Současné trendy diagnostiky karcinomu prostaty

Ondřej Kaplan, Kamil Belej, Oto Kőhler
Urologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

V minulosti bylo možné vyšetřit prostatu pouze palpačně a biopsie byla prováděna naslepo. Současná diagnostika karcinomu prostaty je založená na vyšetření prostaty per rectum a hodnocení hladiny prostatického specifického antigenu v séru. Byly vyvinuty postupy sonograficky cílené biopsie. Metody mají mnoho nedokonalostí i v případě, že se používají společně. Nízká senzitivita často vede k opakování biopsie. Jedinou možností jak překonat tuto nepříznivou situaci je objevování jiných metod detekce karcinomu prostaty.

Klíčová slova: karcinom prostaty, diagnostika, PSA, PCA3.

Current trends in prostate cancer diagnosis

Historically, the prostate was evaluated for cancer by simple digital rectal examination, and biopsy to obtain a tissue diagnosis of cancor was performed blindly. Current dignosis of prostate cancer is based on digital rectal examination and testing of prostate specific antigen level in serum. Biopsy techniques were developed to incorporate ultrasound guidance. Methods have several shortcomings even if used in combination. Low sensitivity often leads to repeat biopsy. The only possibility how to overcome this unfavourable situation is to discover different methods of prostate cancer detection.

Key words: prostate cancer, diagnosis, PSA, PCA3.

Onkologie 2010; 4(2): 68–71

Úvod

Důvodem vysoké a stále stoupající incidence karcinomu prostaty je především široké použití prostatického specifického antigenu (PSA) a propracovaný postup biopsie prostaty pod ultrazvukovou kontrolou. Dosavadní metody vyhledávání nemocných s rizikem vzniku karcinomu prostaty se soustředily na takzvanou včasnou detekci. Přes veškerou snahu vyhledat onemocnění v léčitelném stadiu se u mnoha nemocných v době diagnózy zjistí lokálně pokročilý nebo metastazující karcinom, jenž navzdory veškeré použité léčbě ohrožuje zdraví a život nemocného. Obecný nárůst výskytu karcinomu prostaty vedl ke snaze zintenzivnit detekci screeningem, tzn. cíleně a plošně vyšetřit rizikovou část populace podle definovaných kritérií. Důležité je, že neexistuje jednoduché vyšetření, které by přesně odlišilo zdravého muže a muže postiženého karcinomem. Zatím nejpřesnějším prostředkem je stanovení PSA, který má ale nízkou senzitivitu, vysokou biologickou variabilitu a případné potvrzení přítomnosti karcinomu vyžaduje invazivní vyšetření v podobě biopsie prostaty. Ve všech uvedených oblastech probíhá rozsáhlý výzkum a článek je souhrnem moderních trendů a postupů, jenž postupně pronikají do každodenního použití.

Možnosti diagnostiky karcinomu prostaty

Vyšetření prostaty per rectum

Při vyšetření per rectum má prostata normálně elastickou konzistenci, je hladká, symetrická, ohraničená a nezvětšená. Pro karcinom prostaty je typická ložiskovitá nebo difúzní tuhá konzistence, ztráta ohraničení či symetrie a zvětšení objemu. Vyšetření má omezenou výpovědní hodnotu, jelikož lze hodnotit jen dorzální část prostaty obrácenou směrem do konečníku. Tento nedostatek zčásti stírá fakt, že se v této oblasti nachází tzv. periferní zóna, kde se vyskytuje nejvíce karcinomů (80–90 %). Někteří pacienti vyšetření špatně snáší a v některých případech jej nelze provést vůbec (stenóza anu, stav po resekci anu atd.). Přesto je toto vyšetření velmi důležité. Jakékoliv ložisko vyrůstající nebo zasahující do periferní zóny prostaty je nutno považovat za karcinom a biopsie je indikována při patologickém nálezu nezávisle na hladině PSA (1). Přesto platí, že pouze u 1/3 pacientů s hmatnou indurací v prostatě je histologicky prokázán karcinom.

Prostatický specifický antigen

Prostatický specifický antigen byl izolován z prostatické tkáně poprvé Wangem a spol. roku 1979. Již v r. 1971 Hara popsal seminoprotein ve spermatu, když se snažil objevit marker využitelný v soudním lékařství k identifikaci pachatelů znásilnění. Později se ukázalo, že se jedná o identickou látku s PSA. Strukturálně se jedná o glykoprotein patřící do rodiny humánních kalikreinů (humánní kalikrein-3, hK3). Dále jsou známy humánní kalikrein-1 a 2 (hK-1, hK-2). Oba vykazují strukturální homologii s PSA (hK-3) a částečnou zkříženou imunoreaktivitu, která je ovšem při laboratorním stanovení zanedbatelná. PSA je secernován epiteliálními buňkami acinů a duktů prostaty a uvolňován do lumen žlázek. Je součástí spermatu, kde má funkci serinové proteázy. Jeho koncentrace je zde velmi vysoká (0,2–0,5 mg/ml). Je zodpovědný za zkapalnění spermatu a tím lepší pohyblivost spermií. Tvorba PSA je androgenně dependentní a omezená na prostatickou tkáň, i když nízké koncentrace byly nalezeny v tkáni benigních i maligních nádorů prsu, nadledviny, ledviny, dále v endometriu a mateřském mléce. Asi u 10 % žen lze prokázat sérovou hladinu do 0,1 ng/ml. Za fyziologických podmínek se do cirkulace uvolňuje pouze nepatrné množství PSA. V séru vytváří komplexy s alfa-2-makroglobulínem (alfa-2-M) a alfa-1-antichymotrypsinem (ACT). PSA vázané na alfa-2-M nelze vzhledem k překrytí jeho imunoreaktivních determinantů dostupnými metodami stanovit. Komplex PSA s ACT tvoří cca 50–90 % imunoreaktivního PSA. Zbylých 10–50 % tvoří PSA ve volné, nevázané formě, tzv. free-PSA (fPSA). PSA-ACT a fPSA dohromady tvoří tzv. celkové, nebo totální PSA (t-PSA). Jedná se o základní parametr stanovitelný laboratoří. Kromě vývoje technologie vyhodnocení PSA od metod citlivých od hladiny nad 500 ng/ml až po dnešní ultrasenzitivní testy s citlivostí na 0,001 ng/ml se vyvíjel i pohled na praktické použití PSA. Postupné zvyšování citlivosti testu vedlo k mnohem přesnější diagnostice nemocných s karcinomem prostaty. Zároveň byly prokázány zvýšené hladiny i u jiných onemocnění prostaty (zánět, nezhoubné zvětšení prostaty). PSA je tedy orgánově specifický markerem, není ovšem specifický pro karcinom. Zdrojem zvýšených sérových hodnot PSA je narušení a zvýše-

ná prostupnost bazální membrány oddělující epiteliální buňky od lumen kapilár, není to tedy zvýšená produkce maligní buňkou karcinomu prostaty. Byla stanovena nutnost dodržování určitých pravidel odběru (odstup od biopsie, transuretrální resekce apod.), potřeba individualizovaného hodnocení výsledků. Ukázalo se, že existují významné rozdíly v hodnocení díky biologické variabilitě ukazatele, různým hraničním hodnotám, způsobům analýzy, kalibraci v jednotlivých laboratořích a dvěma existujícím standardům (původní kalibrace Hybritech a novější standard WHO odvozený od kalibrace Beckman Coulter) (2).

Vše uvedené spolu s nízkou specificitou nízkých hladin PSA vedlo původně k zavržení jeho použití jako markeru pro karcinom prostaty. Až následné klinické studie potvrdily pevné místo PSA nejenom v primární diagnostice, ale i při sledování onemocnění. Úvodní zkušenosti s použitím PSA v diagnostice a včasném záchytu karcinomu prostaty vyvolaly zájem o tuto problematiku. První studie hodnotící větší počet nemocných byla publikována v roce 1993 (3). Významné pro stanovení strategie diagnostiky karcinomu prostaty bylo, že i samotná zvýšená hladina PSA je indikací biopsie. Do té doby nebylo možné indikovat biopsii nezávisle na hladině PSA při negativním vyšetření per rectum. Další rozbor souboru navíc ukázal, že 20 % nemocných s negativním rektálním vyšetřením a zvýšeným PSA má ve vzorcích z kvadrantové biopsie pozitivní nález a většina z nich má lokalizované onemocnění. Tento přelomový poznatek pak vedl k zavedení systematické biopsie, která se využívá dodnes. Přes výše uvedená omezení, je hladina sérového prostatického specifického antigenu (PSA) zatím nejvíce používanou metodou diagnostiky karcinomu prostaty a považuje se za nejlepší dostupný nádorový marker. Hranice PSA pro indikaci biopsie prostaty se v současnosti pohybuje mezi 2–4 ng/ml, což vede k 70–80% negativitě biopsií díky tomu, že PSA není specifické pro nádorovou tkáň. Při laboratorně stanovené hraniční hodnotě 4 ng/ml je nutné brát v úvahu, že až 20 % pacientů s karcinomem prostaty má hodnotu PSA nižší a dokonce 5 % pacientů má PSA nižší než 2 ng/ml. Platí, že jakákoliv hodnota PSA nevylučuje přítomnost karcinomu prostaty. Druhým problémem je nízká specifita PSA při hodnotách 4–10 ng/ml. Snaha o zlepšení senzitivity a specificity vedla k použití různých odvozených ukazatelů vycházejících z PSA. Senzitivitu vyšetření lze zvýšit např. pomocí tzv. věkově specifického PSA (snížením hraniční hodnoty u mladých mužů) nebo pomocí dynamických ukazatelů (PSA velocity, PSA doubling time), hodnotících vývoj hodnot PSA v čase. Zlepšení specificity je možné použitím věkově specifického PSA (zvýšením hraniční hodnoty u starších mužů), dále vztažením hodnot PSA k objemu prostaty (PSA denzita) a hodnocením podílu volného PSA (fPSA) na celkovém PSA (tPSA). Nejširšího uplatnění dosáhlo hodnocení dynamických parametrů a právě hodnocení podílu fPSA. Bylo prokázáno, že pacienti s podílem fPSA nad 20–25 % mají nižší riziko nálezu karcinomu prostaty při biopsii. Žádný z těchto parametrů ale neumožnil překonat základní nedostatek, nemožnost přesného odlišení nádoru od benigních nálezů zejména při nízkých hladinách markeru.

Transrektální ultrasonografie

Transrektální ultrasonografie (TRUS) byla historicky vyvinuta jako vyšetřovací metoda onemocnění konečníku, ale již v šedesátých letech byla poprvé použita k hodnocení prostaty. Ultrazvukové přístroje byly v té době značně primitivní a získané snímky měly nízkou kvalitu, pro běžnou praxi nepoužitelnou. Dalším pokrokem ultrazvukové technologie byly sondy s vyšší frekvencí, schopné mnohem lépe zobrazit strukturu prostaty. Celá řada studií hodnotila význam tohoto vyšetření pro diagnostiku a také screening karcinomu prostaty. Ukázalo se, že většinu zhoubných nádorů nelze pomocí ultrasonografie zobrazit nebo je obraz nespecifický a etiologii nálezu je obtížné určit (4). TRUS je v současnosti široce dostupná, cenově nenáročná a přesná zobrazovací metoda, ovšem nepoužitelná v primární diagnostice nebo screeningu. Její výtěžnost odpovídá přibližně vyšetření per rektum. Pro vysoké procento nesprávně pozitivních nálezů, nízkou specificitu se nedoporučuje pro včasnou diagnostiku karcinomu prostaty. Její hlavní význam je v kombinaci s biopsií prostaty při podezření na karcinom vycházející z vyšetření per rektum a hodnocení PSA. Umožňuje provedení sonograficky kontrolované biopsie z těch oblastí prostaty, kde je největší pravděpodobnost nálezu karcinomu. Ve snaze o zvýšení záchytu karcinomu prostaty při biopsii prostaty byla studována celá řada schémat a počtu vzorků. Současná doporučení uvádějí odběr 8–12 vzorků v závislosti na velikosti prostaty z laterální oblasti prostaty při první biopsii. Standardem pro diagnostiku karcinomu prostaty jsou vysokofrekvenční ručně ovládané sondy se zobrazením v několika rovinách, které spolu s automatickým zařízením na odběr tkáně umožňují bezproblémový opakovaný odběr tkáňových vzorků. Na druhou stranu lze kombinací vyšetření per rectum a transrektální sonografie v některých případech přesně zhodnotit rozsah postižení karcinomem. Kromě typických ložiskových změn je možno prokázat jasné prorůstání nádoru přes vazivové pouzdro prostaty. Tyto změny jsou zřetelné v oblasti baze prostaty, kdy nádorová infiltrace zneostří nebo zcela smaže obvyklé ohraničení vůči chámovodům, semenným váčkům nebo spodině močového měchýře. Snaha o „zviditelnění" karcinomu ultrazvukem vedla k rozvoji dalších metod zobrazení. Barevné mapování se zobrazením směru průtoku (color flow mapping), hodnocení hustoty průtoku (power Doppler), trojrozměrné rekonstrukce nebo harmonické zobrazení jsou zatíženy subjektivitou hodnocení a vývoj směřoval dál ke zpracování obrazů speciálním programovým vybavením. To dokáže objektivně zhodnotit hustotu a distribuci ultrazvukových odrazů a probíhá přímo při vyšetření v reálném čase. Nejrozšířenější a zatím nejvíce prozkoumanou metodou je sonografie s aplikací ultrazvukových kontrastních látek (5). Jedná se o mikroskopické bubliny vytvořené ze speciálního pružného obalu a naplněné inertním plynem. Jsou menší než erytrocyty a bez problémů procházejí kapilárami. Po nitrožilním podání se distribuují v těle a ve vyšetřované oblasti lze hodnotit hustotu mikrocirkulace a dynamiku průtoku kontrastní látky tkání. Z použití u ostatních zobrazovacích metod je známo, že nádorová, nebo jinak změněná tkáň, se sytí odlišně od tkáně normální. Na základě těchto rozdílů lze kvantitativně i kvalitativně posoudit, zda je tkáň normální nebo ne. Výhodou použití ultrazvukových kontrastních látek je nezávislost na jediném výrobci přístroje, jak je tomu u dále uvedených metod. Nevýhodou je zvýšení ceny vyšetření. Další možností je metoda nazvaná sonoelastografie (6). Ta vychází z rozdílů v pružnosti tkání postižených různými poruchami a normální tkání. Při vyšetření se ultrazvukovou transrektální sondou v pravidelných intervalech vyvíjí mírný tlak na prostatu a odrazy od tkání se kromě zobrazení ve stupnici šedé zobrazují paralelně i barevně, kdy tmavší barva označuje tužší okrsky postižené karcinomem a světlejší normální tkáň. Nejnovější a velice nadějnou metodou je zobrazení s komerčním názvem HistoScanning™ (Advanced Medical Diagnostics, Waterloo, Belgium). Opět se jedná o počítačové zpracování ultrazvukových odrazů. Kromě běžného zobrazení v šedé škále zpracovává i odrazy, které za normálních ultrazvukový přístroj nezpracovává a jsou automaticky odfiltrovány a vymazány (7). Zpracováním takzvaných „zdro-

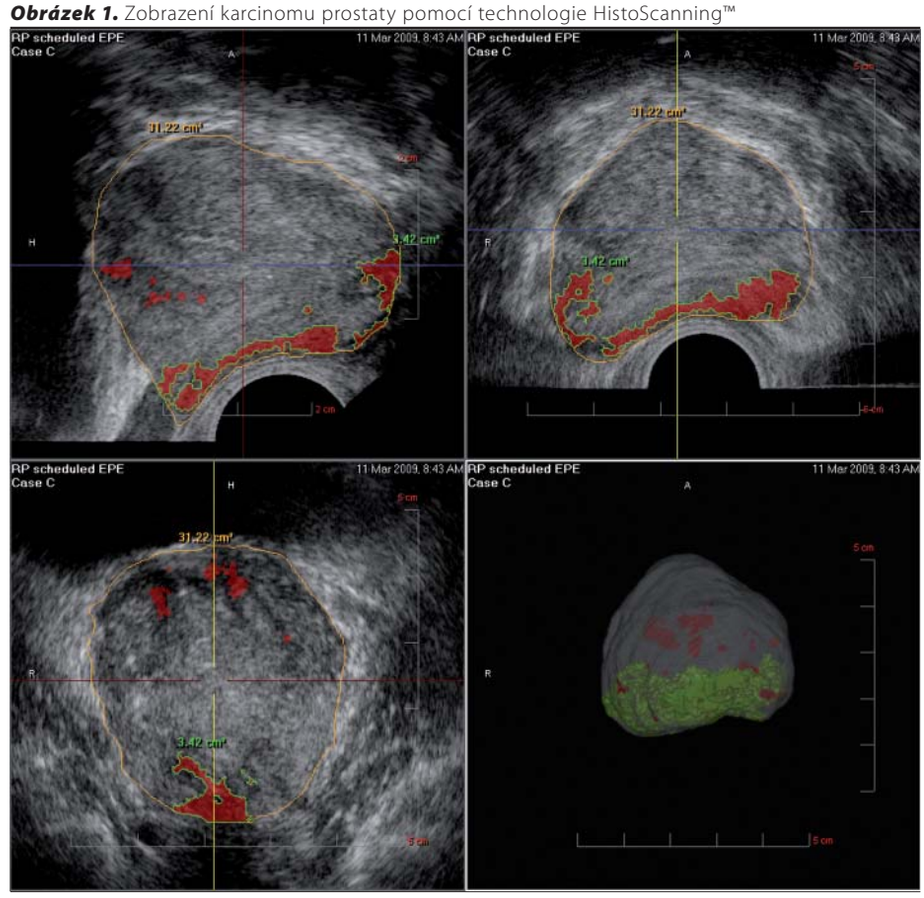
jových údajů" (raw data) lze získat mnoho dalších informací, která běžný ultrazvuk vůbec nezobrazuje. Zpracované údaje se zobrazují společně s klasickým ultrazvukovým obrazem (obrázek 1) a umožňují, podobně jako předchozí metody, cílenou biopsii podezřelých oblastí nebo stanovení rozsahu onemocnění (multifokalita, T klasifikace apod.). Všechny uvedené možnosti zobrazení byly zkoušeny na velkých skupinách nemocných s různými výsledky a jejich zařazení do běžného použití je zatím zatíženo problémy se standardizací, interpretací a cenou. Lze jen doufat, že s vývojem rychlejšího počítačového vybavení budou prověřené technologie dostupné ve všech běžně používaných přístrojích.

Molekulárně genetické metody

Dosud bylo identifikováno mnoho lidských genů specificky exprimovaných v prostatě včetně prostatického specifického antigenu, prostatické kyselé fosfatázy, lidského kalikreinu-2, prostatického specifického membránového antigenu a antigenu prostatické kmenové buňky (8). Jedním z nejvýznamnějších epigenetických markerů je hypermetylace genu GTSP1, což je nejčastější genetická porucha, popisovaná až u 90 % karcinomů prostaty. K dalším patří markery se zvýšenou expresí jako je hepsin, α-metylacylracemáza koenzymu A, telomeráza, serinová proteáza TMPRSS (zejména ve formě fúzních genů) nebo δ-catenin (9). Přes velmi slibné výsledky základního výzkumu si tyto markery zatím nenašly cestu do klinického použití a určitě zůstávají i zajímavým cílem pro genetickou léčbu. Běžná diagnostika totiž vyžaduje nejenom spolehlivý marker, ale i dostupnou laboratorní metodu na jeho zjištění a dobrou korelaci mezi přítomností či stavem onemocnění a výsledky.

V této oblasti je největším pokrokem zavedení diagnostiky karcinomu prostaty pomocí prostate cancer gene 3 (PCA3). PCA3, rovněž uváděný jako PCA3^{DD3} nebo DD3^{PCA3}, byl poprvé identifikován v roce 1999 v Nijmegenu v Holandsku. Původně uváděná zkratka DD3 znamená „differential display code 3", což označuje jednu z mnoha metod identifikace genů s různou expresí a nalezený gen byl podle něj pojmenován. V souladu s platným názvoslovím lidského genomu byl přejmenován na PCA3, aby byla uvedená jasná souvislost s karcinomem prostaty, potvrzená mnoha pokusy. V původní studii prokázali autoři analýzou Northern blot vysokou expresi PCA3 v nádorové tkáni ve srovnání s ostatními vzorky. Další analýzy pomocí reverzní transkriptázové polymerázové řetězové reakce

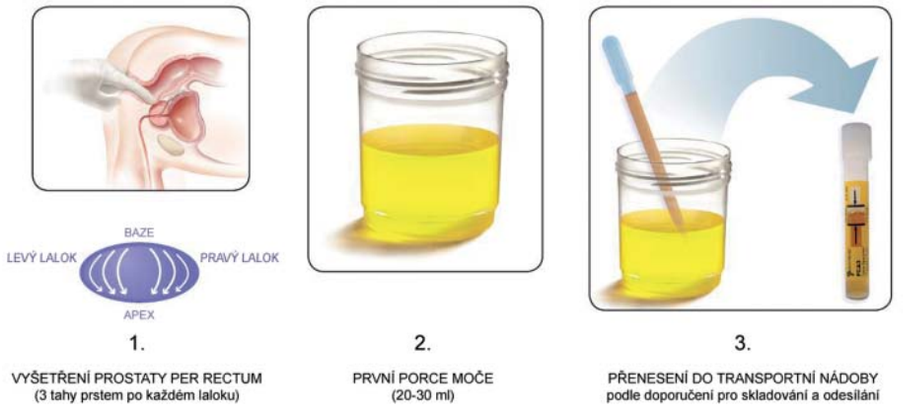
Obrázek 1. Zobrazení karcinomu prostaty pomocí technologie HistoScanning™



(RT-PCR) prokázaly malou, ale měřitelnou expresi v benigní prostatické tkáni. Zvýšená exprese PCA3 se vyskytuje již ve včasných fázích růstu karcinomu prostaty a byla prokázána i v uzlinových a kostních metastázách karcinomu (10) a tkáni nízce diferencované prostatické intraepiteliální neoplazie – HGPIN (11). Exprese PCA3 nebyla dosud zjištěna v žádných normálních a nádorových tkáních mimo prostatickou žlázu. Genovou sondou bylo zjištěno, že gen pro PCA3 je umístěn na 9. chromozomu (9q21–22a). Počítačem asistovaná analýza lidské genové databáze zjistila, že kompletní komplementární deoxyribonukleová kyselina (cDNA) PCA3 nemá homologii mezi dostupnými údaji a je naprosto jedinečná (12). Funkce PCA3 v jádře není známa, i když existuje hypotéza o regulační funkci v rámci exprese nebo při dělení genů. Ze současných poznatků o genu lze předpokládat, že kromě významně zvýšené exprese mRNA neexistuje žádná konkrétní cytoplazmatická bílkovina vznikající jeho transkripcí a ani funkce nekódujícího genu není v současnosti jednoznačně stanovena. Analýzy pomocí genových sond prokázaly, že PCA3 se výrazně exprimuje v nádorových buňkách, na rozdíl od exprese mRNA PSA, pomocí níž nelze odlišit nádorové a nenádorové buňky. Nedostupnost proteinu kódovaného PCA3 zkomplikovala případné klinické využití testu a donutila vědce složitě stanovovat molekulu mRNA pomocí metod využívajících reverzní transkriptázu. Od studií exprese PCA3 v preparátech po radikální prostatektomii dospěl vývoj až k diagnostice v krvi a tekutinách souvisejících s prostatou (ejakulát, exprimát, první porce moče po masáži prostaty). Jako nejjednodušší se v tomto směru jevilo vyšetření moče i proto, že již z dřívější doby bylo známo, že první porce moče obsahuje nejvíce prostatických a uretrálních buněk.

Dosavadní zkušenosti prokázaly, že k uvolnění dostatečného počtu buněk z prostaty stačí masáž prostaty obvyklým způsobem a několik tahů prstem po každém laloku (doporučují se aspoň tři). První porce moče (20–30 ml) se zachytí do nádoby a poté se pipetou kalibrovanou na požadovaný objem přenese do transportního média v dostatečném množství označeném ryskami na nádobce. Vzorek moče i transportní nádobku je potřeba několikrát obrátit, aby došlo k rovnoměrnému rozptýlení buněk ve vzorku. Vyšetření PCA3 v moči je dostupné k běžnému použití v podobě laboratorně vyvinutých postupů (13) nebo komerčně vyrobené assay s názvem Progensa® (Gen-Probe Inc., USA) (obrázek 2). Technologie je z větší části automatizována, čímž se snižuje riziko preanalytických a ana-

Obrázek 2. Schéma odběru PCA 3 a zpracování první porce moče po masáži prostaty



lytických chyb. Jednotné zpracování a kvantifikace vůči celkovému objemu prostatických buněk ve vzorcích pomocí mRNA PSA navíc umožňuje standardizaci vyšetření. Protože je exprese mRNA PSA relativně konstantní v normální tkáni prostaty a jen mírně snížená (~1,5 krát) v buňkách karcinomu prostaty, lze transkripty PSA použít ke kvantifikaci skutečného množství buněk karcinomu prostaty v močovém sedimentu (14). Hladina mRNA PSA slouží ke srovnání množství PCA3 s celkovým počtem prostatické RNA ve vzorku a k zajištění množství RNA dostatečného pro analýzu. Výsledné skóre PCA3 uváděné ve výsledku vyšetření bylo stanoveno jako poměr mRNA PCA3 a mRNA PSA vynásobený 1 000.

Potenciál skóre PCA3 spočívá v možnosti zvýšit přesnost předpovědi výsledku primární biopsie u nemocných s hodnotami PSA (2,5–10 ng/ml), kde lze jen u 20–35 % mužů očekávat nález karcinomu prostaty. Podobně jej lze použít pro predikci výsledku opakované biopsie. Platí to zejména v případech s pozitivním nálezem vyšetření prostaty per rectum, vysokou hladinou PSA, pozitivní rodinnou anamnézou nebo jinými rizikovými faktory karcinomu prostaty. Zatím největší studie v Evropě zabývající se PCA3 před rebiopsií proběhla jako multicentrické hodnocení a výsledky byly zveřejněny v roce 2008 (15). Bylo potvrzeno, že hodnota skóre PCA3 kolem 35 přináší optimální rovnováhu mezi senzitivitou (47 %) a specificitou (72 %). Skóre PCA3 nebylo závislé na objemu prostaty a sérové hladině PSA. V uni- i multivariantní analýze bylo skóre PCA3 statisticky významným a nezávislým prediktivním faktorem pro nález karcinomu prostaty v opakované biopsii a zvýšil předpovědní hodnotu ostatních parametrů o 4,2 %. Tato práce poprvé prokázala závislost klinické klasifikace a diferenciace hodnocené Gleasonovým skóre na skóre PCA3. Podobná studie ze Spojených států hodnotila primární biopsie i rebiopsie a zjistila srovnatelnou diagnostickou výtěžnost PCA3 v obou indikacích (16). S dalším rozvojem poznatků a přibývajícími zkušenostmi bude skóre PCA3 hodnoceno přímo jako procento pravděpodobnosti odhalení karcinomu prostaty a bude tak možno individualizovat rozhodování o indikaci primární biopsie nebo časovém odstupu opakované biopsie. Dalším logickým výsledkem výzkumu skóre PCA3 bylo využití odhadu agresivity nádoru po pozitivní biopsii. Dvě studie srovnávající předoperační nálezy a skóre PCA3 s pooperačními histologickými nálezy v preparátech po radikální prostatektomii dospěly k různým závěrům. Definitivní hodnocení použití PCA3 v této indikaci zatím není možné a tyto výsledky lze považovat jen za předběžné. V případě potvrzení korelace PCA3 a pooperačních nálezů by se do budoucna jednalo o rozhodování o způsobu léčby (kurativní léčba/aktivní sledování) a samozřejmě i rozsahu a rizika případných nežádoucích účinků radikální operační či radiační léčby.

Závěr

Diagnostické metody umožňující časný záchyt karcinomu prostaty udělaly v posledních letech nemalý pokrok. Typickým pacientem s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty již není muž s hmatným lokálně pokročilým nádorem, bolestmi kostí, obstrukcí horních močových cest nebo paraparézou dolních končetin. Lze říci, že především díky PSA dokážeme diagnostikovat karcinom prostaty včas, zahájit adekvátní léčbu a pacienta trvale zbavit onemocnění nebo potlačit jeho aktivitu. Přesto se nám to nedaří vždy. Na druhou stranu stále provádíme biopsie u pacientů bez karcinomu, musíme je opakovat a diagnostikujeme nesignifikantní nádory neohrožující život nemocného. Každá metoda, která pomůže vyřešit aspoň některé z uvedených problémů, má význam a je nutné jí věnovat pozornost.

Literatura

1. Kolombo I, Poršová M, Zemanová I a kol. Prostatický specifický antigen (PSA) a digitální rektální vyšetření (DRE) v diagnostice karcinomu prostaty. Urol pro praxi 2008; 9(2): 83–88.
2. Jansen FH, Roobol M, Bangma CH, van Schaik RH. Clinical impact of new prostate-specific antigen WHO standardization on biopsy rates and cancer detection. Clin Chem 2008; 54(12): 1999–2006.
3. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. JAMA 1993; 270(8): 948–954.
4. Belej K. Transrektální biopsie prostaty v diagnostice karcinomu prostaty. Urol pro praxi 2009; 1: 7–10.
5. Wink M, Frauscher F, Cosgrove D, et al. Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer; A Multicentre European Research Coordination Project. Eur Urol 2008; 54(5): 982–993.
6. Pallwein L, Mitterberger M, Pelzer A, et al. Ultrasound of prostate cancer: recent advances. Eur Radiol 2008; 18: 707–715.
7. Braeckman J, Autier P, Soviny C, et al. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. BJU Int 2008; 11: 1560–1565.
8. Vik V, Šácha P, Koukolík F, Konvalinka J, et al. Co nového víme o PSMA (prostatický specifický membránový antigen): z pohledu urologa. Urol listy 2007; 5(4): 10–13.
9. Ploussard G, de la Taille A. Urine biomarkers in prostate cancer. Nat Rev Urol 2010; 7: 101–109.
10. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. Cancer Res 1999; 59(23): 5975–5979.
11. Popa I, Fradet Y, Beaudry G, et al. Identification of PCA3 (DD3) in prostatic carcinoma by in situ hybridization. Mod Pathol 2007; 20: 1121–1127.
12. Schalken JA, Hessels D, Verhaegh G. New targets for therapy in prostate cancer: differential display code 3 (DD3 (PCA3)), a highly prostate cancer-specific gene. Urology 2003; 62(5 Suppl 1): 34–43.
13. Klečka J, Hora M, Pešta M, Holubec L, Topolčan O, Eret V. DD3 (Differential Display Code 3) – nový marker v diagnostice karcinomu prostaty. Výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, Plzeň, 10.–12. 10. 2007 (abstrakt). Čes Urol 2007; 11: 20.
14. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. Eur Urol 2003; 44(1): 8–15.
15. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. Eur Urol 2008; 54: 1081–1088.
16. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. J Urol 2008; 179(4): 1587–1592.

MUDr. Ondřej Kaplan
Urologické oddělení
Ústřední vojenská nemocnice
U Vojenské nemocnice 1 200,
169 02 Praha 6-Střešovice
ondrej.kaplan@uvn.cz