

METASTATİK PROSTAT KANSERİNDE ANTIANDROJEN TEDAVİ SONRASI SERUM PSA DEĞERLERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CHANGES IN PSA AFTER ENDOCRINE TREATMENT WITH METASTATIC PROSTATE CANCER

ATAUS, S., ERÖZENCİ, A., BAĞIŞGİL, M., ÖNER, A., SOLOK, V.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Metastatik prostat kanserli hastalarda hormonal tedavi, sıklıkla kullanılan seçkin bir tedavi yöntemidir. Ancak; hastaların çoğu yaklaşık 12 ile 18. aylarda nüks etmektedirler. Çalışmamızın amacı, metastatik prostat kanserli hastalarda antiandrojen tedavi sonrası serum PSA değerlerinin ve parametrelerinin prognostik önemini irdelemektir.

Daha önce hiçbir tedavi uygulanmayan metastatik prostat kanserli 39 hasta çalışma kapsamına alındı. Kemik tutulum adeti (KTA)<6, Gleason skoru (GS)<7, tedavi öncesi PSA<50 ng/ml ve Eastren Cooperative Oncology Group (ECOG) performans statüsü=0 olan; 11 hastaya (Grup 1) antiandrojen monoterapisi uygulandı. KTA≥6, GS≥7, PSA≥50 ng/ml ve ECOG performans statüsü=0-2 olan 28 hastalık 2. bir grup; iki alt gruba ayrılarak grup 2A'ya (n:16) monoterapi, grup 2B'ye (n:12) ise maksimal androjen blokajı uygulandı. Hastaların tedavi sonrası 1, 2, 3, 4, 6, 8, ve 12. haftalardaki PSA'ları ölçülerek, PSA düşüş oranı ve PSA düşüş yüzdeleri de hesaplanmıştır. Ortalama takip süresi 12.6 (12-18) aydır.

Tedavinin 4. haftasında PSA ortalamaları arasındaki fark grup 1-2A ve grup 2A-2B için anlamlı ($p=0.0001$ ve $p=0.0005$), grup 1-2B içinde anlamsızdır ($p=0.1092$). Aynı parametre, tedavinin 12. haftasında her 3 grup arasında da anlamlıdır. Bu haftada Grup 1 ve 2B'deki tüm hastaların PSA'ları normale inerken grup 2A'da sadece 3 hastada normaldir. Bu verilerle grup 2A'nın sağ kalım olasılığı Kaplan-Meier log rank hesabına göre düşüktür. Tümü grup 2A'da olan 4 hastada progresyon görülmüştür. Bu hastalar 3.ayda PSA'ları düşme eğilimi gösteren ancak takiplerde hiçbir zaman normale inmeyen hastalardır.

Üçüncü ay PSA değerleri yüksek olan hastalarda, daha sonraki aylarda PSA'nın normalleşmesini beklemek yerine tedavi protokolü gözden geçirilmeli ve progresyonun klinik belirtileri açısından yakından izlenmelidir. Tedavinin sonucunu izlemek ve progresyon açısından yorum yapmak için, mutlak PSA değerlerinin göz önüne alınması yeterli olacaktır. PSA değerleri 3. ayda normal düzeylere inmeyen hastalarda daha agresif tedavi yaklaşımları düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, metastaz, hormonal tedavi, PSA, prognoz

ABSTRACT

Although androgen ablation therapy is the treatment of choice for the palliation of patients with advanced prostate cancer, most will relapse in approximately 12-18 months.

Aim of the study to identify PSA functions of prognostic significance in regard to treatment with androgen deprivation in patients with metastatic prostate cancer.

Eleven patients (Group 1) with favorable prognostic factors, Gleason score (GS)<7, number of metastatic bone sites (MBS) <6, PSA at diagnosis <50 ng/ml, ECOG performance status=0 and 16 patients (group 2A) with unfavorable prognostic factors (GS≥7, MBS≥6, PSA>50 ng/ml and ECOG performance status>0, received LH-RH monotherapy whereas 12 patients with unfavorable prognostic factors received maximal androgen blockage. The decline rate of PSA at weeks 1,2,3,4,6,8,12. were checked and disease progression and survival status at the 12. month was determined.

The mean PSA at the 4.week of treatment was statistically significant between groups 1 vs 2A and 2A vs 2B, but insignificant between groups 1 and 2B ($p=0.0001$, $p=0.0005$ and $p=0.1092$, respectively). The same parameter was significant for the three groups at the 12.week of the treatment ($p=0.0002$, $p=0.011$ and $p=0.0005$ for groups 1 vs 2A, 1 vs 2B, 2A vs 2B respectively). All the patients in group 1 and 2B had achieved normal levels of PSA at the 12. week of the treatment compared to only three patients in group 2A. Four patients (all in group 2A) showed progression. These patients had a decline in their PSA but had never achieved normal levels at the 3. month of the treatment and follow-up. Base on these findings the survival probability of group 2A patients compared to the others is low as compared by Kaplan Meier log rank analysis ($p=0.0419$).

Response of PSA at 3 months were shown to be significant prognostic factors. Patients whose PSA had not normalized 3 months after the start of hormonal therapy were in the high risk group, and should be given more aggressive treatment.

Key Words: Prostate cancer, metastasis, endocrine therapy, PSA, prognosis

GİRİŞ

Prostat kanserinde prostat spesifik antijenin (PSA) klinik kullanıma girmesi sonucu, hastalığın tanısında ve tedavi sonrası izlenmesinde önemli gelişmeler meydana gelmiştir. Özellikle radikal prostatektomi uygulanan hastaların ameliyat sonrası izlemlerinde yaygın olarak kullanılan PSA; progresyonu ve tedavinin etkinliğini erken dönemde göstermesi nedeniyle güvenilir bir ölçüt olarak kabul edilmiştir. Lokalize prostat kanserinde tedavinin küratif etkisinin PSA ile değerlendirilebilmesi; metastatik prostat kanserli hastalarda da hormonal tedavinin etkinliğini izlemede yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Bu konudaki ilk veriler antiandrojen tedavi sonrası saptanan PSA düzeyleri ile hastalığın klinik seyri arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymakla birlikte, metastatik prostat kanserinde hormonal tedavi sonrası, özellikle erken dönemde PSA değerlerinin klinik önemi ve yararlılığı konuları henüz tartışmalıdır.

Çalışmamızın amacı; metastatik prostat kanserli hastalarda antiandrojen tedavi sonrası serum PSA değerlerindeki değişimleri saptamak ve tedavi sonrası serum PSA değerlerinin ve parametrelerinin prognostik önemini irdelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Kliniğimizde Ocak-Aralık 1997 tarihleri arasında metastatik prostat adenokarsinomu tanısı alan, daha önce tedavi edilmemiş 39 olgu çalışmaya kapsamına alınmıştır. Çalışmanın bir amacı da hormonal tedavide hasta seçimi ile ilgili olduğundan hastalar sahip oldukları prognostik faktörlere göre sınıflandırılmıştır. Ancak bu yazı kapsamında buna değinilmeyecektir. Gruplandırma için seçilen prognostik parametreler, kemik tutulum adeti (KTA), tedavi öncesi PSA değeri, Gleason skoru (GS) ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans statüsüdür.

KTA<6, GS<7, PSA<50 ng/ml ve ECOG performans statüsü=0 iyi prognostik faktörler olarak kabul edilmiş ve bu özelliklere sahip 11 hastalık bir grup oluşturulmuştur (Grup 1). KTA ≥6, GS≥7, PSA≥50 ng/ml ve ECOG performans statüsü=0-2 kötü prognostik faktörler olarak kabul edilerek 28 hastalık 2. bir grup oluşturulmuştur. Bu grup iki alt gruba ayrılarak grup 2A (n:16) ya (grup 1 ile aynı tedavi) monoterapi (cyproterone acetate; 150 mg/gün 4 hafta ve gosereline acetate 3. 6 mg/28 gün), grup 2B ye ise maksimal androjen blokajı (MAB) (cyproterone acetate: 150 mg/gün devamlı ve gosereline acetate 3. 6 mg/28 gün) uygulanmıştır. Çalışma protokolüne göre oluşturulan 3 grubun tedavi öncesi karakteristik özellikleri ve uygulanan tedavi protokolleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Son 5 yıl içinde veya halen prostat kanserinden başka bir malignitesi bulunanlar, ECOG performans statüsü 3-4, bilirubin, AST, ve/veya ALT değerleri normalden yüksek olan hastalar çalışma kapsamına alınmamışlardır.

İzlem: Tüm hastalarda tedavi sonrası 1, 2, 3, 4, 6, 8, ve 12. haftalardaki PSA düzeyleri ölçülmüş, ayrıca PSA düşüş oranı ve PSA düşüş yüzdesi hesaplanmıştır.

PSA düşüş oranı: Herhangi bir haftadaki PSA değerinin tedavi öncesi PSA değerine göre azalma oranı (% azalma)

$PSA \text{ düşüş oranı} = (PSA_{Ao} - PSA_x) \times 100 / PSA_{Ao}$

PSA yüzdesi: Herhangi bir haftadaki PSA değerinin tedavi öncesi PSA değerinin yüzde kaçı olduğudur.

$PSA \text{ yüzdesi} = ((PSA_x) \times 100) / PSA_{Ao}$

(PSA_x: Tedavi öncesi PSA değeri, PSA_o: Herhangi bir haftadaki PSA değeri) Tüm kan örnekleri Tandem-R PSA (Hybritech) tekniği ile çalışılmıştır.

	Hasta sayısı	Ort.yaş	Ort.Gleason	ECOG statü	KTA	Ort.PSA
Grup 1	11	68(62-77)	5.55	0	<6 (1-4)	36.12 (25-49.6)
Grup 2A	16	69.4(62-81)	7.44	0-2	>6 (6-SS)	207.94 (54.2-756.4)
Grup 2B	12	69(65-78)	7.17	0-1	>6 (6-SS)	128.88 (87.2-188.2)

Tablo 1: Gruplardaki hastaların tedavi öncesi özellikleri

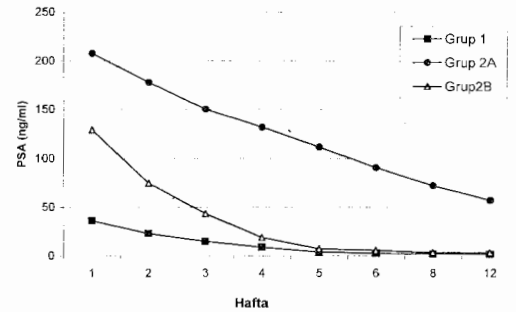
Progresyon: Radyolojik olarak veya sintigrafi ile yeni yumuşak doku, kemik metastazlarının ve/veya eski metastazlarda büyüme olduğunun saptanması; ağrıda artma; performans statüsünde azalma.

Çalışmanın istatistiksel analizinde kantitatif değerler için gruplar arasında Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemi, grupların birbirleriyle ikili karşılaştırılmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier ile hesaplanıp log-rank yöntemiyle kıyaslanmıştır. Grupların kendi içlerindeki değerlendirmeler için de Wilcoxon Matched Pairs Rank testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastaların ortalama takip süresi 12.6 (12-18) aydır. Progresyon açısından değerlendirmeler 12. ay sonuçları göz önüne alınarak yapılmıştır. Gruplar GS ve tedavi öncesi ortalama PSA düzeyleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında grup 2A ve 2B'nin her iki parametre açısından anlamlı fark göstermediği, buna karşın grup 1 ile 2A ve grup 1 ile 2B'nin ileri derecede anlamlı farklı olduğu görülmüştür. Tedavi sırasında her grup için haftalık ortalama PSA değerleri hesaplanmış ve bunun sonucunda oluşan gruplara özgü PSA düşüş eğrisi şekil 1 de gösterilmiştir. Literatür bilgilerinin ışığında tedavi sonrası saptanan değerlerin istatistiksel analizini yapmak üzere 4 ve 12. haftalar seçilmiştir.

ŞEKİL 1: Antiandrojen tedavi sonrası grupların PSA düşüş eğrileri



Şekil 1: Antiandrojen tedavi sonrası grupların PSA düşüş eğrileri

Dördüncü hafta sonuçları: Grup 1 de 7 (%63.6), grup 2A da 1 (%6.25), grup 2B de ise 4 (%33.3) hastanın PSA değerleri normale inmiştir.

tir. PSA ortalamaları arasındaki fark grup 1-2A ve grup 2A-2B arasında ileri derecede anlamlı saptanırken ($p=0.0001$ ve $p=0.0005$) grup 1-2B arasında bir fark saptanmamıştır. ($p=0.1092$) MAB yapılan grupta (2B) ortalama PSA düşüş oranı her iki gruba göre anlamlı derecede farklıdır. (Grup 1 ile $p=0.01$, 2A ile $p=0.0000$) En düşük PSA yüzdesi de grup 2B'dedir. PSA yüzdesi grup 2B de sadece 2 (%16.6) hastada %10 nun üzerindeyken grup 1 de 4 (%36.3) grup 2A da ise 13 (%81.2) hastada bu değerin üzerinde kalmıştır. Dördüncü haftada grupların ortalama PSA değerleri, PSA düşüş oranları ve PSA yüzdeleri tablo 2 de gösterilmiştir.

	Ortalama PSA(ng/ml)	PSA düşüş oranı	PSA yüzdesi
Grup 1	3.94	% 89.69	10.3
Grup 2A	111.53	% 60.13	39.87
Grup 2B	7.2	% 94.82	5.18

Tablo 2: Dördüncü haftada grupların ortalama PSA değerleri, PSA düşüş oranları ve PSA yüzdeleri

On ikinci hafta sonuçları: Grup 1 ve 2B de hastaların tümünde PSA, normal değerlere inerken grup 2A da sadece 3 (%18.75) hastada normal düzeye inebilmiştir. Bu haftada hasta özellikleri aynı ancak tedavi protokolleri farklı grup 2A ve 2B arasında ortalama PSA değerleri açısından, anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p=0.0005$) Grup 1 de 4. haftada PSA düzeyi >4 ng/ml olan 4 hastanın PSA'ları normal değerler arasına inmiştir. Grubun ortalama PSA düzeyindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0.0051$) Bu haftada grup 2A'da %80 hastada PSA ortalaması hala >4 ng/ml olmasına rağmen ortalama PSA değerindeki azalma anlamlıdır. ($p=0.0004$) Grup 2B'de ise PSA'ları 4. haftada normale düşmeyen 8 hastanın da PSA değerleri normale inmiştir. PSA düşüş oranları ise grup 1 ve 2B de >90 saptanırken 2A da bu orana ulaşamamıştır. On ikinci hafta sonunda Grup 1 de 4. haftada PSA yüzdesi %10'dan fazla olan 4 hastadan 3'ünde bu değer %10'nun altına düşmüş, böylece bu grupta 10 hastanın 11'inde (%90.9) PSA yüzdesi <10 olmuştur. Grup 2A'da 5 (%50) hasta daha bu düzeye erişmiştir. Grup 2B de ise hastaların tümünde PSA yüzdesi <10 olmuştur. On ikinci haftada grupların ortalama PSA değerleri, PSA düşüş oranları ve PSA yüzdeleri tablo 3 de gösterilmiştir.

	Ortalama PSA(ng/ml)	PSA düşüş oranı	PSA yüzdesi
Grup 1	1.91	% 94.42	5.5
Grup 2A	57.58	% 83.99	16.01
Grup 2B	3.2	% 97.38	2.62

Tablo 3: On ikinci haftada grupların ortalama PSA değerleri, PSA düşüş oranları ve PSA yüzdeleri

TARTIŞMA

Metastatik prostat kanserli hastalar, hormonal tedaviye ortalama %70 oranında yanıt vermekle birlikte çoğu yaklaşık 18 ay içinde hormona duyarısız hale gelmektedir¹. Hormonal tedavinin olumlu etkileri belirgin olmasına rağmen, günümüzde tartışmalı pek çok noktası vardır. Bunlardan birisi de antiandrojen tedaviye verilen yanıtın izlenmesidir. Tedavi sonrası PSA değerlerinin prognostik önemi, ilk kez radikal prostatektomi uygulanan hastaların izlenmesinde ortaya çıkmıştır. Partin ve ark., radikal prostatektomi sonrası ilk yıl içinde PSA'sı yükselen hastaların progresyon riskinin, yükselmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptamışlardır².

Metastatik prostat kanserinde hormonal tedavi sonrası PSA düzeylerinin değerlendirilmesiyle ilgili yapılan ilk araştırmalar, tedavi sonrası PSA değerlerinin progresyona kadar geçen zaman ve sağ kalım süreleri ile korele olduğunu göstermiştir³. Antiandrojen tedavi sonrası PSA'nın erken klinik önemini belirlemeyi amaçlayan çalışmalarda genelde 3. ve 6. aylar üzerinde durulmuştur. Stamey ve ark., 6. ayda normal PSA değerleri olan hastalarda ortalama yaşam sürelerinin daha uzun olduğunu ve 6. ay PSA değerinin hormonal tedaviye yanıt açısından iyi bir gösterge olduğunu ileri sürmüşlerdir⁴. Mulders ve ark. ise bu sonuçlara ek olarak progresyona kadar geçen süre için de iyi bir gösterge olduğunu vurgulamışlardır⁵. Başta EORTC çalışması olmak üzere pek çok araştırmada da hormonal tedaviye yanıtı öngörmede, ortalama yaşam ve progresyona kadar geçen süreyi tahmin etmede en erken ve en güvenilir belirleyicinin, tedavi sonrası 3. ay PSA değeri olduğu saptanmıştır^{4,6}.

Çalışmamızda grup 1'deki 11 olgunun tümünün PSA değerleri 3. ayda normal sınırlar arasına inmiş ve 12 aylık takiplerinde hiçbirinde progresyon görülmemiştir. Buna karşın farklı tedavi protokolünün uygulandığı, ancak aynı kötü prognostik faktörlere sahip grup 2B de 12 hastanın da PSA düzeyleri 3. ayda normal sevi-

yelere inerken grup 2A da sadece 3 hastada normalleşmiştir. Grup 2A'nın bu aydaki PSA ortalaması da oldukça yüksektir (57.58 ng/ml). Grup 2A ile 2B'nin 3. ay PSA değerleri arasındaki bu fark istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlıdır ($p=0,0005$). Grup 2A da PSA değerleri normale inmeyen 13 hastadan 4 ünde, 8-10. aylarda progresyon meydana gelmiştir. Diğer 9 hastada progresyon görülmemekle birlikte PSA düzeyleri yüksek kalmıştır. Bu konuda yapılan 2 ayrı çalışmanın sonuçlarına göre bu hastalar progresyon açısından yüksek riskli hastalardır^{5,7}.

Klinik ve deneysel çalışmalar, prostat kanserinde antiandrojen tedavinin PSA'yı birbirinden farklı ve bağımsız iki farklı mekanizma ile düşürdüğünü göstermektedir. Androjenlerin dolayısıyla PSA yapımını azaltmaktadır. Buna karşın bazı araştırmacılar PSA düzeylerindeki azalmanın her zaman tümör hücre ölümü nedeniyle olmadığını ileri sürmüşler ve metastatik prostat kanserinde görülen relapsların nedeninin tedavi öncesi hastada mevcut olan hormona rezistan tümör hücrelerine bağlı olduğunu savunmuşlardır¹. Hormonal tedavi sonrası PSA düzeylerindeki erken değişikliklerin hormona duyarlı hücre oranını yansıttığını bu grup hücreleri baskın olan hastalarda PSA azalmasının belirgin olduğunu öne sürmüşlerdir.

Antiandrojen tedavi alan hastaların izleminde, prognozu 3. aydan daha önce tahmin etmenin mümkün olup olamayacağını araştırmak amacıyla 1. ay sonuçları, 3. ay sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Grup 1'de ilk ay sonunda PSA'sı yüksek olan 7 hastanın da PSA değerleri normale inmiştir. Ayrıca grup ortalaması da 3.94 ng/ml den 1.91 ng/ml ye düşmüştür. ($p=0,0051$) Grup 2A'nın da 1. ve 3. ay PSA ortalamaları arasındaki fark anlamlıdır. Ancak bu grupta birinci ayda 1, üçüncü ayda da 2 hastanın PSA'sı normale inmiş, 3 ay ara ile yapılan ölçümlerde 3. aydan sonra başka hiçbir hastanın PSA'sı normale inmemiştir. Grup 2B'de ise 1. ayda 8 hastanın PSA düzeyi <4.0 ng/ml iken 3. ayda tüm hastaların PSA'ları normale düşmüştür. Bu aylardaki PSA ortalamaları arasındaki fark yine anlamlı bulunmuştur. Bu verilere dayanarak 1. aydaki yüksek PSA düzeylerinin, progresyon ve sağ kalım açısından bir gösterge olmadığını düşünmekteyiz. Özellikle tümör yükü fazla olan hastalarda 3. aya kadar bek-

lemek akılcı bir yaklaşım olacaktır. Aynı şekilde 3. ay PSA düzeyi yüksek hastalarda, gelecek aylarda PSA'nın normalleşmesini beklemek yerine hastanın yeniden değerlendirilmesi ve tedavi protokolünün gözden geçirilmesi uygun olabilir.

Metastatik prostat kanserinde uygulanan tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla, mutlak PSA değerleri dışında iki parametre daha çalıştık. Bunlar daha önce tanımlanan PSA düşüş oranı ve 3. ay PSA değerinin tedavi öncesi PSA değerine yüzdesidir⁸⁻¹⁰. Bu çalışmalarda tedavi sonrası 3. ay PSA değerinin; tedavi öncesi değere göre %80-90 oranında azalması ve tedavi öncesi PSA değerinin <%10'u olması gerektiği ileri sürülmüştür. Biz de araştırmamızı bu değerlendirmeleri esas alarak yaptık. Çalışmamızda progresyon gösteren 4 hastadan birinde 3. ay PSA düşme oranı (%89,23) ve PSA yüzdesi (%10,7) normal kabul edilen değerlere çok yakın olmasına rağmen mutlak PSA değeri oldukça yüksektir. Birinci ve 3. aylarda gruplar arasında en yüksek PSA düşüş oranının MAB yapılan grupta olması dikkat çekicidir. Tüm gruplarda haftalar ilerledikçe PSA düşüş oranları artmasına rağmen özellikle grup 2A da klinik sonuç ve tedavinin etkinliğini göstermesi bakımından anlamlı değildir. Çünkü bu artışa rağmen hastaların %81'inde (13/16) PSA değerleri takip süresince normale inmemiştir. Bazı araştırmacıların ileri sürdüğü PSA yüzdesi kavramı bizim çalışmamızda gerek progresyonu gösterme gerekse tedavinin etkinliğini değerlendirme açısından mutlak PSA değerlerinden üstün bulunamamıştır. Bu konuda yorum yapmak için hasta sayısının yetersiz olduğunu kabul etmekle birlikte antiandrojen tedaviye yanıtı değerlendirme açısından bizde PSA düşüş oranı ve yüzdesi yerine mutlak PSA değerlerini göz önüne alınması gerektiğini savunmaktayız.

Sonuç olarak; antiandrojen tedaviye yanıtı belirlemede birinci ay ile üçüncü ay serum PSA değerleri arasında anlamlı farklar vardır. Bu nedenle sağlıklı bir değerlendirme yapmak için üçüncü ay serum PSA değerlerinin göz önüne alınmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Üçüncü ay PSA değerleri yüksek olan olgularda, progresyon oranı %30,7 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla bu ayda PSA değerleri yüksek hastalarda daha sonraki aylarda PSA'nın normalleşmesini beklemek yerine tedavi protokolu gözden ge-

çirilmeli ve progresyonun klinik belirtileri açısından yakından takip edilmelidir. Antiandrojen tedaviye yanıtın izlenmesi açısından, mutlak PSA değeri dışından literatürde tanımlanan PSA düşüş oranı ve PSA yüzdesinin; mutlak PSA değerine bir üstünlüğünü saptayamadık. Tedavi sonucunu izlemek ve progresyon açısından yorum yapmak için mutlak PSA değerlerinin göz önüne alınması yeterli olacaktır. PSA değerleri 3. ayda normal düzeylere inmeyen hastalarda daha agresif tedavi yaklaşımları düşünülebilir.

KAYNAKLAR:

- 1- **Miller, J.L., Ahmann, F. R., Drach, G. W., et al.:** The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J Urol.* 147:956, 1992
- 2- **Partin, A.W., Pound, C.R., Clemens, J.Q.:** Serum PSA after anatomic radical prostatectomy: The Johns Hopskins experience after 10 years. *Urol Clin North Am.* 20:713-718, 1993
- 3- **Daver, A., Soret, J. Y., Coblenz, Y., Allain, Y.M.:** The usefulness of prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in clinical practice. *Am J Clin Oncol.* 11:53-59, 1988
- 4- **Stamey, T.A., Kabalin, J. N., Ferrari, M. et al.:** Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate IV: Antiandrogen treated patients *J Urol.* 141:1088-1090, 1989
- 5- **Mulders, P.F.A., Moral, P.F., Theeuwes, A.G. M.:** Value of biochemical markers in the management of disseminated prostatic cancer., *Eur Urol.* 21:2-5, 1992
- 6- **Zanetti, G., Trinchieri, A., Del Nero, A., et al.:** Prognostic significance of PSA in endocrine treatment for prostatic carcinoma. *Eur Urol.* 21: (Suppl 1) 96, 1992
- 7- **Cooper, E.H., Armitage, T.G., Robinson, M. R.G., et al.:** Prostate specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostate cancer. *Cancer.* 66:1025-1028, 1990
- 8- **Reynard, J.M., Peters, T.J., Gillatt, D.:** Prostate specific antigen and prognosis in patients with metastatic prostate cancer a multivariate analysis of prostate cancer mortality. *Br J Urol.* 75:507-515, 1995
- 9- **Matzkin, H., Eber, P., Todd, B., van der Zwag, R., Soloway, M.S.:** Prognostic significance of changes in prostate specific markers after endocrine treatment of stage D2 prostatic cancer. *Cancer.* 71:2302-9, 1993
- 10- **Arai, Y., Yoshiki, T., Yoshida, O.:** Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J Urol.* 144: 1415-19, 1990.