

## 限局性前立腺癌における根治的前立腺全摘除術前及び術後 PSA 倍加時間の臨床的意義の検討

竹内 尚史      大堀 理      青柳 貞一郎  
橋 政昭

東京医科大学泌尿器科学講座

**【要旨】** 目的：限局性前立腺癌における根治的前立腺全摘除術前及び術後 PSA 倍加時間の臨床的意義を検討した。

対象と方法：2001年1月より2007年4月までに東京医科大学病院で限局性前立腺癌に対し根治的前立腺全摘除術を施行した術前内分泌療法を受けていない臨床病期 T1c-3aN0M0 の312例を対象とした。

結果：312例のうち146例で術前 PSA 倍加時間が計算可能であった。術前 PSA 倍加時間が24か月以上の16例のうち13例(81%)で被膜内限局癌であり24か月未満の130例中の71例(54.6%)と比べ有意に多かった( $p=0.04$ )。術後5年時の PSA 非再発率は術前 PSA 倍加時間が24か月以上の群で $93\pm 12\%$ で24か月未満の群の $48\pm 18\%$ と比較し有意に高かった( $p=0.028$ )。術後 PSA 再発を認めた96名のうち術後の PSA 倍加時間は34例で測定可能であった。術後 PSA 倍加時間が18か月以上の6例全て被膜内限局癌であったのに対し、18か月未満の28症例中、8例(29%)のみが被膜内限局癌であった( $p=0.001$ )。結果として術後 PSA 倍加時間が短い症例に対し救援療法を施行する傾向にあったが術後 PSA 倍加時間が長い例では骨転移などの臨床的再発を認めないまま平均53.4か月経過観察されていた。

結論：治療前の PSA 倍加時間が24か月以上のように長い場合は被膜内限局癌が多く、また術後の PSA 非再発率も高く、治療方針決定の際の一助となると考えられた。術後 PSA 再発例では被膜内限局癌であれば術後 PSA 倍加時間を確認しながら経過観察ができる可能性があると考えられた。

### はじめに

前立腺癌特異抗原 (PSA) は前立腺癌の早期診断・病期診断・治療後の評価などで有用であり泌尿器科医にとって必須の血清マーカーである。一方で PSA 値は前立腺肥大症の影響も受けやすく、PSA グレイゾーンである 4-10 ng/ml では診断効率は約 30% 前後で必ずしも特異度は高くない。また、病期診断においても被膜内限局癌、被膜外浸潤、精嚢浸潤、

リンパ節転移と病期が進行すると PSA 値は上昇傾向を示すが、それぞれの病期で PSA 値の幅が広く各病期間の区別を付ける良いカットオフ値は存在しない。そこで多くの研究者が PSA 値の動態に着目し PSA velocity<sup>1,3)</sup> や PSA 倍加時間<sup>4)</sup> により診断効率の改善を試みてきた。

過去の報告の多くが手術前の PSA 倍加時間と病理病期や予後との関連を報告する一方で関連を指摘できなかった報告も散見する<sup>2,6)</sup>。また、概念とし

平成 22 年 12 月 13 日受付、平成 22 年 12 月 28 日受理

キーワード：前立腺癌、根治的前立腺全摘除術、PSA 倍加時間

(別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学泌尿器科 大堀 理)

TEL : 03-3342-6111 FAX : 03-3344-4813

ては比較的単純で理解しやすいが、現実の臨床では癌診断の後に治療に至るまで3か月以上をかけPSA倍加時間を測定する意義を見出すには至っていない。そこで本研究では当院における根治的前立腺全摘除術症例において術前・術後のPSA倍加時間を計り得た症例を後ろ向きに検討し、全摘標本の病理学的特徴や術後のPSA再発との関連を調査することでPSA倍加時間の臨床における意義を検討した。

### 対象と方法

2001年1月より2007年4月までに東京医科大学病院にて限局性前立腺癌に対して根治的前立腺全摘術を施行した術前に内分泌療法を受けていない病期T1c-3aN0M0の312例を対象とした。このうち、術前PSAの測定間隔が3か月以上で2回以上測定が実施できPSA倍加時間計算可能であった146例を術前PSA倍加時間の分析対象とし、PSA倍加時間と年齢、臨床病期、生検Gleason score、術前リスク群分け、手術直前のPSA値などの術前因子、さらに術後の病理病期、全摘標本のGleason scoreやPSA再発率との関連を分析した。また312例中、術後PSA再発（術後PSA値が0.1 ng/ml以上の上昇が2回連続）を認められたのは96名であった。このうち、即座に内分泌療法や放射線療法を受けずに経過観察され、術後PSA倍加時間が測定できたのは34例で、これらを術後PSA倍加時間の分析対象とし、病理病期、Gleason score、術後の追加治療法との関連を分析した。

PSA倍加時間は以下の計算方法によって算出した。

$$\text{PSA倍加時間} = \log 2 \times \text{時間} / \text{the slope} : \text{Ln}2/rv, \\ rv = d/dt \{ \ln[\text{PSA}(t)] \}^{7)}$$

評価に際しPSA倍加時間の値から0あるいは0以下（PSAが上昇しなかった群；Stable群とする）、0～6か月、6.1～12か月、12.1～18か月、18.1～24か月と24か月以上の6群に分類した。

臨床T分類は直腸診から2002年のTNM分類システムに従い分類した。全摘標本検体の病理学的所見は公式の病理報告書より得られた。術後経過観察は通常、術後1年目は2か月ごと、2-3年目は3か月ごと、4年目は4～5か月ごと、5年目以降は6か月ごとにPSA測定を実施した。

統計学的解析：臨床・病理学的因子とPSA倍加時間との関連はKruskal-Wallis検定、 $\chi^2$ 検定、

Mann-Whitney U検定を使用し検定した。Kaplan-Meier法により術後PSA非再発率を計算し、有意差検定はLog-rank testで行った。 $p$ 値は0.05以下を有意差ありとした。

## 結 果

### 術前PSA倍加時間

術前PSA倍加時間が測定可能だった146例の臨床的および病理学的特徴とのPSA倍加時間との関連をTable 1に示した。手術時の年齢の中央値は67.1歳（50-80）であった。手術直前の血清PSAが上昇するにつれPSA倍加時間は有意に差があった（ $p=0.02$ ）。また、D'Amicoらのリスク分類<sup>7)</sup>が悪くなるにつれてPSA倍加時間も有意に差があった（ $p=0.01$ ）。

初回術前PSAから手術直前までの観察期間の中央値が23か月（3～114.4）でその間のPSAの測定回数の中央値は4.4回（2～24回）であった。初回PSA値の中央値が7.45 ng/ml（0.7～32）で術前の最終PSA値の中央値は9.6 ng/ml（1.1～63.7）であった。PSA倍加時間が0またはマイナスの20例（13.6%）を除く126例の術前のPSA倍加時間の中央値は14.8か月（0.2～287）であった。

術前PSA倍加時間と病理学的所見の関連をTable 2に示した。PSA倍加時間が0またはマイナスのstable群20例の初回PSA値の中央値は6.4 ng/ml（1.1～25.7 ng/ml）で病理学的特徴も被膜外浸潤が35%、精嚢浸潤が15%と悪くPSA倍加時間の長い群とは明らかに異なるため別な群として分類・分析した。PSA倍加時間が24か月以上の群ではそれ以下の群と比べ有意に被膜内限局癌が多かった（ $p=0.04$ ）。また、24か月以下の群ではGleason score 8-10が30%前後認められたが24か月以上の群は1例（6.3%）のみであった（ $p=0.056$ ）。

術後平均観察期間は30.1か月（1-79）であった。24か月以上の群の術後5年PSA非再発率が93±12%であったのに対して24か月以下の群では48±18%と有意に良好であった（ $p=0.028$ ）（Fig. 1）。24か月以下の各群は同様の再発率を示し有意差は認められなかった。

初回PSA値とPSA倍加時間、平均PSA測定回数、平均PSA観察期間の関係をTable 3に示した。初回PSAが高くなるとPSA倍加時間は短くなる傾向があった。結果としてPSA倍加時間が短い群はPSA

**Table 1.** Association between clinical/pathological features and preoperative PSA doubling time in 146 patients with clinically localized prostate cancer

Variables	Frequency, number of patients (%)	PSA doubling time months, median (range)	
Last serum PSA level before surgery, ng/ml, median (range)			<i>p</i> =0.02
<4.0	7 ( 4.8)	7.25 (2.74~63)	
4.1-10.0	97 (66.5)	14.7 (0~95)	
10.1-20.0	30 (20.5)	8.0 (-4~285)	
>20	12 ( 8.2)	4.5 (-2~24.5)	
Clinical stage			<i>p</i> =0.63
T1c	115 (78.8)	6.6 (-5~286)	
T2a	18 (12.3)	7.9 (-2~44.3)	
T2b	6 ( 4.1)	8.2 (2.8~23.2)	
T2c	5 ( 3.4)	1.9 (0~16.9)	
T3a	2 ( 1.4)	5.1 (0~10.3)	
Risk group			<i>p</i> =0.01
Low	46 (31.5)	9.5 (-2~95.4)	
Intermediate	62 (42.5)	6.4 (-4~286)	
High	38 (26.0)	4.2 (-5~107)	
Pathological stage			<i>p</i> =0.78
pT2	84 (57.5)	6.6 (-5~286)	
pT3a	51 (35.0)	6.8 (-4~41.3)	
pT3b	10 ( 6.8)	5.9 (0~20.1)	
pN+	1 ( 0.7)	8.0	
Specimen Gleason score			<i>p</i> =0.48
6	40 (27.4)	7.1 (-2.6~44.2)	
7	68 (46.6)	6.1 (-5~286)	
8-10	38 (26.0)	6.9 (-4~27.9)	

**Table 2.** Pathological stage and Gleason score according to preoperative PSA doubling time in 146 patients with clinically localized prostate cancer

Preoperative PSADT (months)	<i>n</i>	Pathological stage, <i>n</i> (%)				Specimen Gleason score, <i>n</i> (%)		
		pT2 (confined)	pT3a (extra prostatic extension)	pT3b (seminal vesicle invasion)	pN+ (lymph node metastasis)	2-6	7	8-10
Stable	20	10 (50)	7 (35)	3 (15)	0	3 (25)	16 (55)	4 (20)
≤6	48	30 (63)	16 (33)	2 ( 4)	0	10 (20.8)	25 (52.1)	13 (27.1)
6.1-12.0	34	17 (50)	13 (38)	3 ( 9)	1 (3)	8 (23.5)	15 (44.1)	11 (32.4)
12.1-18.0	19	10 (53)	8 (42)	1 ( 5)	0	6 (31.6)	7 (36.8)	6 (31.6)
18.1-24.0	9	4 (44.5)	4 (44.5)	1 (11)	0	2 (22.2)	4 (44.5)	3 (33.3)
>24.0	16	13 (81)*	3 (19)	0	0	9 (56.2)	6 (37.5)	1 (6.3)**

\**p*=0.04, \*\**p*=0.056, PSADT: prostate specific antigen doubling time, *n*: Number of patients

測定回数も少なく、測定間の観察期間も短い傾向を示した。

#### 術後 PSA 倍加時間

術後 PSA 再発を認めた 96 例のうち、PSA 再発後まもなく内分泌療法もしくは放射線療法による救援

療法が実施され PSA 倍加時間が測定できなかったのは 62 例、早期に救援療法を受けず術後 PSA 倍加時間が測定可能であったのが 34 例であった。この 34 例の手術施行時の年齢中央値は 68 歳(59~78 歳)であった。手術後からの観察期間の中央値が 19 か

月(3~60.0か月)で術後PSA値の平均測定回数の中央値は12回(3~40回)であった。術前PSA値の中央値が11.5 ng/ml(3.4~34.6 ng/ml)、術前の

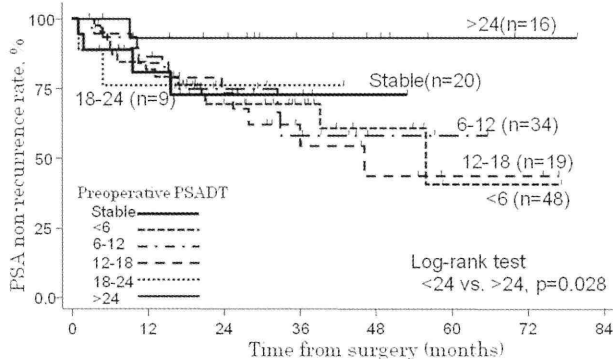


Fig 1. PSA non-recurrence rates according to preoperative PSA doubling time.

PSA 倍加時間の中央値は15.0か月(1.3~104)であった。

術後PSA倍加時間と全摘標本の病理所見との関連をTable 4に示した。PSA倍加時間が18か月以上の6例は全例被膜内限局癌であり、18か月以下の18例の8例(29%)との間に有意な差を認めた( $p=0.001$ )。術後PSA倍加時間とGleason scoreの間に明らかな関連は認めなかった。術後PSA再発後の治療とPSA倍加時間との関連をTable 5に示した。救済治療が実施された15症例中、9例は内分泌療法、3例は放射線療法、3例は両方の治療を実施された。術後PSA再発から救済療法開始までの観察期間の中央値は8.8か月(1~21)であった。術後PSA倍加時間が18か月以上の6例は観察期間の中央値が53.4か月(28~81.7か月)で全例救済療法を行われな

Table 3. Association between the initial PSA level and PSA doubling time.

Initial PSA ng/ml	n	Preoperative PSA doubling time (month) Median (range)	Number of PSA measurements (range)	Period between PSA measurements, (month) median (range)
0-3	22	21.34 (3~95.98)	5.64 (2~19)	50.4 (6.9~114.4)
3.1-6	58	18.29 (0~286.97)	4.70 (2~24)	18.5 (3.0~ 61.3)
6.1-9	28	7.14 (0~31.3)	3.96 (2~11)	12.7 (3.2~ 67.3)
9.1-12	19	4.20 (0~12.67)	3.61 (2~ 9)	7.55 (3.0~ 19.7)
12.1-15	6	2.60 (0~6.93)	3.83 (2~ 8)	10.8 (3.0~ 34.7)
>15	13	2.21 (0~13.37)	2.91 (2~ 6)	11.6 (3.2~ 49.7)

n : Number of patients

Table 4. Pathological stage and Gleason score according to postoperative PSA doubling time in 34 patients with PSA recurrence

Postoperative PSADT (months)	n	Pathological stage, n (%)				Specimen Gleason score, n (%)		
		pT2 (confined)	pT3a (extra prostatic extension)	pT3b (seminal vesicle invasion)	pN+ (lymph node metastasis)	2-6	7	8-10
<6	14	1 (7)	8 (57)	4 (29)	1 (7)	1 (7)	7 (50)	6 (43)
6.0- 11.9	14	7 (50)	6 (43)	1 (7)	0	4 (28.6)	5 (35.7)	5 (35.7)
12.0-17.9	0	-	-	-	-	-	-	-
18.0-23.9	2	2 (100)*	0	0	0	0 (0)	1 (50)	1 (50)
>24.0	4	4 (100)*	0	0	0	2 (50)	1 (25)	1 (25)

\* $p=0.001$ , PSADT : prostate specific antigen doubling time, n : Number of patients

Table 5. Association between postoperative PSA doubling time and salvage treatments

Postoperative PSA doubling time (months)	Number of patients	Salvage treatments			
		Observation	Hormonal therapy	Radiotherapy	Hormonal & Radiotherapy
<6	14	3 (22)	7 (50)	2 (14)	2 (14)
6.1-17.9	14	10 (72)	2 (14)	1 (7)	1 (7)
>18.0	6	6 (100)	0	0	0

かったが観察期間中に骨転移などの臨床再発は認めなかった。

術前 PSA 倍加時間と術後 PSA 倍加時間とに有意な相関は認めなかった（相関係数 0.25）。

## 考 察

PSA 倍加時間測定の意味は臨床上の種々の場面で論じられてきた<sup>8,12)</sup>。临床上問題になる PSA 値 10 ng/ml 以下における診断的な価値に関しては限られた利点しか認められていないが、既に診断され治療を受けた群では前立腺内の腫瘍の評価に大きな意味を持つとの報告が多い<sup>13-16)</sup>。Hanks らは外放射線療法を受けた T1-3NXM0 前立腺癌の 99 例を検討し、PSA 倍加時間が 12 か月以内の群が 1.5 年以内に 50% 再発したのに対して 12 か月以上の群は 89% が非再発とし PSA 倍加時間の早い群では他の治療との組み合わせも考慮すべきとしている<sup>13)</sup>。Shulman らは 163 例の内分泌抵抗前立腺癌を調査し抗アンドロゲン交代療法の効果を検討しているが、治療前の PSA 倍加時間のみが再燃予測の有意な因子であったと報告している<sup>17)</sup>。D'Amico らは前立腺全摘 5,918 例、外放射線療法 2,751 例の多数例における前立腺癌死と PSA 倍加時間との関連を検討し、再発後の PSA 倍加時間が 3 か月以内と癌死との有意な関連から、治療後の PSA 再発後の内分泌治療を勧めている<sup>18)</sup>。

最も多い報告は PSA 倍加時間と根治手術後との関連である。Gerald と Hanks らは治療前に PSA 倍加時間を測定可能であった 99 例の T1-3NXM0 症例を検討し、治療前の PSA 倍加時間が PSA 再発に関する独立した予測因子であり、即時の内分泌療法を行うべきかの判断に PSA 倍加時間が有用であると述べている<sup>13)</sup>。一方で、Goluboff らは、根治的前立腺全摘除術施行した 56 例を検討し、術前 PSA 倍加時間と PSA 再発や Gleason score との関連は認めず病理学的病期との相関のみ認めたと報告している<sup>7)</sup>。しかし、この報告は術後の観察期間の中央値が 17.3 か月と短く著者らもより長期の観察期間が必要であると述べている。本邦からの報告は少ないが、颯川らは根治的前立腺全摘除術 62 例を検討し術前 PSA 倍加時間は病理病期および術後 PSA 再発との関連を認めると報告した<sup>19)</sup>。本研究でも同様に PSA 倍加時間が長いと明らかに被膜内限局癌が多く PSA 非再発率が高いことを確認した。

多くの臨床医は PSA 動態が役立つであろうと感

じているが、現実には臨床医の多くが PSA 倍加時間を臨床で多用しているかといえば疑問である。その大きな理由の一つに対象が不明瞭であることがある。仮に PSA 10 ng/ml で生検を受け前立腺癌が発見された後に、PSA 倍加時間を 3 か月以上かけて測定し病態の情報を得たのちに治療方針を決定することが結果的に患者の予後や生活の質の改善に繋がるかと言えば、現時点でそれを支持する証拠は見出しがたい。また、他の報告<sup>19)</sup> 同様に本報告でも 20 例（13.6%）が PSA 値の変化が 0 あるいはマイナスの変化（stable 群）を示した。病理病期や PSA 再発率は術前 PSA 倍加時間 24 か月未満の各群と同様であり、その解釈の難しさを象徴する。しかし、これら 20 例中、10 例は初期の PSA 値が 8 ng/ml 以上であったのに対して術前 PSA 倍加時間 24 か月以上の 16 例中 2 例のみが 8 ng/ml 以上であったことを考えると初期の PSA 値の評価が最も重要と考えられた。実際、Table 3 で示したように初回の PSA 値が 3~4 ng/ml 以下の低値例では PSA 倍加時間も長い傾向を示した。従って、初期の PSA が低値で、しかも比較的高齢者で治療方針に悩むような例では経時的な PSA 変化を見たのちに経過観察を含めた治療方針を再度決定することは妥当と考える。本報告は全摘症例を対象としており術前の PSA 倍加時間が 24 か月を超える例は全体の 11%（16 例）に過ぎないが、生検陽性例全てを対象にすれば PSA 倍加時間の有用性はさらに高まる可能性もあり、さらに 75 歳を超えるような高齢者での有用性の検討が必要と考える。McLaren らは 113 例の未治療の前立腺癌を経過観察し 2 年後までに T1 症例の 40%、T2 症例の 51% が臨床的な進行を認めたとし、多変量解析で PSA 倍加時間が臨床的進行、病期の進行、治療までの期間に強く関連していたと報告、特に PSA 倍加時間 18 か月以下の 50% の患者が 6 か月以内に進行したとし、PSA 倍加時間測定の意味を強調している<sup>5)</sup>。

手術後の PSA 再発に対する治療方法は論議があり確定的な指針がない。過去の報告から、病理の結果にかかわらず PSA 再発後即座に救援放射線療法や内分泌療法を実施することも多いが、本研究では PSA 再発症例に対し早期の救援療法をせず経過を見ていた興味深い 34 例の検討が可能であった。再発例であるので当然、病理病期や悪性度は悪かったが、術後 PSA 倍加時間が 18 か月以上の長い例は被

膜内限局癌であった。それらの患者は積極的な救援療法ないまま臨床的再発も認めず中央値 50 か月以上を過ごしている。このことから尿道側や膀胱側に残存した前立腺良性組織からの PSA 分泌の可能性も示唆される。したがって、術後 PSA 再発を認めた際には摘出標本を十分に検討し、被膜内限局癌であれば患者との十分な話し合いのもとに当面経過観察をして PSA 倍加時間を確認することも良い選択肢の一つになると考えられた。一方で、術後 PSA 倍加時間の結果を過信することは危険であり、特にリンパ節転移や精嚢浸潤あるいは Gleason score 8-10 であれば早期の内分泌治療や放射線治療を考慮すべきである。術後 PSA 倍加時間の意義については、各種治療方法とそのタイミングを踏まえながら今後の転移の出現や癌死との関連が明確になることで見出されると考えられた。

本研究では術前と術後の PSA 倍加時間に明らかな相関はなかった。しかし、Freedland らは術後 PSA 再発を認めた 379 例を平均 10 年間にわたり検討し、術前の PSA 倍加時間、全摘標本の Gleason score、手術から PSA 再発までの期間により前立腺癌死のリスク分析が可能としている<sup>20)</sup>。本報告では術前 PSA 倍加時間 24 か月以下の群の間では病理病期も PSA 再発も差を認めなかったが今後も長期の経過観察により転移や癌死との関連をみる予定である。

## 結 論

治療前の PSA 倍加時間が 24 か月以上のような長い場合被膜内限局癌が多く、術後 PSA 非再発率も高かった。このことより、特に初回 PSA 値が比較的低値の場合は、経過観察を含め保存的な治療方法も考慮可能であり、PSA 倍加時間を確認することが治療法決定に役立つと考えられた。術後 PSA 再発の際には摘出標本の病理結果が被膜内限局癌であれば早期の救援療法をせず観察し PSA 倍加時間を確認することも選択肢の一つとして患者への提示が可能と考えた。

## 文 献

- 1) Loeb S, Roehl KA, Helfand BT, Kan D, Catalona WJ : Can prostate specific antigen velocity thresholds decrease insignificant prostate cancer detection? *J Urol* **183** : 112-115, 2010
- 2) Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, Brant LJ, Plato CC, Metter EJ, Chan DW, Fozard JL, Walsh PC : Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* **52** : 3323-3328, 1992
- 3) Nam RK, Klotz LH, Jewett MAS, Danjoux C, Trachtenberg J : Prostate specific antigen velocity as a measure of the natural history of prostate cancer : defining a 'rapid riser' subset. *Br J Urol* **81** : 100-104, 1998
- 4) D'Amico AV, Hanks GE : Linear regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer. *Cancer* **72** : 2638-2643, 1993
- 5) McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, Pickles T : Watchful waiting or watchful progression? Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer* **82** : 342-348, 1998
- 6) Lee WR, Hanks GE, Corn BW, Schultheiss TE : Observations of pretreatment prostate-specific antigen doubling time in 107 patients referred for definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **31** : 21-24, 1995
- 7) Goluboff ET, Heitjan DF, De Vries GM, Katz AE, Benson MC, Olsson CA : Pretreatment prostate specific antigen doubling times : use in patients before radical prostatectomy. *J Urol* **158** : 1876-1879, 1997
- 8) Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, Gulley JL, Kantoff PW, Kattan MW, Lee A, Regan MM, Sartor O : Prostate Specific Antigen Working Group : Prostate Specific Antigen Working Group Guidelines on Prostate Specific Antigen Doubling Time. *J Urol* **179** : 2181-2185, 2008
- 9) Egawa S, Matsumoto K, Suyama K, Iwamura M, Kuwano S, Baba S : Observations of prostate specific antigen doubling time in Japanese patients with non-metastatic prostate carcinoma. *Cancer* **86** : 463-469, 1999
- 10) Gerber GS, Gornik HL, Goldfischer ER, Chodak GW, Rukstalis DB : Evaluation of changes in prostate specific antigen in clinically localized prostate cancer managed without initial therapy. *J Urol* **159** : 1243-1246, 1998
- 11) Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bihartz DL, Wynne C, Murray R, Zinner NR, Schulman C, Linnartz R, Zheng M, Goessl C, Hei YJ, Small EJ, Cook R, Higano CS : Natural history of rising serum prostate specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* **23** : 2918, 2005
- 12) Schmid H-P, 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* **71** : 2031-2040, 1993
- 13) Hanks GE, Hanlon AL, Lee WR, Slivjak A, Schultheiss TE : Pretreatment prostate-specific antigen doubling times : clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **34** : 549-553, 1996
- 14) Sandler HM, Dunn RL, McLaughlin PW, Hayman JA, Sullivan MA, Taylor JM : Overall survival after prostate-specific antigen-detected recurrence following conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **48** : 629, 2000
- 15) Loberg RD, Fielhauer JR, Pienta BA, Dresden S, Christmas P, Kalikin LM, Olson KB, Pienta KJ : Prostate-specific antigen doubling time and survival in patients with advanced metastatic prostate cancer. *Urology* **62** : 128, 2003
- 16) Semeniuk RC, Venner PM and North S : Prostate-specific antigen doubling time is associated with survival in men with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* **68** : 565, 2006
- 17) Shulman MJ, Karam JA and Benaim EA : Prostate-specific antigen doubling time predicts response to deferred antiandrogen therapy in men with androgen-independent prostate cancer. *Urology* **63** : 732, 2004
- 18) D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D and Chen MH : Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* **95** : 1376, 2003
- 19) Egawa S, Arai Y, Tobisu K, Kuwao S, Kamoto T, Kakehi Y, Baba S : Use of pretreatment prostate-specific antigen doubling time to predict outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* **3** : 269-274, 2000
- 20) Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW : Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* **294** : 433, 2005

## Clinical significance of prostate-specific antigen doubling time before and after radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer

Hisashi TAKEUCHI, Makoto OHORI, Teiichiro AOYAGI,  
Masaaki TACHIBANA

Department of Urology, Tokyo Medical University

### Abstract

**Purpose :** We studied the clinical significance of prostate-specific antigen doubling time (PSADT) before and after radical prostatectomy.

**Materials and Methods :** We studied 312 patients with T1c-3aN0M0 prostate cancer who underwent radical prostatectomy from January 2001 to April 2007. Preoperative and postoperative PSADT were correlated to pathological and clinical outcome.

**Results :** Preoperative PSADT was measured in 146 of 312 patients. Of 16 patients with preoperative PSADT $\geq$ 24 months, 13 patients (81%) had a cancer confined to the prostate compared to 71 (54.6%) of 130 patients with PSADT $<$ 24 months ( $p=0.04$ ). PSA non-recurrence rate at 5 years for 16 patients preoperative PSADT $\geq$ 24 months was 93+12% which was significantly better than 48+18% in patients with preoperative PSADT $<$ 24 months ( $p=0.028$ ). Moreover of 96 patients with PSA failure after surgery, postoperative PSADT was measured in 34 patients. All of 6 patients with postoperative PSADT $>$ 18 months had pathologically confined cancer compared to 8 (29%) of 28 patients with postoperative PSADT $<$ 18 months ( $p=0.001$ ). Reflecting these results, physicians tended to provide salvage therapies for patients with shorter postoperative PSADT. Those 6 patients with PSADT $\geq$ 18 months were followed for a median of 52 months without any clinical progression.

**Conclusions :** Patients with longer preoperative PSADT such as  $\geq$ 24 months appeared to have favorable pathological result and higher PSA non-recurrence rate compared to patients with shorter preoperative PSADT. Therefore, calculation of PSADT may help to decide on treatment. Also, slow postoperative PSADT may enhance the possibility to follow patients with PSA recurrence without immediate treatments if patients have a cancer confined to the prostate.

---

〈**Key words**〉 : Prostate cancer, Radical prostatectomy, Prostate-specific antigen doubling time

---