

VČASNÁ DIAGNOSTIKA KARCINÓMU PROSTATY AKTÍVNYM VYHĽADÁVANÍM PRÍPADOV OCHORENIA

EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER BASED ON CASE FINDING

BUJDÁK, P., NOVOTNÝ, V., NOVOTNÁ, B., BREZA, J.

UROLOGICKÁ KLINIKA LFUK A SPAM, FNŠP L. DÉRERA, BRATISLAVA, SR

Súhrn: *Východisko:* Karcinóm prostaty je celosvetovo závažný medicínsky problém. Vo väčšine európskych krajín, vrátane Slovenskej Republiky stúpa výskyt a úmrtnosť na toto ochorenie. Tieto fakty vedú k zvýšenému záujmu o včasnú diagnostiku. Základné diagnostické postupy pri skriningových metódach diagnostiky karcinómu prostaty sú digitálne rektálne vyšetrenie (DRV) a určenie hladín prostatického špecifického antigénu (PSA). Podozrenie na karcinóm prostaty sa musí potvrdiť histologickým vyšetrením, najlepšie biopsiou prostaty odobratou pomocou biopistickej pištole. *Metódy a výsledky:* V období od začiatku marca 1997 do konca februára 2000 autori vyšetrili 865 mužov vo veku 50-76 rokov s cieľom aktívne vyhľadávať pacientov s karcinómom prostaty. Žiaden z vyšetrených mužov nemal príznaky dolných močových ciest. U všetkých pacientov sa určila hladina PSA a urobilo sa DRV. V prípade pozitivity jednej z uvedených metód nasledovala transrektálna ultrasonografia (TRUS) a biopsia prostaty pomocou biopistickej pištole. Pozitívny nález pri DRV malo 25 (2,9 %) pacientov, 103 (11,9 %) malo zvýšené hladiny PSA nad 4,0 ng/ml. Biopsii prostaty sa podrobilo 103 (11,9 %) pacientov. Histologicky sa dokázal karcinóm prostaty u 28 (3,2 %) pacientov. V lokalizovanom štádiu karcinómu prostaty bolo 15 (53,6 %) pacientov, 5 (17,8 %) pacientov bolo v štádiu lokálne pokročilého ochorenia a 8 (28,6 %) pacientov malo metastázujúce ochorenie. *Záver:* Použitie PSA a DRV u asymptomatických mužov metódou aktívneho vyhľadávania prípadov ochorenia viedlo k zvýšenej záchytnosti najmä včasných štádií karcinómu prostaty, vhodných na kuratívnu liečbu.

Kľúčové slová: Karcinóm prostaty, aktívne vyhľadávanie prípadov ochorenia, včasná diagnostika, skrining

Summary: *Background:* Prostate cancer is a serious health care problem throughout the world. The incidence and mortality of prostate cancer is still increasing in most western countries. The incidence and mortality of prostate cancer has tendency to increase also in Slovak Republic. This observation, coupled with the increasing awareness of the importance of prostate cancer among clinicians, has resulted in increased interest in early detection and screening programs for this disease. A number of modalities are currently available for prostate cancer early detection and screening. The combination of digital rectal examination (DRE) and prostate specific antigen (PSA) determination is the basic diagnostic procedure. If suspicion arises from DRE, increased levels of PSA over 4,0 ng/ml, prostate cancer diagnosis has to be proved histologically. Using the biopsy gun is considered to be the most appropriate method. *Methods and results:* The technique of case finding was used in 865 males aged 50-76 years between March 1997 and February 2000. None of them suffered from lower urinary tract symptoms. PSA and DRE was determined in everyone. Transrectal ultrasonography (TRUS) and biopsy using biopsy gun were performed in case of positivity of one or both these procedures. Positive DRE had 25 (2.9 %) patients, 103 (11.9 %) had elevated serum PSA level. 103 (11.9 %) patients were biopsied. Histologically the prostate cancer was detected in 28 (3.2 %) patients. Organ confined (localised) prostate cancer was detected in 15 (53.6 %) patients, 5 (17.8 %) patients had locally advanced cancer and 8 (28.6 %) patients had metastatic disease. *Conclusion:* Using PSA and DRE in asymptomatic men, which came for any reason to the physician's office or are hospitalised could be useful for early detection more organ confined prostatic carcinomas suitable for curative treatment of the disease.

Key words: Prostate cancer, case finding, early detection, screening

Úvod

Karcinóm prostaty predstavuje v súčasnosti závažný medicínsky, spoločenský i ekonomický problém. Incidencia karcinómu prostaty v západných krajinách je vysoká; v USA je okolo 130/100 000 mužov a vo Švédsku 56/100 000 mužov (17). V Slovenskej Republike bola v roku 1997 incidencia karcinómu prostaty 28/100 000 mužov (18). V roku 1994 zomrelo v USA na karcinóm prostaty približne 38 tisíc mužov a v krajinách Európskej únie asi 35 tisíc (3) a v roku 1996 zomrelo na Slovensku 522 mužov (18).

Ak sa karcinóm prostaty diagnostikuje na základe príznakov, väčšina pacientov má lokálne pokročilý alebo diseminovaný nádor nevhodný na kuratívnu liečbu (13). Vysvetlenie pre obmedzené úspechy včasnej diagnózy karcinómu prostaty možno vidieť v prirodzenej povahe nádoru, ktorý väčšinou vzniká na periférii prostaty a nevyvoláva príznaky z obštrukcie močových ciest (8). Preto včasná diagnostika formou skriningových metód a úspešná liečba včasného štádia ochorenia by mohla byť šancou na vyliečenie pacientov.

Keďže lokalizovaný karcinóm prostaty sa klinicky neprejaví, úsilie lekárov sa sústreďuje na včasnú diagnostiku ochorenia - skrining, resp. aktívne vyhľadávanie prípadov ochorenia. Je podstatné odlišiť tieto dva prístupy. Skrining predstavuje vyšetrenie asymptomatických mužov a smeruje k všeobecnej populácii a je celoplošne organizovaný (8). Vyhľadávanie prípadov ochorenia sa upriamuje na mužov, ktorí z nejakého dôvodu vyhľadajú ambulanciu lekára, alebo sú hospitalizovaní (5).

Skrining pre akýkoľvek karcinóm a takisto aktívne vyhľadávanie prípadov musí spĺňať dva základné princípy: a) cieľom musí byť zníženie mortality na dané ochorenie a b) sledovaná populácia nesmie byť poškodená fyzicky, ani psychicky (9). V USA v roku 1993 zaviedli do klinickej praxe skrining karcinómu prostaty (15) a v krajinách západnej Európy vyhľadávanie prípadov ochorenia (21). Oba postupy podstatne zvýšili incidencia karcinómu prostaty a počet diagnostikovaných pacientov s lokalizovaným ochorením.

V súčasnosti prebiehajú viaceré multicentrické randomizova-

né štúdie, ktoré by mali vyriešiť otázky súvisiace so skrínin-
gom prostatického karcinómu. Ich výsledky však budú známe
o niekoľko rokov.

Z pohľadu informácií, ktoré máme v súčasnosti k dispozícii,
je podľa nášho názoru racionálnejšie z medicínskeho, etické-
ho i ekonomického hľadiska diagnostikovať lokalizovaný kar-
cinóm u pacientov, ktorí z nejakého dôvodu vyhľadajú pomoc
lekára v ambulancii alebo sú hospitalizovaní. Takýto spôsob
včasnej diagnostiky sa nazýva aktívne vyhľadávanie prípadov
ochorenia. Muži, ktorí sa z nejakého dôvodu vyšetrujú alebo
liečia v zdravotníckom zariadení, skôr súhlasia s nevyhnutný-
mi vyšetrovacími postupmi. Takýto spôsob aktívneho vyhľa-
dávania ochorenia je aj ekonomicky výhodnejší ako klasický
skrínning asymptomatickej populácie.
Základné diagnostické nástroje pri aktívnom vyhľadávaní prí-
padov karcinómu prostaty sú digitálne rektálne vyšetrenie
(DRV) a určenie hladiny prostatického špecifického antigénu
(PSA). Pri ďalšej diagnostike sa využíva transrektálna ultra-
sonografia prostaty (TRUS), biopsia prostaty a jej histologic-
ké vyšetrenie.

Pacienti a metódy

Od začiatku marca 1997 do konca februára 2000 sme vyšetri-
li 865 pacientov, ktorí z nejakého dôvodu navštívili urologickú
ambulanciu, alebo boli hospitalizovaní na Urologickej klinike
prípadne na iných oddeleniach FNsP akad. L. Dérera pre
ochorenia, ktoré nesúviseli s prostatou.

Aktívne vyhľadávanie prípadov karcinómu prostaty sme robili
u mužov vo veku 50-70 rokov. Na vlastnú žiadosť pacientov
sme vyšetřili aj starších ako 70 rokov. Všetkých pacientov sme
vopred ústne informovali o dôvode vyšetřenia, o jeho mož-
ných rizikách a komplikáciách. Z celého súboru len traja paci-
enti so zvýšenými sérovými hladinami PSA odmietli TRUS,
ale súhlasili s biopsiou prostaty.

U všetkých mužov sme odobrali krv na vyšetřenie sérových
hladín PSA a urobili DRV prostaty. V prípade pozitívneho
nálezu PSA a/alebo DRV sme robili TRUS a biopsiu prostata-
ty. Postupovali sme nasledovne: Sérové hladiny PSA sme urči-
li pomocou rádioimunoanalýzy (RIA test firmy ADICO Pra-
ha). Pred odberom krvi na PSA sa nerobil žiadny diagnostický
ani terapeutický výkon, ktorý by mohol byť príčinou zvýše-
ných hladín PSA. Všetky vyšetřenia PSA robilo jedno praco-
visko. Za zvýšené sme považovali hladiny PSA vyššie ako 4,0
ng/ml. DRV sme robili u pacienta v predklone, pričom sa
opieral laktami o vyšetřovacie lekátko. Posudzovali sme
veľkosť prostaty, jej povrch, konzistenciu a ohraničenie. Za
patologický nález sme považovali prítomnosť uzla v prostate,
hrboľatý povrch prostaty, nepresné ohraničenie a tuhú konzis-
tenciu.

TRUS sme robili u všetkých pacientov so zvýšenou hladinou
PSA a/alebo pozitívnym nálezom pri DRV. Pri TRUS sme
použili rektálnu sondu s frekvenciou 7,5 MHz na ultrasono-
grafickom prístroji Ultramark 4. Pacienti pri vyšetření ležali v
polohe na ľavom boku s kolenami a stehnami pokrčenými sme-
rom k bruchu. Za patologické sme považovali hypoechogén-
ne a hyperechogénne ložiská v prostate, asymetriu žľazy ale-
bo jej neostre ohraničenie od okolia.

Biopsiu prostaty sme robili transrektálnym prístupom pomo-
cou strunovej biopstickovej pištole (Bard). Pacienti boli počas
biopsie v predklone opretí laktami o vyšetřovacie lekátko. Pri
biopsii pod USG kontrolou ležali na ľavom boku s kolenami a
stehnami pokrčenými smerom k bruchu.

U pacientov, ktorí mali hladiny PSA > 4,0 ng/ml a negatívny
nález pri DRV a TRUS sme robili randomizovanú sextantovú
biopsiu, pričom sme odoberali po tri vzorky z každého laloka
prostaty. Ak bolo DRV suspektné z malignity robili sme cie-
lenú biopsiu pod digitálnou kontrolou z ložiska s odberom 1-
4 vzoriek (v závislosti od veľkosti ložiska) a zároveň rando-
mizovanú biopsiu t.j. 6 vzoriek z periférie prostaty. Pri pozí-
tívnom ultrasonografickom náleze sme cieleňú biopsiu robili

pod USG kontrolou a navyše sme odobrali 6 vzoriek z perifé-
rie prostaty. V období výkonu pacienti užili profylakticky oflo-
xacín v dávke 3x200 mg. V prípade histologického potvrde-
nia adenokarcinómu prostaty, správa patológa obsahovala
okrem diagnózy nádoru aj stupeň diferenciácie nádorových
buniek podľa SZO a podľa Gleasona.

Pri jednotlivých vyšetřovacích metódach sme určovali ich sen-
zitivitu, špecifickosť a pozitívnu predpovednú hodnotu (PPV).

Výsledky

Priemerný vek všetkých 865 vyšetřených pacientov bol 61,5
roka, smerodajná odchýlka (SD) $\pm$ 6,1, medián 62 rokov, roz-
pätie 50-76 rokov.

Rozdelenie pacientov podľa miesta, odkiaľ prišli na vyšetře-
nie je uvedené v tab. 1. Nález pri DRV uvádza tab. 2. Senziti-
vita DRV bola 39,2 %, špecifickosť 98,3 % a pozitívna predpo-
vedná hodnota 44 %.

Výsledky hladín PSA uvádza tab. 3. 752 (88,1 %) pacientov
malo hladinu PSA < 4,0 ng/ml, 67 (7,7 %) vyšetřených malo
hladinu PSA v rozpätí 4,1-10,0 ng/ml a hladinu > 10,1 ng/ml
malo 36 (4,2 %) pacientov. Priemerná hladina PSA u pacien-
ta bola 19,3 ng/ml, SD $\pm$ 29,1, medián 10,3 ng/ml. Senzitivita
vyšetřenia PSA bola 92,9 %, špecifickosť 91 % a pozitívna pred-
povedná hodnota 25,2 %.

TRUS sme urobili u 100 (11,6 %) pacientov s pozitívnym PSA
a/alebo suspektným alebo pozitívnym DRV. Traja pacienti s
pozitívnou hladinou PSA odmietli vyšetřenie TRUS. Negá-
tívny nález pri TRUS malo 69 zo 100 vyšetřených pacientov,
u 5 (7,3 %) z nich sa pri biopsii zistil karcinóm prostaty. Pozí-
tívny nález pri TRUS malo 31 pacientov. Pri histologickom
vyšetření biopstickového materiálu sa karcinóm potvrdil u 12/31
(38,7 %) pacientov. Senzitivita TRUS bola 70,6 %, špecificko-
sť 77,1 % a pozitívna predpovedná hodnota 38,7 %.

Biopsie prostaty na základe pozitívnosti PSA a/alebo DRV sme
urobili u 103 z 865 (11,9 %) pacientov a karcinóm prostaty
sme zistili u 28/865 (3,2 %) pacientov.

Komplikácie po randomizovanej biopsii malo 6 (5,8 %) paci-
entov. Dvaja mali akútnu prostatitídu, stav sa po antibiotickej
liečbe upravil. Štyria pacienti mali makroskopickú hematuriu,

Tab. 1. Rozdelenie pacientov zaradených do aktívneho vyhľadávania
podľa miesta odkiaľ prišli na vyšetřenie.

Pacienti	Počet	%
Urologická ambulancia	351	40,6
Hospitalizovaní - Urologická klinika	202	23,4
Hospitalizovaní - Iné oddelenia	312	36
Spolu	865	100

Tab. 2. Nálezy pri digitálnom rektálnom vyšetření (DRV).

Nález pri DRV	Počet	%
Negatívny	840	97,1
Podозrenie na lokalizovaný karcinóm prostaty	16	1,9
Podозrenie na lokálne pokročilý karcinóm prostaty	9	1,0
Spolu	865	100

Tab. 3. Rozdelenie pacientov podľa sérových hladín prostatického špe-
cifického antigénu.

Hodnota	Počet	%
< 4,0 ng/ml	752	88,1
4,1-10,0 ng/ml	67	7,7
> 10,1 ng/ml	36	4,2

u troch hematúria spontánne do 24 h ustúpila, jedného pacienta sme pre závažnosť hematúrie hospitalizovali a dočasne mu zaviedli uretrálnu cievku. Hematúria ustúpila do 48 h. Priemerný vek pacientov s pozitívnym biotickým nálezom karcinómu prostaty bol 66,9 rokov, SD: $\pm 4,7$, medián: 67 rokov, rozpätie 57-76 rokov. Z celkového počtu 28 pacientov s diagnostikovaným karcinómom prostaty bolo 15 v lokalizovanom štádiu (53,6 %), v štádiu lokálne pokročilého ochorenia bolo 5 (17,8 %) pacientov a v štádiu metastáz 8 (28,6 %) pacientov. Zo súboru 15 pacientov s lokalizovaným karcinómom prostaty sa 11 (73,3 %) podrobilo radikálnej prostatektómii, dvaja (13,3 %) sa liečili rádioterapiou, dvaja (13,3 %) odmietli radikálnu liečbu a boli zaradení do prísneho dohľadu, z nich jeden (6,7 %) sa pre progresiu neskôr liečil kombinovanou androgénovou blokádou. Všetci 13 pacienti s lokálne pokročilým a diseminovaným karcinómom prostaty sa liečili hormonálnou manipuláciou.

Diskusia

Pri aktívnom vyhľadávaní karcinómu prostaty existuje viacero úskalí. Nie je možné určiť presnú deliacu čiaru medzi normálnou a zvýšenou hladinou PSA; v súčasnosti sa hranica posúva smerom dolu pod 4,0 ng/ml.

Neprítomnosť hypoechogénneho alebo hyperechogénneho ložiska pri TRUS nevylučuje prítomnosť karcinómu; až do 30 % nádorov býva izoechogénnych, splyvajúcich s okolitým tkanivom. Nádory menšie ako 5 mm v priemere sa spravidla sonograficky nezobrazia. Ultrasonografický vzhľad včasného karcinómu nie je špecifický, rôzne benígne ochorenia môžu napodobňovať sonografický obraz karcinómu. Preto použitie TRUS ako prvej voľby je nepraktické. TRUS je vhodné indikovať u pacienta so zvýšenými hladinami PSA a/alebo pri pozitívnom náleze DRV (5, 8).

Je viacero možností ako realizovať biopsiu prostaty. Nesporné treba odobrať niekoľko vzoriek z podozrivých ložisiek pod digitálnou alebo sonografickou kontrolou. Pri zvýšenej hladine PSA a negat DRV a TRUS, vyšší počet odobratých vzoriek pri randomizovanej biopsii dáva vyššiu šancu na záchyt karcinómu. Napriek tomu sú naše výsledky porovnateľné s výsledkami domácich i zahraničných autorov.

V prospektívnej epidemiologickej štúdii karcinómu prostaty v Slovenskej Republike v r. 1997 udávajú Horňák a spol. (8) výskyt lokalizovaného karcinómu prostaty u 21 % pacientov (z toho u 11,2 % incidentálny) a 64,8 % pacientov malo v čase diagnózy lokálne pokročilé alebo metastázujúce ochorenie. Z uvedeného vyplýva, že pomer lokalizovaného karcinómu oproti lokálne pokročilému a metastázujúcemu v porovnaní so západným svetom je u nás opačný.

Väčšina našich pacientov sa lieči paliatívnou liečbou a prognóza pokročilého štádia ochorenia je zlá. Na hormonálnu manipuláciu, ktorá predstavuje metódu voľby pokročilého karcinómu prostaty, odpovedá približne 80 % pacientov a objektivna odpoveď trvá približne 18-24 mesiacov pri metastázujúcom a 36 mesiacov pri lokálne pokročilom nádore (8). Podľa uvedenej epidemiologickej štúdie sa v r. 1997 v Slovenskej Republike z 347 sledovaných kuratívne liečilo len 24 (6,9 %) pacientov (8).

V ostatných rokoch sa viacerí autori v USA a západnej Európe zamerali na včasnú diagnostiku karcinómu prostaty s využitím PSA a DRV. Cooner a spol. (5) vyšetrili 1807 pacientov, pomocou DRV, PSA a následne robili TRUS. Pacienti navštívili urologickú ambulanciu pre príznaky dolných močových ciest alebo pre obavu z možného karcinómu prostaty. Karcinóm prostaty malo 263 (14,6 %) pacientov. Podstatne vyššiu

záchytnosť karcinómu prostaty v porovnaní s našimi výsledkami možno vysvetliť neobmedzenou hornou vekovou hranicou a tým, že väčšina pacientov bola symptomatická. Mettlin a spol. (16) bol hlavným koordinátorom multicentrickej štúdie zameranej na včasnú diagnostiku karcinómu prostaty pomocou DRV, PSA a TRUS. Do štúdie zaradili 2229 pacientov, záchytnosť karcinómu prostaty bola 2,4 %. Brawer a spol. (3) vyšetrili 1249 asymptomatických mužov vo veku 50-75 rokov pomocou PSA. V prípade pozitívneho nálezu autori urobili DRV, TRUS a biopsiu prostaty. Karcinóm prostaty diagnostikovali u 32 (2,6 %) pacientov. Mettlin a spol. (15) použili DRV a TRUS ako iniciálne testy pri skríningu 1899 pacientov vo veku 55-70 rokov. Karcinóm prostaty diagnostikovali pomocou biopsie u 73 (3,7 %) pacientov. Veľkú multicentrickú skríningovú štúdiu na 6630 pacientoch urobili Catalona a spol. (4). Pacientov vyšetrovali pomocou DRV a PSA. U 1710 pacientov indikovali biopsiu prostaty a karcinóm prostaty zachytili u 264 (4 %) pacientov.

Podobne ako v USA, skríning karcinómu prostaty prebiehal v ostatných rokoch aj v Európe. Gustafsson a spol. (7) vyšetrili 1782 mužov vo veku 55-70 rokov pomocou PSA, DRV a TRUS a karcinóm diagnostikovali u 65 mužov (3,6 %). Chadwick a spol. (10) publikoval výsledky skríningu 472 mužov vo veku 55-70 rokov pomocou PSA a DRV a karcinóm diagnostikovali u 7 (1,7 %) vyšetrených. Podobný skríning uskutočnili Kirby a spol. (12), keď karcinóm prostaty diagnostikovali u 12 z 562 (2,1 %) mužov. Bangma a spol. (1) vyšetrili 1726 mužov vo veku 55-76 rokov a karcinóm diagnostikovali u 67 (3,9 %).

Na Slovensku skríning karcinómu prostaty u mužov vo veku 50-70 rokov urobili Kliment a spol. (14). Karcinóm prostaty diagnostikovali u 3 % z 800 vyšetrených pacientov.

Naše výsledky 3,2 % záchytnosť karcinómu prostaty aktívnym vyhľadávaním sú porovnateľné s literárnymi údajmi, kde sa záchytnosť karcinómu pohybovala v rozpätí 1,7-4,0 %. Výnimku tvorí štúdia Coonera a spol. (5), ktorí vyšetrovali symptomatických mužov bez vekového obmedzenia.

Záver

Na základe uvedených údajov možno predpokladať, že so zvyšovaním priemernej dĺžky života bude mať výskyt karcinómu prostaty aj naďalej vzostupnú tendenciu. I keď je známa kuratívna metóda liečby, jej význam z hľadiska predĺženia života pacienta zostáva stále nejasný. Naďalej zostávajú nezodpovedané dve otázky známeho amerického urológa Whitmora: „Je potrebná liečba tam, kde je možná? Je liečba možná tam, kde je potrebná?“ (22).

Práce Klimenta a spol. (13, 14) poukazujú na nepriaznivý stav diagnostiky tohoto ochorenia v Slovenskej Republike. V r. 1997 sa urobilo len 38 radikálnych prostatektómií, v r. 1998 57, v r. 1999 50, čo je vzhľadom na počet novodiagnostikovaných prípadov málo. Vzhľadom na nízky počet radikálnych prostatektómií možno konštatovať, že v úspešnosti včasnej diagnostiky a kuratívnej liečby karcinómu prostaty zatiaľ zostáva za okolitým, hlavne západným svetom. Z tohoto dôvodu je nutné zvýšiť percento záchytnosti včasných štádií ochorenia širším zavedením skríningových metód do každodennej praxe.

Vyliečenie pacientov s karcinómom prostaty možno očakávať iba u tých s lokalizovaným ochorením, ktoré je väčšinou asymptomatické. Či skríning alebo aktívne vyhľadávanie prípadov ochorenia prinesie zníženie úmrtnosti na karcinóm prostaty ukážu v súčasnosti prebiehajúce randomizované štúdie, ktorých výsledok možno očakávať o niekoľko rokov (20, 21).

Literatúra

1. Bangma, C.H., Kranse, R., Blijenberg, B.G., Schroder, F. H.: The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part I: Results of a retrospective evaluation of 1726 men. *Urology*, 46, 1995, s. 773-778.
2. Boring, C. C., Squires, T. S., Montgomery, S.: *Cancer statistics 1993*. *Cancer J. Clin.*, 43, 1993, s. 7-26.
3. Brawer, M. K., Chetner, M. P., Beatie, J., Buchner, D. M., Vessella, R. L., Lange, P. H.: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J. Urol.*, 147, 1992, s. 841-845.
4. Catalona, W.J., Richie, J.P., Ahmann, F.R.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer. Result of multicenter clinical trial of 6630 men. *J. Urol.*, 5, 1994, s. 1283-1290.
5. Cooner, W. H., Molsey, B. R., Rutherford, C. L. Jr.: Prostate cancer detection in clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J. Urol.*, 143, 1990, s. 1146-54.
6. Fossa, S.D., Smith, P.: Treatment of relapsed disease – what is the choice? In: Peeling, W.B. (ed.): *Question and uncertainties about prostate cancer*. Blackwell Science Ltd., Oxford 1996, s. 270-282.
7. Gustafsson, O., Norming, U., Almgard, L.E., Fredriksson, A., Gustavsson, G., Harvig, B., Nyman, C.R.: *Diagnostic Methods in the Detection of Prostate Cancer: a Study of a randomly selected population of 2 400 men*. *J. Urol.*, 12, 1992, s. 1827-1831.
8. Horňák, M. a spol.: Prospektívna epidemiologická štúdia karcinómu prostaty na Slovensku v r. 1997. *Urológia*, 4, 1998, č. 1-2, s. 14-18.
9. Horňák, M.: Skrining karcinómu prostaty: čo vieme a čo potrebujeme vedieť. *Medicínsky monitor*, 4, 1998, č. 1, s. 12-16.
10. Chadwick, D.J., Kemple, T., Astle, J.P., et al.: Pilot study of screening for prostate cancer in general practice. *Lancet*, 338, 1991, s. 613-616.
11. Chodak, G. W., Thisted, R. A., Gerber, G. S., Johansson, J. E., Adolfsson, J., Jones, G. W., Chisholm, G. D., Moskovitz, B., Livne, P. M., Warner, J.: Results of conservative management of clinically localised prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 330, 1994, s. 242-248.
12. Kirby, R.S., Kirby, M.G., Bryan, J. et al.: Screening for prostate cancer – an evaluation of its acceptability in a general practice setting. *Br. J. Urol.*, 73, 1994, s. 1028-1034.
13. Kliment, J.: Súčasné možnosti hormonálnej liečby karcinómu prostaty. *Prakt. Lék.*, 71, 1991, s. 698-701.
14. Kliment, J., Eliáš, B., Lupták, J., Švihra, J., Beseda A., Karafová, N.: Skrining karcinómu prostaty pomocou DRV a PSA. Analýza 800 vyšetrených mužov. XI. Kongres Slovenskej Urologickej spoločnosti, Michalovce, 1996 (abstr.).
15. Mettlin, C., Jones, G. W., Murphy, G. P.: Trends in prostate cancer care in the United States 1974-1990: Observations from patient care evaluation studies of the American College of Surgeons Commission on Cancer. *Ca-Cancer J. Clin.*, 43, 1993, s. 83-91.
16. Mettlin, C., Murphy, G.P., Ray, P. et al.: American Cancer Society – National prostate cancer detection project. *Cancer*, 71, 1993, s. 891-898.
17. Parkin, D. M., Muir, C. S., Gao, Z. T., Ferlay, J., Powell, J.: *Cancer incidence in five continents*. IARC scientific publication. Lyon, 1992, s. 156-163.
18. Pleško, I.: Epidemiológia zhubných nádorov prostaty. In: Kliment, J., Horňák, M.: *Karcinóm prostaty*, Osveta, Martin 1998, s. 9-20.
19. Schröder, F. H., Boyle, P.: Screening for prostate cancer- necessity or nonsense? *Eur. J. Cancer*, 29A, 1993, s. 656-661.
20. Schröder, F. H.: Prostate cancer: to screen or not to screen? *Br. Med. J.* 306, 1993, s. 407-408.
21. Schröder, F. H.: Screening, early detection, and treatment of prostate cancer: An European view. *Urology*, 46, 1995, suppl. 3A, s. 62-70.
22. Whitmore, W. F. Jr.: Clinical management of prostate cancer. *Am. J. Clin. Oncol.*, 11, 1988, suppl. 2, s. 88-97.