

Hodnocení změn prostatického specifického antigenu v čase

MUDr. Kamil Belej, Ph.D., FEBU, MUDr. Ondřej Kaplan, MUDr. Oto Köhler, CSc.,
MUDr. Jiří Kočárek, Ph.D., MUDr. Pavel Drlík

Urologické oddělení ÚVN, Praha

Prostatický specifický antigen (PSA) patří k nejvýznamnějším prognostickým faktorům karcinomu prostaty. Jedním z parametrů odvozených z PSA je čas zdvojení prostatického specifického antigenu (PSADT, PSA doubling time). PSADT vychází ze stejných údajů jako rychlost PSA, odpovídá relativním změnám PSA v čase a je definován jako čas potřebný ke zdvojnásobení jeho hladiny. I když se PSADT používá k předpovědi výsledků u karcinomu prostaty, je potřeba, aby lékaři znali metodiku jeho výpočtu. Jelikož je hodnocení PSADT založeno na předpokladu exponenciálního charakteru růstu nádoru, je potřeba u každého výpočtu provést logaritmickou analýzu údajů. V článku jsou uvedeny příklady použití počítačové aplikace pro zobrazení a výpočet kinetiky PSA spolu s metodikou získávání údajů.

Klíčová slova: karcinom prostaty, PSA, PSADT, výpočet.

Evaluation of prostate specific antigen changes in time

Prostate specific antigen (PSA) belongs to the most important prognostic factors in prostate cancer. One of the parameters derived from PSA is prostate specific antigen doubling time (PSADT). PSADT is coming from the same data as PSA velocity and represents the relative rate of PSA change over time and is defined as the time needed for the PSA value to double. Although PSADT is used to predict outcomes in prostate cancer, clinicians must know the method of its calculation. PSADT calculation requires logarithmic analysis of data because it takes into account the exponential nature of neoplastic growth. Examples of computer based tool for displaying and calculation PSA kinetics is presented in conjunction with method of data acquisition.

Key words: prostate cancer, PSA, PSADT, calculation.

Urol. praxi, 2011; 12(4): 208–212

Úvod

Karcinom prostaty je stále významnou příčinou úmrtí v mužské populaci. Přestože bylo dosaženo pokroku v jeho léčbě, výzkum a vývoj diagnostických a prediktivních parametrů zatím zaostává. Jakákoliv snaha o zpřesnění těchto metod je tedy vítána. Současně používané prognostické nástroje a nomogramy s běžně dostupnými údaji (Gleasonovo skóre (GS), klinická T klasifikace, prostatický specifický antigen (PSA) apod.) nabízejí jen omezenou informaci a ne vždy umožňují přesnější stratifikaci nemocných. Z tohoto hlediska je důležité hledat ukazatele, které nejenom karcinom prostaty odhalí, ale současně i odliší indolentní onemocnění od klinicky významného poškození, případně korelují s klinickým průběhem onemocnění. Umožňují tak přesnější stanovení rizika progresu a výběr léčby.

Význam kinetiky PSA

Prostatický specifický antigen je jedním z nejvýznamnějších ukazatelů pro diagnostiku, stanovení prognózy a sledování léčby karcinomu prostaty. Hlavním nedostatkem jednotlivých hodnot PSA je neschopnost poskytnout dostatečně přesné a použitelné údaje. V posledních

letech se objevuje snaha o hodnocení několika měření PSA v časovém odstupu, což poskytuje mnohem dynamičtější obrázek o aktivitě nádoru. Faktorů ovlivňujících jednotlivé hladiny PSA je mnoho. Kromě nutnosti standardizovat odběr v souvislosti se sexuální aktivitou a jinými vnějšími vlivy je důležité počítat s biologickou variabilitou, rozdíly v kalibraci laboratoří, odlišnostmi jednotlivých způsobů laboratorních analýz a nepřesností stanovení antigenu při velmi nízkých hladinách.

Při hodnocení rychlosti změn hodnot PSA za určitou časovou periodu se obvykle používají dva parametry. Je to rychlost PSA (PSAV, PSA velocity), která se obvykle uvádí v ng/ml × rok (6). Druhou možností je čas, za který se při stávajícím trendu zdvojnásobí vstupní hodnota. Nazývá se čas zdvojení PSA (PSADT, PSA doubling time) a uvádí se v časových jednotkách (dny, týdny, měsíce nebo roky). Koncept PSADT vznikl z pozorování, že dočasné trendy PSA u neléčených nemocných mají exponenciální charakter, což předpokládá, že karcinom prostaty má typický pomalý logaritmicky lineární způsob růstu (15). Při použití regresní analýzy k výpočtu PSADT u karcinomu prostaty recidivujících po zevní radioterapii bylo zjištěno, že PSADT je

konstanta, která lineárně koreluje s intervalem do klinické recidivy po biochemickém selhání. Křivka této korelace se rovná hodnotě PSADT potřebné ke klinické manifestaci po recidivě PSA a tak jej lze použít jako proměnnou pro zařazení pacientů do skupin podle agresivity nádoru (3). Toto pozorování bylo následně ověřeno v dalších studiích hodnotících roli PSADT.

Velkou výhodou PSADT je nezávislost na základní hladině PSA a lze jej tak použít ke srovnávání pacientů, a to včetně hodnocení výsledků různých způsobů radikální léčby. Bylo totiž zjištěno, že v případech biochemické recidivy po radikální prostatektomii nebo radioterapii lze zjistit srovnatelné hodnoty nezávisle na použité modalitě (9). Použití PSADT tak může ve srovnání s jednotlivými nebo odvozenými absolutními hodnotami PSA (volné PSA, denzita PSA, PSAV) mnohem přesněji přiblížit průběh onemocnění. Například Pruthi, a kol. prokázali, že krátký PSADT po radikální prostatektomii koreloval s agresivitou patologického nálezu včetně lokálně pokročilého nádoru, nízké diferenciace a poškození mízních uzlin (12). Vzhledem k tomu, že PSADT odráží biologické chování nádoru, byl zařazen mezi parametry použitelné při aktivním sledování (8).

Obrázek 1. Příklad zadávání údajů pro modelování kinetiky PSA. Pacient je zadán pod unikátním číslem. Kromě zadávání data odběru a jednotlivých hodnot celkového a volného PSA lze zadat i poznámku o stavu onemocnění nebo prováděné léčbě (2)

Analýza

Číslo pacienta: 43

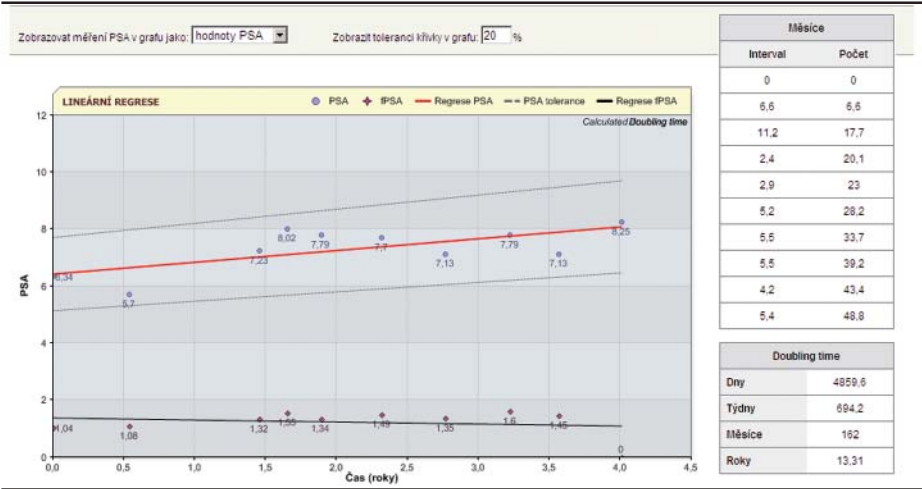
výsledky jiného pacienta

vyhledat pacienta

Zadal:

Datum	PSA (ng/ml)	fPSA (ng/ml)	fPSA (%)	Stav onemocnění	Poznámka
☒ 5.4.2004	6.34	1.04	16.404		
☒ 2004	5.7	1.08	18.947		
☒ 2005	7.23	1.32	18.257		
☒ 2005	8.02	1.55	19.327		
☒ 2006	7.79	1.34	17.202		
☒ 2006	7.7	1.49	19.351		
☒ 2007	7.13	1.35	18.934		
☒ 2007	7.79	1.6	20.539		
☒ 2007	7.13	1.45	20.337		
☒ 8.4.2008	8.25				

Obrázek 2. Hodnoty PSA a fPSA uvedené na obrázku 1 s vypočtenými intervaly a regresní analýzou jejich kinetiky. PSADT 13,3 roku



Čas zdvojení PSA se stanovuje ze stejných údajů jako rychlost změny PSA (PSAV, PSA velocity), která měří absolutní míru změny hodnoty antigenu v čase. Na druhou stranu poskytují PSADT obraz relativní změny PSA v čase a je definován jako doba potřebná na zdvojnásobení hodnoty PSA. Oproti PSAV, která je závislá na objemu prostaty nebo nádoru, PSADT zohledňuje exponenciální charakter růstu karcinomu prostaty a vyžaduje logaritmickou analýzu. Nevýhodou pro klinickou praxi je potřeba použití sofistikovaných nástrojů na jeho výpočet. K výpočtu je nejvhodnější databázová aplikace, do které je možné přidávat postupně získané hodnoty PSA s datem odběru spolu s případným popisem klinické situace (biopsie, operace, záření/ukončení ozařování nebo systémové léčby). To vše vytváří časovou osu a přináší možnost

posoudit vývoj onemocnění. Pokud je výsledků více, pomáhá kromě tabulkového i grafické zobrazení jednotlivých hodnot. Výhodou je zároveň možnost jejich výběru podle potřeby v závislosti na fázi onemocnění nebo faktorech ovlivňujících výsledky (obrázek 1).

Metodika hodnocení PSADT

PSADT je považován za důležitý prognostický faktor v celém průběhu karcinomu prostaty – shoda v přesném postupu jeho výpočtu však neexistuje. Pro vzájemné srovnávání výsledků mezi studiemi byla stanovena určitá pravidla. Zahrnují definici konkrétní klinické situace, definici progresu, hodnoceného časového období použitého k výpočtu, absolutní prahové hodnoty nárůstu hladiny PSA a maximální intervaly odběrů. Stručně lze pravidla shrnout do popisu

metodiky výpočtu, časového intervalu, pravidel odběrů, hodnocení ostatních ukazatelů (klasifikace T, GS apod.) a pravidla analýzy údajů. Nesprávné použití nebo naopak ignorování jakéhokoliv z uvedených parametrů může vést k velké variabilitě vypočtených PSADT.

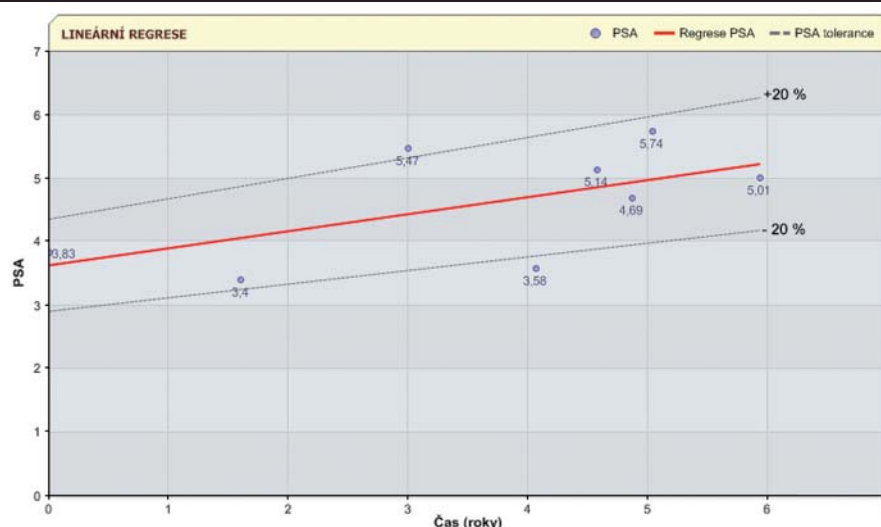
V roce 2006 se vědci aktivně zapojení do výzkumu karcinomu prostaty setkali v National Cancer Institute a vytvořili doporučené postupy pro jednotné zavádění PSADT (1). Tyto doporučené postupy byly vytvořeny z přehledu literatury, sledování nemocných a technologie dostupných analýz PSA. Většina použitých údajů se týkala období recidivy po primární lokální léčbě. V doporučení se uvádí, že všechny hodnoty PSA musí být vyšetřeny stejnou metodou (nejlépe ve stejné laboratoři) a hladiny by se měly zaznamenávat na dvě desetinná místa. I když je to nepraktické, měly by se odběry provádět ve stejnou denní dobu, což zabrání nepřesnostem plynoucím z cirkadiánního kolísání hladiny PSA (10). V doporučených postupech je dále zdůrazněno, že primární radikální léčba bude mít vliv na absolutní nejnižší dosaženou hodnotu (nadir) PSA zjištěnou po léčbě. U nemocných bez chirurgické léčby s intaktní tkání prostaty, zejména po brachyterapii, může jednotlivá měření PSA ovlivnit několik faktorů včetně fyzické či sexuální aktivity, zánětu nebo instrumentace. Léčba ovlivňující PSA nebo karcinom prostaty (např. inhibitory 5-alfa reduktázy) by se neměla měnit v období, za které je PSA hodnoceno. Navíc by se v průběhu hodnocení PSA neměla měnit koncentrace testosteronu v séru (ideálně o ≤ 10%) a PSADT by se neměl počítat z hodnot získaných při změnách hladin testosteronu po hormonální léčbě. U nemocných s hormonální léčbou bez dostupných předchozích koncentrací testosteronu je potřeba jako náhradu uvést průběh (trvání, použité prostředky) kontinuální léčby a kastročních hodnot testosteronu získaných kdykoliv v průběhu léčby.

Kromě uvedených doporučení bylo v některých studiích stanoveno několik dalších pravidel, která by měla minimalizovat systematickou chybu laboratorního postupu. Jak již bylo uvedeno, základním pravidlem je vyšetření všech vzorků ve stejné laboratoři stejným způsobem. Toto pravidlo nebývá obvykle uvedeno v metodice studií a lze je jen velmi obtížně dodržet při hodnocení retrospektivních údajů. Nicméně je vhodné u konkrétního pacienta trvat na vyšetření podle těchto pravidel, aby bylo možno posoudit jeho stav a prognózu. Druhým pravidlem je dostatečná míra vzestupu hodnot v čase. I při vyšetření pomocí stejné analýzy nastává 10–15%

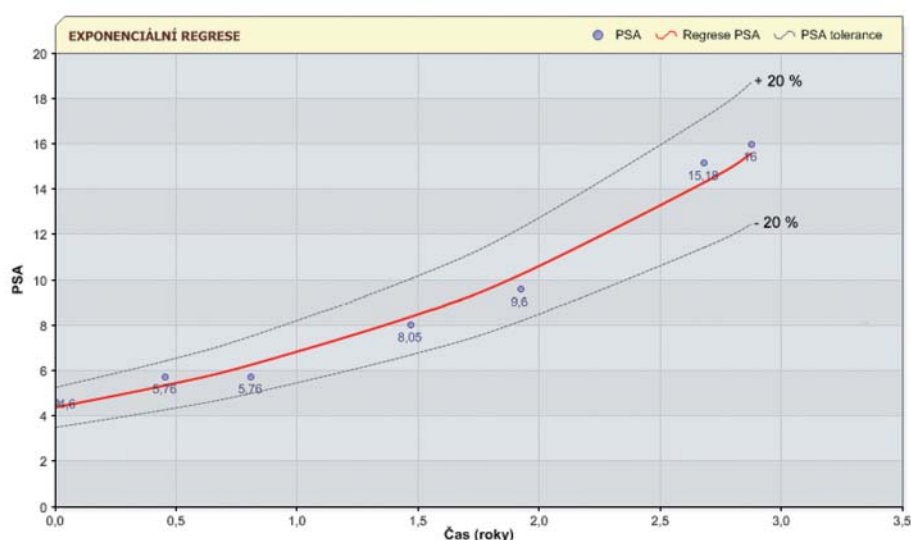
kolísání, což přináší nebezpečí nesprávné interpretace v případě, že se vzestup hodnot pohybuje pod touto hranicí (11). Toto riziko nastává při použití velmi nízkých hladin PSA nebo výpočtu ze dvou hodnot. V případě hodnot, které se od sebe liší jen málo, je potřeba provést další odběr a potvrdit tak jednak stoupající trend, ale i ověřit procentuální rozdíly. Je jasné, že tento přístup je kompromisem mezi kompenzací nedostatků analýzy a časnou diagnózou zvýšení hladiny PSA. Posledním pravidlem souvisejícím s předchozími údaji je stanovení intervalů mezi odběry. Časté odběry v krátkých intervalech mohou vést k chybnému hodnocení. Odpovídající intervaly a dostatečné odstupy jednotlivých měření eliminují zesílení způsobené analytickou chybou. Krátký čas zdvojení zůstává nezměněn, pokud se jedná o zvýšení způsobené nádorem, zatímco při potvrzení analytické chyby se často významně prodlouží nebo následná naměřená hodnota je dokonce nižší než předchozí.

Při definici vypočtených hodnot je potřeba dále přesně popsat kritéria pro první a poslední odběr. Tento fakt není tak důležitý u rychle rostoucích nádorů, kde sérovou hladinu PSA z větší části ovlivňuje zhoubný nádor. Mnohem obtížnější je to u pomalu rostoucích nádorů, při nízkých hladinách PSA nebo v případě přítomnosti nenádorové tkáně prostaty. V prvním případě mohou fyziologické výkyvy PSA nebo jiné vlivy (zánět, manipulace) zamaskovat progresi a kinetika odpovídá lineárnímu růstu. V přítomnosti nenádorové tkáně je nutno počítat se sumací hladin PSA vytvořených normálními buňkami a tkání benigního zvětšení prostaty. To může být problém zejména u prostat s větším objemem, kdy bude mnohem déle trvat, než se v celkové hladině projeví exponenciální růst způsobený karcinomem. Tato situace může analogicky nastat zejména při použití PSADT v primární diagnostice nebo v rámci aktivního sledování, kde se předpokládá malý objem nádorové tkáně. Při několikaletém sledování se tak může akcelerace způsobená objevením se nebo zvětšováním nádoru projevit pozdě. Nejčastějším řešením tohoto problému je použití několika posledních získaných hodnot, obvykle za posledních 12–18 měsíců (13). Z uvedených důvodů je PSADT nejpřesnější ke stanovení prognózy po radikální prostatektomii, kde se objem nenádorové tkáně sníží na minimum nebo zcela odstraní, a předpokládá se, že hladinu PSA tvoří jen nádorová tkáň. Je potřeba připomenout, že při velmi nízkých hodnotách PSA po radikální prostatektomii, uváděných často v setinách nebo tisícinách, a běžném kolísání hladin je jen

Obrázek 3. Vývoj hodnot PSA u nemocného zařazeného do aktivního sledování. Některé hodnoty jsou mimo 20% variabilitu stanovenou regresní křivkou. PSADT 19,3 roku



Obrázek 4. Hodnoty PSA u nemocného s karcinomem prostaty, kde se projevil exponenciální charakter růstu. PSADT 1,2 roku

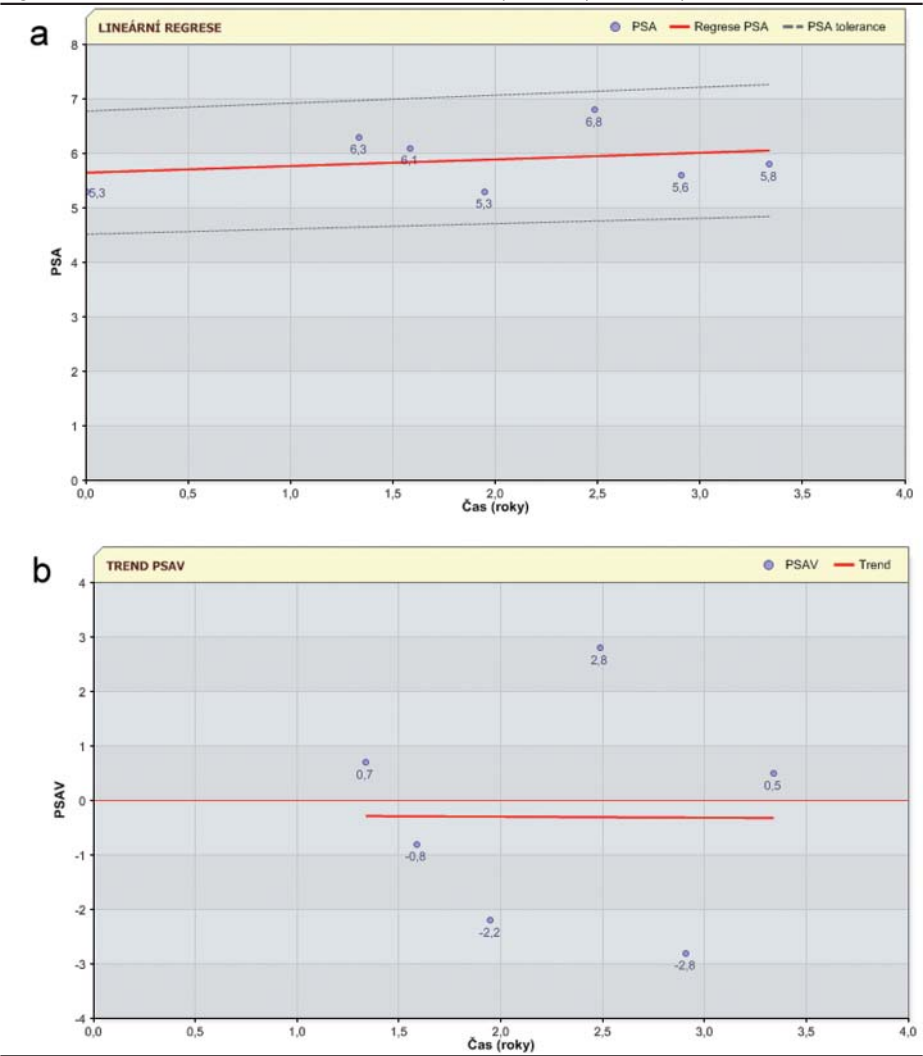


velmi obtížné stanovit exponenciální růst a jeho začátek. Definice biochemické recidivy se neuvádí v desetinách (0,2–0,4 ng/ml) nejenom proto, že by se nižší hladiny nedaly zjistit, ale kvůli přesnějšímu hodnocení kinetiky PSA nezátížených významnou laboratorní chybou (5). Z logiky věci pak vyplývá, že pokud je cílem odlišit nemocné s PSADT kratším nebo delším než určité období, je nutno provést odběry několikrát v průběhu uvedeného období. To znamená, že pokud je hranice například 12 měsíců, nemá význam provádět odběry v odstupu delším než 4–6 měsíců, jelikož bychom získali jenom dvě nebo tři hodnoty. Zároveň je v tomto případě potřeba dodržovat určitou pravidelnost odběrů a neprovádět odběry během krátké doby po týdnech s následným několikaměsíčním odstupem. Proto se při hodnocení před nebo po lokální léčbě doporučují odstupy mezi vyšetřeními v délce 2–3 měsíců a pro sledování hormonálně rezis-

tentního karcinomu prostaty 3–4 týdny. Tyto hodnoty vycházejí z praktické zkušenosti získané ve studiích a v žádném případě nejsou striktní. Na druhou stranu je jakýkoliv vzestup PSA v kratší době nutno posuzovat obezřetně.

Kromě uvedených skutečností je potřeba vycházet i z běžné praxe, kde není vždy možné dodržet pravidelné intervaly sledování. Pravidelnost je možné zajistit ve studiích, kde jsou nemocní zařazeni do pravidelného sledování a odběr PSA je součástí celkového hodnocení. V klinické praxi se lze naopak často setkat s odběry v různých časových odstupech. Kouzlo PSADT je i v tom, že eliminuje tento nepříznivý fakt tím, že jeho výpočet vychází z regresní analýzy, která počítá s určitými výkyvy posuzovaných hodnot a zároveň není závislá na přesných intervalech odběrů (obrázek 2). Samozřejmě to platí v případě, že je k dispozici dostatek odběrů v určitých odstupech. Právě při opakovaných odběrech

Obrázek 5. Vývoj hodnot PSA u nemocného s opakovanou negativní biopsií. Zobrazena lineární regrese absolutních hodnot PSA (a) a trend PSAV mezi jednotlivými odběry (b). PSADT 35 let



za uvedených podmínek může PSADT přinést velmi důležitou informaci o dalším postupu – rebiopsii, zahájení, ukončení či změně léčby.

Výpočet PSADT

Dobu potřebnou do zdvojení výchozí hodnoty PSA při trendu stanoveném spojnicí dalších hladin PSA lze vypočítat různým způsobem. Nejjednodušší je použít rozdíl mezi dvěma hodnotami PSA a časovým intervalem mezi oběma odběry. PSADT se uvádí v jednotkách času (týdny, měsíce, roky) a při použití dvou hodnot se vypočítá podle vzorce:

■ $PSADT = (PSA_1 \times \text{časový interval}) / (PSA_2 - PSA_1)$,
kdy PSA_1 je první a PSA_2 druhá hladina antigenu.

Tento vzorec je jednoduchý a předpokládá pomalý exponenciální růst nádoru a malý rozdíl mezi výsledkem získaným pouhým proložením obou bodů přímkou a exponenciální regresí. Lze jej tudíž použít k hrubému posouzení kinetiky při rozhodování o rebiopsii nebo při aktivním

sledování. Při použití pouze dvou hodnot může díky biologické variabilitě a kolísání hodnot v rámci analýzy dojít k nepřesnému výsledku a podhodnocení či nadhodnocení trendu nebo výpočtu negativních hodnot. Jak již bylo uvedeno, výpočet je nejpřesnější po odstranění prostaty radikální prostatektomií. Za jiných okolností je při hodnocení nutno brát v úvahu i další možné faktory ovlivňující konkrétní odběr a získanou hodnotu. Musí se počítat s určitou hladinou PSA vytvořenou normální tkání prostaty a tkání benigní hyperplazie, u níž se předpokládá stabilní nebo pomalý lineární nárůst PSA související se zvětšováním objemu žlázy. K tomu se přidává možný vliv často přítomného asymptomatického zánětu či jiných manipulací, které mohou způsobovat výkyvy mimo obvyklé předpokládané meze (obrázek 3). V případě přítomnosti karcinomu se v tomto terénu do celkové hodnoty promítá i exponenciální růst hladiny způsobený nekontrolovaným dělením buněk nádoru a výsledná hladina vzniká v závislosti na poměru uvedených součástí.

Nedostatek uvedeného výpočtu poněkud eliminuje takzvaná metoda dvou bodů (4). Ta využívá předpoklad, že sklon logaritmicky přepočtené křivky je po celou dobu exponenciálního růstu konstantní. PSADT se poté vypočítá podle vzorce odvozeného z výše uvedeného výpočtu a používá přirozený logaritmus (ln):

■ $PSADT = (\ln 2 \times \text{časový interval} / \ln [PSA_2] - \ln [PSA_1])$,
kdy PSA_1 je první a PSA_2 druhá hladina antigenu.

Při dostupnosti potřebného počtu věrohodných odběrů v dostatečných intervalech se výpočet PSADT řídí předpokladem, že nárůst sérové hladiny PSA má exponenciální charakter (14). Tento postup se nazývá metoda logaritmické křivky a používá se při výpočtu PSADT z několika hodnot PSA. Ve výpočtu se používá regrese, která mnohem přesněji odráží skutečnou situaci (obr. 4). Vzestup hladin PSA lze vyjádřit exponenciální rovnicí pro kinetiku prvního řádu ($PSA_t = \text{vstupní PSA} \times e^{mt}$). Proměnná t označuje čas (dobu hodnocení), e je Ludolfovo číslo a rychlost růstu nádoru je vyjádřena proměnnou m , která odpovídá PSADT. Uvedenou proměnnou lze vypočítat z přirozeného logaritmu (ln) každého měření PSA v určitém čase a měřením sklonu přímky lineární regrese proloženou získanými hodnotami ($\ln [PSA_t] = \ln [PSA_1] + mt$). PSADT se poté vypočítá z podílu $\ln 2$ a proměnné m . Modely používající složitější metody, jako je kubická interpolace a kvadratické funkce, nebo korigující podíl benigního zvětšení prostaty na celkové hladině PSA analogicky k hodnocení hustoty PSA (PSAD, PSA denzity), nenašly většího uplatnění díky své komplikovanosti.

Navzdory tomu, že existují jen dvě základní metody výpočtu PSADT, není jednoduché tento parametr v konkrétním případě vypočítat. I když jsou k dispozici jen dvě hodnoty, je problém určit časový interval mezi odběry, protože na výsledcích jsou uvedena data odběrů. Přepočítat je na časové jednotky (dny, týdny, měsíce nebo roky) vyžaduje použití počítače. Po získání informace o časovém odstupu je potřeba vypočítat rozdíl přirozeného logaritmu obou hodnot PSA. Při použití více hodnot je to případ pro specializovanou počítačovou aplikaci.

Další možnosti
hodnocení kinetiky PSA

Jednou z cest, jak odhalit změnu lineárního růstu na exponenciální, je hodnocení trendů. Zatím nepříliš využívanou možností je posouzení trendu změn PSA v čase v podobě PSA velocity, vypočtené ne pro celou dobu sledo-

vání, ale pro časové intervaly mezi jednotlivými odběry. Princip spočívá v tom, že pokud rostou hodnoty lineárně, stoupá hladina PSA konstantně a rychlost změny PSA přepočtená na jednotku času (PSAV) bude stejná. Při exponenciálním růstu bude rychlost narůstat, a tím bude každá další hodnota rychlosti PSA vyšší. Pokud se hodnoty proloží regresní křivkou, lze již na první pohled poznat, zda se rychlost mění či nikoliv (obrázek 5). Další analýza sklonu takového regresní křivky může mít do budoucna význam pro stanovení vývoje ostatních klinických ukazatelů. Zajímavou možností je matematické modelování chování PSA při biochemickém selhání po radikální prostatektomii, kdy bylo prokázáno, že nelze použít jeden univerzální model (7). Další cestou je určitě i posouzení kinetiky PSA těsně po operaci, kdy přichází v úvahu výpočet poločasu poklesu PSA a další parametry (16). Jejich význam ukáže hodnocení výsledků většího počtu nemocných v delším časovém období. Objevování stále nových parametrů nás naplňuje nadějí, že v budoucnu budeme moci mnohem přesněji předpovědět vývoj karcinomu prostaty a lépe stanovit potřebné kroky.

Poděkování

Sběr informací o PSADT a vytvoření databázové aplikace podpořila Nadace Tomáše Bati a společnost AstraZeneca Czech Republic s. r. o.

Literatura

1. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008; 179(6): 2181–2185.
2. Belej K, Kaplan O, Köhler O, Kočárek J, Drlik P. Možnosti modelování kinetiky prostatického specifického antigenu (abstrakt). *Onkologie* 2009; 3(Suppl B): 21–22.
3. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(18): 1376–1383.
4. Daskivich TJ, Regan MM, Oh WK. Prostate specific antigen doubling time calculation: not as easy as 1, 2, 4. *J Urol* 2006; 176(5): 1927–1937.
5. Freedland SJ, Moul JW. Prostate specific antigen recurrence after definitive therapy. *J Urol* 2007; 177(6): 1985–1991.
6. Hrabec M, Študent V, Grepl M, et al. PSA velocita a její význam pro včasnou diagnostiku ca prostaty. *Urol praxi* 2008; 9(6): 309–312.
7. Jarolím L, Veselý Š, Antoch J, et al. Predikce charakteru elevace PSA při biochemické recidivě po radikální prostatektomii pomocí matematického modelu (abstrakt). *Vybrané otázky onkologie XIII. Galén* 2009: 111–112.
8. Klotz LH. Active surveillance for good risk prostate cancer: rationale, method, and results. *Can J Urol* 2005; 12(Suppl 2): 21–24.
9. Leibman BD, Dilliogluligil O, Scardino PT, et al. Prostate specific antigen doubling times are similar in patients with recurrence after radical prostatectomy or radiotherapy: a novel analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2267–2271.
10. Mermall H, Sothorn RB, Kanabrocki EL, et al. Temporal (circadian) and functional relationship between prostate-specific antigen and testosterone in healthy men. *Urology* 1995; 46: 45–53.
11. Ornstein DK, Smith DS, Rao GS, et al. Biological variation of total, free and percent free serum prostate specific antigen levels in screening volunteers. *J Urol* 1997; 157(6): 2179–2182.

12. Pruthi RS, Johnstone I, Tu IP, Stamey TA. Prostate-specific antigen doubling times in patients who have failed radical prostatectomy: correlation with histologic characteristics of the primary cancer. *Urology* 1997; 49: 737–742.
13. Ramírez ML, Nelson EC, Devere White RW, Lara PN Jr, Evans CP. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008; 54(2): 291–300.
14. Scher HI, Eisenberger M, D'Amico AV, et al. Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of a rising prostate-specific antigen: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 2004; 22(3): 537–556.
15. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993; 71(6): 2031–2040.
16. Veselý Š, Jarolím L, Babjuk M, Kaliská V, Schmidt M. Poměr PSA NADIR a času do PSA NADIR stanoveného ultrasenzitivním testem jako významný prediktor selhání radikální prostatektomie (abstrakt). *Čes Urol* 2010; 14(4): 247.

Článek přijat redakcí: 8. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 23. 5. 2011

MUDr. Kamil Belej, Ph.D.

*Urologické oddělení ÚVN
U Vojenské nemocnice 1200,
169 02 Praha 6-Střešovice
belejkam@uvn.cz*

