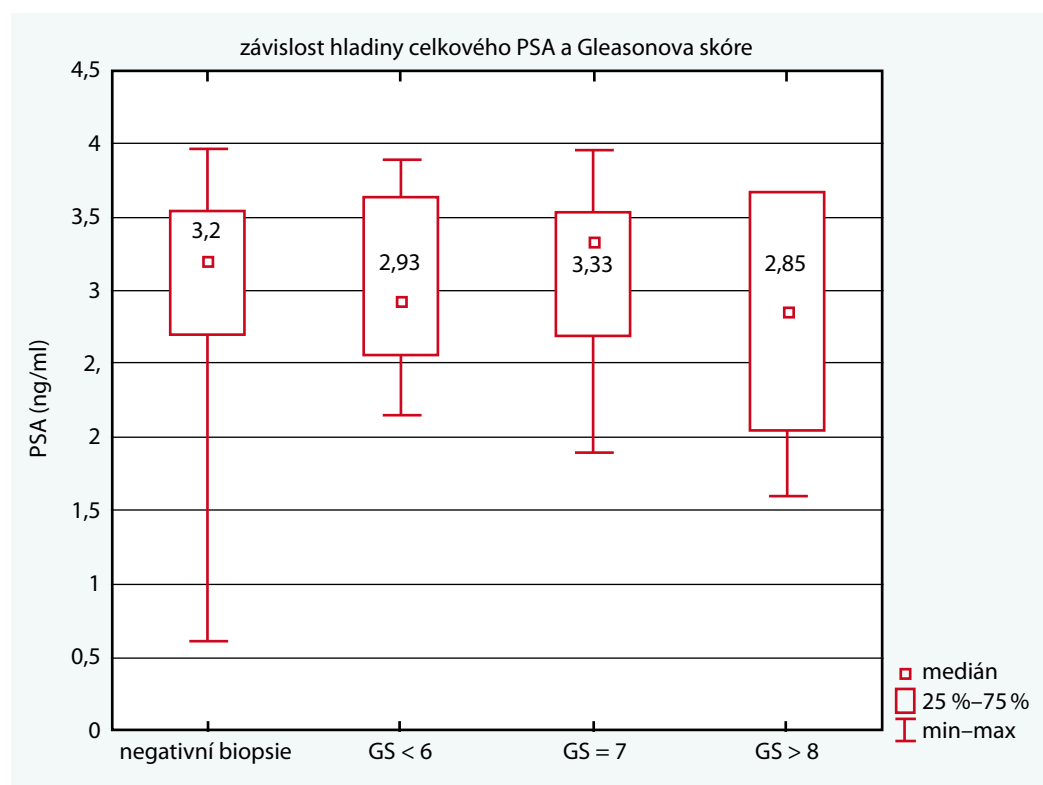
Vyšetření per rectum jako diagnostický test mělo pro záchyt karcinomu prostaty ve sledovaném souboru pacientů podobnou sílu jak ve skupině pacientů s PSA < 4 ng/ml (senzitivita

**Obr. 1.**

Korelace počtu vpichů, objemu prostaty a záchytu karcinomu prostaty. Na ose x jsou vyneseny počty vpichů, na ose y je vyneseno současně objem prostaty v ml (odpovídá tmavým bodům a černé regresní křivce) a záchyt karcinomu prostaty v procentech (odpovídá světlým bodům a šedé regresní křivce).

Fig. 1.

Correlation of number of punctures, volume of prostate and capture of prostate cancer. Axis x – number of puncture, axis y – prostate volume.

**Obr. 2.**

Graf závislosti PSA a stupně histologické diferenciaci u pacientů s PSA < 4 ng/ml; čísla v rámečcích udávají střední hodnoty (mediány) celkového PSA, rámečky pak rozsah mezi 25 a 75 percentilem, vodorovné čáry označují minimální a maximální hodnoty.

Fig. 2.

Relation of PSA and grade of histopathological differentiation in men with PSA < 4 ng/ml.

45,45 %, specificita 85,1 %, prediktivní hodnota pozitivního testu 40,54 %, prediktivní hodnota negativního testu 87,5 %), tak ve skupině pacientů s PSA > 4 ng/ml (senzitivita 45,6 %, specificita 88,3 %, prediktivní hodnota pozitivního testu 63,3 %, prediktivní hodnota negativního testu 78,6 %). Ovšem senzitivita pozitivního per rectum vyšetření ve skupině s PSA < 4 ng/ml pro pokročilý karcinom prostaty byla 75 %.

DISKUSE

Před érou PSA byl karcinom prostaty diagnostikován na základě vyšetření per rectum, a to často pozdě, při pokročilém onemocnění. Zavedení PSA znamenalo převrat v diagnostice. Protože není jasná prediktivní hodnota PSA < 4 ng/ml, řada prvních studií považovala tuto hladinu za hranici normálních hodnot (5). První velkou studii o prevalenci karcinomu prostaty u pacientů s nízkým PSA publikoval v roce 2004 Thompson (2). Při zhodnocení placebové větve PCPT studie s 2950 muži s hladinou PSA menší než 4 ng/ml, normálním per rectum nálezem a i při použití v dnešní době již nedostačující sextantové biopsie popsal překvapivě vysoký záchyt karcinomu, průměrně 15,22 %. V jeho skupině měl nízkce diferencovaný karcinom (který definoval jako karcinom prostaty s Gleasonovým skóre 7 a více) prevalenci 2,3 %, ale ve skupině karcinomů skupiny měl již prevalenci 14,9 %.

V naší skupině pacientů s PSA < 4 ng/ml byl průměrný záchyt karcinomu prostaty vyšší 18,8 % a také záchyt nízkce diferencovaného karcinomu byl vyšší 34,2 %, podíl karcinomů s Gleasonovým skóre 7 a více se po definitivní terapii (radikální retropubické prostatektomií) zvýšil až na 50 %, což odpovídá míře podhodnocení Gleasonova skóre odečtených z preparátů biopsie (16, 17).

Navíc u 24,2 % pacientů bylo nakonec určeno pokročilé onemocnění a u více než 9 % dokonce metastatické postižení uzlin nebo skeletu.

V porovnání s výsledky radikálních retropubických prostatektomií, provedených na naší klinice ve stejném období a u pacientů s PSA > 4 ng/ml (průměrně 9,6 ng/ml, směrodatná odchylka 6,3 ng/ml), kde bylo 25 % lokálně pokročilých nebo metastatických onemocnění, je procento prakticky shodné.

Vyšší záchyt karcinomu a vyšší podíl nízkce diferencovaných nebo pokročilých onemocně-

ní proti Thomsonově skupině je dán průměrně vyšším PSA našich pacientů, zařazením pacientů se suspektním nálezem per rectum a použitím multiplikované biopsie.

Použijeme-li definici insignifikantního nebo nízkorizikového karcinomu prostaty například podle Van den Bergha ze studie PRIAS (7), ale i jiných – Patel (8) nebo Soloway (9), tedy klinicky lokalizovaný karcinom, bez nálezu histologické složky odpovídající Gleasonovu skóre 4 nebo 5, nízké PSA (< 10 ng/ml), PSA denzity < 0,2 ng/ml/ml, pak této definici v našem souboru odpovídalo devět z 38 (23,6 %). Všichni ostatní pacienti (76,4 %) s PSA < 4 ng/ml měli rizikový, a tedy potenciálně agresivní karcinom. Podobné výsledky prezentuje i Bonet et al. (13), který ve skupině pacientů s karcinomem prostaty a PSA < 4 ng/ml popsal 35 % agresivních nebo metastatických onemocnění.

I když se stoupajícím PSA roste riziko pozitivní biopsie prostaty i riziko nízkce diferencovaného onemocnění, neexistuje zatím hodnota PSA, která by dokázala oddělit pacienty s a bez karcinomem prostaty (15). Dále existuje riziko, že se snižující se hodnotou PSA jako indikačního kritéria biopsie a dalšího pátrání po karcinomu prostaty roste riziko záchytu insignifikantního karcinomu, který nevyžaduje aktivní léčbu. A i když se aktivní sledování (active surveillance) dostává mezi platné léčebné modality (10), nelze tuto metodu použít jako řešení pro zbytečně diagnostikované pacienty. Na druhou stranu je nutné pacienty pro aktivní sledování pečlivě vybírat, protože hodnota PSA jako jedno ze základních indikačních kritérií není v tomto případě spolehlivá (14).

Toto dilema by mohly vyřešit velké multicentrické studie zabývající se screeningem (11) a také pátrání po dalších prognostických biomarkerech (12).

ZÁVĚR

V naší skupině 202 pacientů s PSA < 4 ng/ml byl zachycen karcinom prostaty u 18,8 % pacientů. Z této skupiny indikované na podkladě celkového PSA, jeho odvozených parametrů (PSA velocity, PSA denzity) a vyšetření per rectum pouze 23,6 % splňovalo kritéria insignifikantního, tedy nízkce rizikového nádoru a 76,4 % pacientů trpělo rizikovým a potenciálně agresivním karcinomem. Ze skupiny pacientů, kteří podstoupili radikální retropubickou prostatek-

tomii, měla téměř čtvrtina (24,2%) lokálně pokročilé nebo generalizované onemocnění.

I když podle všech údajů existuje při snižování normy hodnoty PSA jako indikačního kritéria k biopsii prostaty riziko zbytečného

diagnostikování (overdiagnosis) a zvýšení zachytu insignifikantního karcinomu prostaty, je vzhledem k nízkému věku pacientů a při vhodně zvolených indikačních kritériích aktivní přístup plně na místě.

LITERATURA

1. **Myrtle J, Ivor L.** Measurement of PSA in serum by two immunometric methods (Hybritech Tandem-R/Tandem-E PSA). In Catalona WJ (ed): Clinical Aspects of Prostate Cancer. New York: Elsevier 1989; 161–171.
2. **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: 2239–2246.
3. **Schröder FH, Bangma CH.** The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Br J Urol* 1997; 79(Suppl 1): 68–71.
4. **Schröder FH, Kranse R, Rietbergen J, et al.** The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): An update. Members of the ERSPC, Section Rotterdam. *Eur Urol* 1999; 35: 539–543.
5. **Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, et al.** Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152: 2037–2042.
6. **Durkan GC, Sheikh N, Johnson P, Hildreth AJ, Greene DR.** Improving prostate cancer detection with an extended-core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol. *BJU International* 2002; 89(1): 33–39.
7. **Van den Bergh R, Roemeling S, Roobol M, Roobol W, Schröder F, Bangma C.** Prospective Validation of Active Surveillance in Prostate Cancer: The PRIAS Study. *European Urology* 2009; 52(6): 1560–1563.
8. **Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, et al.** An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *The Journal of Urology* 2004; 171(4): 1520–1524.
9. **Soloway MS, Soloway CT, Williams S, Ayyathurai R, Kava B, Manoharan M.** Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU International* 2008; 101(2): 165–169.
10. **Bastian P, Carter B, Bjartell A, et al.** Insignificant Prostate Cancer and Active Surveillance: From Definition to Clinical Implications. *European Urology* 2009; 55(6): 1321–1332.
11. **Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.** Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320–1328.
12. **Schröder FH.** Review of diagnostic markers for prostate cancer. *Recent Results Cancer Res* 2009; 181: 173–182.
13. **Bonet M, Merglen A, Fioretta G, Rapiti E, Neyroud-Caspar I, Zanetti R, Miralbell R, Bouchardy C.** Characteristics and outcome of prostate cancer with PSA $<$ 4 ng/ml at diagnosis: a population-based study. *Clin Transl Oncol* 2009; 11(5): 312–317.
14. **Kolombo I, Poršová M, Zemanová I, et al.** Prostatický specifický antigen (PSA) a digitální rektální vyšetření (DRE) v diagnostice karcinomu prostaty. *Urologie pro Praxi* 2008; 9(2): 83–88.
15. **Študent V, Grepl M, Král M, Hartmann I.** Má vyšetření PSA stále význam při vyhledávání karcinomu prostaty? *Urologie pro Praxi* 2006; 5: 214–218.
16. **Král M, Študent V, Hrabec M.** Predikční nomogramy u karcinomu prostaty. *Urologie pro Praxi*, 2008; 1.
17. **Král M, Študent V, Hrabec M.** Nomogram predikce up-gradingu Gleasonova skóre v biopsii prostaty. *Česká urologie* 2007; 11.