

HORMONA DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİNDE PSA'NIN İKİYE KATLANMA SÜRESİNİN HASTALIĞA BAĞLI YAŞAM SÜRESİYLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN PSA DOUBLING TIME AND SURVIVAL IN HORMONE RESISTANT PROSTATE CANCER

Yusuf TEMİZ, Polat TÜRKER, Levent TÜRKERİ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: Surrogate end points are needed in prediction of prognosis in hormone resistant prostate cancer (HRCP). Initial PSA value, Gleason score, extent of metastatic spread and number of metastases have been used for this purpose with limited value. PSA doubling time (DTPSA) has been used in defining the prognosis in prostate cancer and initial results have been hopeful. In this study we analyzed the relationship between DTPSA and patient survival in a cohort of HRP patients.

Materials and Methods: In this retrospective study, 33 patients who were admitted to our department between 1999 and 2004 with the emergence of resistance to hormonal therapy and complete follow-up data were included. The initial PSA value in their first visit, Gleason score, extent of metastatic spread, DTPSA values and survival status were recorded. SPSS 13.0 statistical packet program used for the analysis of the relationship between these variables and survival status.

Results: The mean age was 70 (between: 56-92) years. The initial mean PSA value in the first visit was 167.8 (min: 2.5, max: 1399) ng/dl. A total of 27 patients died of their disease and 6 were still alive at the time of data analysis. Subsequent to the emergence of hormone refractory state, mean survival was determined as 20.8 months. Mean survival was 16 months (median: 10.5 months) for those patients with DTPSA value less than 4.7 months and 31.7 (median: 31.4) months in patients with DTPSA value 4.7 months or greater ($p=0.01$). Mean survival time for the patients who were still alive at the time of analysis was 26 months (median 15.8 months) and it was 18.9 months for the deceased (median 11.6 months).

Conclusion: There appears to be a direct relationship between DTPSA and survival in the patients with hormone resistant prostate cancer. For those with DTPSA value greater than 4.7 months, the expected survival was twofold longer. These results indicate DTPSA can be utilized as a prognostic factor in this group of patients.

Key words: Hormone resistant prostate cancer, Prostate specific antigen

ÖZET

Hormona dirençli prostat kanseri (HDPK)'nde hastalığın seyrinin öngörülmesini sağlayacak belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Başlangıçtaki PSA değeri, Gleason skoru, metastazların yeri ve sayısı bu amaçla kullanılmakla beraber, yeterli değildir. PSA'nın ikiye katlanma süresi (DTPSA) prostat kanserinde hastalığın seyrinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaya başlanmış ve elde edilen ilk veriler umut verici olmuştur. Bu çalışmada DTPSA değerinin HDPK hastalarında yaşam süresi ile ilişkisi araştırılmıştır.

Bu retrospektif çalışmaya 1999-2004 yılları arasında kliniğimize başvurmuş olan, hormonal tedaviye direnç gelişmiş ve izlemlerinde yeterli bilgi bulunan 33 hasta alındı. Hastaların başvuru PSA değerleri, Gleason skorları, metastatik hastalığın derecesi, DTPSA değerleri, yaşam süreleri kaydedildi. SPSS 13,0 istatistik paket programı kullanılarak hastaların bu değerleri ile yaşam süreleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Yaş ortalaması 70 (56-92) yıl olarak hesaplandı. Başvurudaki ortalama PSA değerleri 167,8 (min: 2,5, maks: 1399) ng/dl olarak saptandı. Bu hastaların 6 tanesi halen hayatta olup, 27 tanesi vefat etmişlerdi. Hormona dirençli hale geldikten sonra ortalama yaşam süresi 20,8 ay olarak hesaplandı. DTPSA değeri 4,7 ayın altında olan hastalarda ortalama yaşam süresi 16 ay (medyan: 10,5 ay) iken, 4,7 ay ve üzerinde olanlarda 31,7 ay (medyan: 31,4 ay) olarak bulundu ($p=0,01$). Yaşayan hastalarda hormonal tedaviye direnç geliştikten sonraki ortalama yaşam süresi (çalışma tarihine kadar olan süre) 26 ay (medyan: 15,8) olarak saptanırken, ölmüş olan hastaların 18,9 ay (medyan: 11,6) olarak bulundu.

Hormona dirençli prostat kanserli hastalarda DTPSA değerinin yaşam süresiyle doğrudan ilişkili olduğu görülmektedir. DTPSA değeri 4,7 aydan fazla olan olgularda beklenen yaşam süresi ortalama olarak iki kat daha fazladır. Bu bulgular DTPSA değerinin söz konusu hasta grubunda prognostik bir etken olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Hormona dirençli prostat kanseri, PSA

Dergiye Geliş Tarihi: 04.05.2007

Yayına Kabul Tarihi: 29.10.2007 (Düzeltilmiş hali ile)

GİRİŞ

Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında halen ikinci sırada yer almaktadır¹. Tanı anında prostat kanserli hastaların yaklaşık dörtte biri lokal ileri veya metastatik evrede saptanmaktadır¹. Hastalığın giderek daha erken evrede tanınması ve tümörün moleküler davranışı ile ilgili çalışmaların artmasına paralel olarak yeni tedavi seçeneklerinin ortaya konması ile prostat kanserinden ölüm oranlarının azalacağı düşünülmektedir². Tanı anındaki Prostat Spesifik Antijen (PSA) değeri, metastaz varlığı veya yokluğu, Gleason skoru ve hastalığın klinik evresi gibi değişkenlere göre tedavi planlanmakta ve progresyonu hakkında tahmin yürütülmektedir. Metastatik hastalıkta birinci basamakta uygulanan hormonal tedaviye karşı belirli bir süre sonunda hastalarda cevapsızlık gelişmekte ve hormona dirençli prostat kanseri ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda kemoterapi alanında elde edilen gelişmelere paralel olarak hastalığın bu aşamadaki tedavi etkinliği giderek artmış ve yeni kemoterapi seçenekleri ile bir yaşam üstünlüğü sağlanmıştır^{3,4}. Ancak her hastada tedaviye yanıt istenilen düzeyde olmamakta ve bir grup hasta kemoterapiye yanıtızsız kalmaktadır. Hastalığın bu ileri aşamasında, zaten sınırlı bir fizyolojik rezerve sahip hastalarda, yan etkileri önemli olabilecek kemoterapi protokolleri ciddi ve istenilmeyen etkilere yol açabilir. Bu nedenle hastalarda tedaviye yanıt ve olası hastalığın seyrini öngörmek için kullanılabilecek araçlara gereksinim vardır. Ancak bu güne kadar hastalığın seyrini, tedaviye vereceği yanıtı ve yaşam süresini doğru yansıtabilecek kesin bir belirteç bulunamamıştır. Tedavi öncesi PSA değeri bu amaçla en çok kullanılan belirteçtir. PSA değerinin ikiye katlanma süresi (DTPSA)'nin bu amaç için daha etkili olabileceği bildirilmiştir⁵. DTPSA değeri, daha çok primer radikal tedaviden sonra biyokimyasal nüks gösteren hasta gruplarında çalışılmıştır. İleri evre prostat kanserli hastalarda DTPSA değeri ile hastalığın seyrinin ilişkisini gösteren çalışma çok azdır⁵. Bu çalışmada lokal ileri evre veya metastatik prostat kanserli hastaların hormona direnç geliştikten sonraki DTPSA değerlerinin ortalama yaşam süresiyle ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu geriye dönük çalışmaya 1999-2004 yılları arasında kliniğimize lokal ileri evre ya da metasta-

tik prostat kanseri tanısı ile başvuran ve başlangıç tedavisi olarak sadece hormonal tedavi almış ve daha sonra hormonal tedaviye direnç gelişmiş hastalar arasından yeterli tıbbi kayıtları bulunan 33 hasta alındı. Bu hastalara uygulanan hormonal tedavi şekillerinin, cerrahi kastrasyon (iki taraflı subkapsüler orşiyektomi), medikal kastrasyon (LHRH analogları) yada maksimal androjen blokajı (LHRH analoguna ek olarak antiandrojen ilaçlar) olduğu saptandı. Hastalar, hormonal tedavi sırasında en düşük (ender) PSA değerine ulaştıktan sonra izlemlerinde PSA yükselmesi saptandığında antiandrojen ilaç kullanmıyorlar ise bunlar tedaviye eklendi. Anti-androjen ilaç alan hastalarda ise tedaviden kaldırıldı (anti-androjen "withdrawal"). Buna karşın birer ay arayla ölçülen en az iki yükselen PSA değerinin saptanması ya da klinik olarak hastalık progresyonuna işaret eden yeni metastazların saptanması durumunda "hormona dirençli prostat kanseri" (HDPK) tanısı konuldu. HDPK tanısı konduktan sonra hastalar birinci basamakta Estramustin Fosfat ve Etoposid kombinasyonu ile, bu tedaviye direnç gelişmesi durumunda da Mitoksantron ve Vinorelbin kombinasyonu kemoterapisi ile tedavi edildiler. Hastaların ilk tanı anındaki PSA değerleri, Gleason skorları, metastaz durumları, ender PSA değerleri, nüks PSA değerleri ve yaşam süreleri saptandı. DTPSA değerleri, hormona dirençli prostat kanseri geliştikten sonra en az bir ay arayla ölçülen ve en az iki PSA değeriyle, aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$DTPSA = \text{Log}(2) \times t / [\text{Log}(\text{sonPSA}) - \text{Log}(\text{ilkPSA})]$$

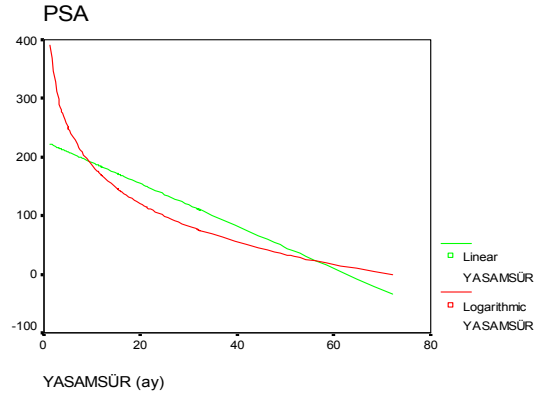
Formüldeki t: ölçülen iki PSA değeri arasındaki zaman farkının ay cinsinden değeri, ilk PSA, PSA değerinin en son düştüğü değer (ender PSA), son PSA ise ikinci basamak tedavisine başlamadan önce ölçülen PSA değeridir. SPSS 13,0 istatistik paket programı kullanılarak hastaların DTPSA değerleri ile yaşam süreleri arasındaki ilişki araştırıldı.

BULGULAR

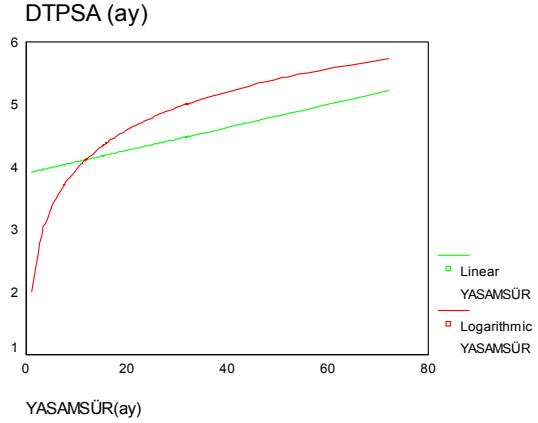
Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 70 (aralık:56-92) olarak hesaplandı. Başvurudaki ortalama PSA değerleri 167,8 ng/dl (en az:2,50; en çok: 1399 ng/dl) olarak saptandı (Tablo 1). Bu hastaların 6'sı halen hayatta olup, 27'si bu hastalık nedeniyle vefat etmişti. Hormon tedavisi başlangıcın-

dan nüks PSA saptanıncaya kadar ortalama 40,2 (en az:4, en çok:133) ay geçtiği saptandı. Hormona dirençli hale geldikten sonra ortalama yaşam süresi 20,8 ay (medyan:15,2 ay) olarak hesaplandı. Tüm çalışma grubunun ortalama DTPSA değeri 4,7 ay olarak hesaplandı. DTPSA değeri 3 ayın altında olan hastalarda (n=18) ortalama yaşam süresi 16 ay (medyan: 12,4 ay) iken, 3 ay ve üzerinde olanlarda (n=15) ise 26,6 ay (medyan: 24 ay) olarak gözlemlendi (p=0,08). DTPSA değeri 4,7 ayın altında olan hastalarda ortalama yaşam süresi 16 ay (medyan: 10,5) iken, 4,7 ay ve üzerinde olanlarda 31,7 ay (medyan: 31,4) olarak bulundu (p=0,01). DTPSA değeri 4,7 ayın altında olanlarda hormona direnç gelişme süresi ortalama 26,8 ay iken, 4,7 ay ve üzerinde DTPSA değerine sahip hastalarda 70 ay olarak saptandı (p<0,0001). Ortalama yaşam süresi 20 ay ve daha üzeri olan hastalarda ortalama DTPSA değeri 6,7 ay, daha kısa olanlarda ise 3,2 ay olarak hesaplandı (p=0,08). DTPSA değeri 4,7 ay ve üzerinde olanlar hastalarda ortalama Gleason skoru 6 iken, altında olanlarda 8 olarak saptandı (p=0,001). DTPSA değeri 4,7 ay ve üzerinde olan hastalar ile altında olan hastalarda, yaş, ilk tanı anındaki PSA, nüks PSA, ender PSA değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Başlangıçtaki PSA değeri ve DTPSA değeri ile yaşam süresi arasındaki ilişki Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir. Gleason skoru 7 ve daha büyük olanlar ile 7'den daha küçük olanların yaşam süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca çok değişkenli regresyon analiz sonuçlarına göre direnç geliştikten sonraki sağ kalımı öngörmek bakımından DTPSA, başlangıç PSA değerleri ve Gleason skoru arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1. Demografik özellikler			
Demografik Özellikler	DTPSA		P
	<4,7 ay (n=23)	≥4,7 ay (n=10)	
Yaş ortalaması (yıl)	70,1	66,6	>0,05
Başlangıç PSA (ng/dl)	168,6	166,0	>0,05
Gleason skoru (ort)	8	6	0,001
Ort. yaşam süresi (ay)	16,0	31,7	0,01
Ort. direnç gelişme süresi (ay)	26,8	70	0,0001



Şekil 1. HDPK hastalarda ilk tanı anındaki PSA değeri ile yaşam süresi arasındaki logaritmik ve lineer ilişki. (PSA: ilk tanı anındaki PSA değeri, Yaşam süresi: hormona direnç geliştikten sonra yaşanan süre)



Şekil 2. HDPK'li hastalarda hormona direnç geliştikten sonraki DTPSA değeri ile yaşam süresi arasındaki logaritmik ve lineer ilişki

TARTIŞMA

Bugün için PSA prostat kanserinin progresyonunu öngörmekte en önemli belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Hormonal tedaviye direnç geliştikten sonra izlenen serum PSA düzeyinin tümör gelişimi ve metastatik hastalığın ilerlemesi ile arttığı ve hastalığın patolojik evresi ile ilişkili olduğu bilinmektedir⁶. Ancak, PSA kendisine özel ve laboratuvar koşullarından kaynaklanan değişiklikler nedeniyle metastatik prostat kanserli hastaların uygun tedavisinden sonra, hastalığın tedaviye vereceği cevapları öngörmekte tek başına yeterli olmamaktadır⁵. Tedavi sonrası PSA düzeylerinin, tümörün tedaviye cevabını tam olarak yansıtamayabileceği görüldüğünden prostat kanserinde hastalığın

seyrini öngörmeye yeni belirteç arayışları devam etmektedir⁷.

Tedaviden sonraki DTPSA değerinin klinik kullanımı 1990'lı yılların başında ilk defa D'Amico ve Hanks tarafından tanımlanmıştır⁸. Yaptıkları çalışmada eksternal radyoterapi sonrası kısa DTPSA değerine sahip olan hastalarda daha yüksek oranda tedaviye yanıtı ve nüks geliştiği saptanmıştır⁸. DTPSA değeri 3,8 aydan düşük olan hastaların oldukça saldırgan bir tümör biyolojisine sahip oldukları ve bu hastalarda tedavinin hemen başlaması gerektiği, buna karşın 3,8 aydan büyük DTPSA değerine sahip hastaların ise yavaş seyirli tümöre sahip oldukları ve hormonal tedavinin relaps oluncaya kadar ertelenebileceği belirtilmiştir.

Partin ve arkadaşları ise PSA'nın artış hızını hesaplayarak radikal prostatektomi sonrası lokal nüks ya da uzak metastaz varlığını ön görmeye çalışmışlardır⁹. Bu çalışmaya göre PSA artış hızı yıllık 0,75 ng/ml'nin altında olanların %94'ünde lokal nüks gelişirken, PSA artış hızı bu değer üzerinde olanların %50'sinden çoğunda uzak metastaz saptanmıştır. Trapasso ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada radikal prostatektomi sonrası bölgesel ya da uzak metastazı olan hastaların DTPSA değeri ortalama 4,3 ay, lokal nüksü veya sadece biyokimyasal nüksü olan hastaların ise 11,7 ay olarak bulunmuştur¹⁰.

Partin ve arkadaşları serilerini genişleterek 2003 yılında "American Urological Association" (AUA) kongresinde sunmuşlar ve DTPSA ve Gleason skorunun hastalığın ilerleyişini gösteren önemli iki belirteç olduğunu tekrar vurgulamışlardır¹¹.

Lokal veya lokal-ileri evre hastaların radikal tedavileri sonrası DTPSA değerlerini inceleyen birçok çalışma olmasına karşın, ileri evre veya metastatik hastaların DTPSA değerlerini inceleyen çalışmalar oldukça azdır. Schmid ve arkadaşları hormona direnç gelişmiş hastalarda kemoterapi sırasındaki DTPSA değerlerini hesaplayarak tedaviye cevapla ilişkisini araştırmıştır¹². Bu çalışmada tedaviye yanıt alınamayan hastaların ortalama DTPSA değeri 113 gün (3,75 ay) olarak saptanırken, kısmen yanıt alınanlarda 238 gün (7,9 ay), tam yanıt alınanlarda 224 gün (7,5 ay) olarak saptanmıştır (p=0,002). Loberg ve arkadaşları ise HDPK'li hastalar ile hormon "naive" prostat kanserli hastalar arasındaki DTPSA değerlerini karşı-

laştırmıştır⁵. Bu çalışmada HDPK hastalarının ortalama DTPSA değeri 15,6 hafta (4 ay) iken, hormon "naive" prostat kanserli hastaların 37,5 hafta (9,3 ay) olarak bulunmuştur (p<0,001).

Bizim çalışmamızın Schmid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı yanı, hormona direnç geliştikten sonra herhangi bir kemoterapi ilacı başlanmadan önceki PSA değerleriyle çalışılmış olmasıdır. Buradaki amaç, hormona direnç geliştikten sonra hangi hasta grubunda daha erken ve etkin tedaviye başlanması gerektiğine karar verirken, sonucu öngören bir belirtece ulaşmaktır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre de DTPSA değeri düştükçe hastaların yaşam süreleri kısalmaktadır. DTPSA değeri 4,7 aydan kısa olanlar ile uzun olanlar arasındaki yaşam süreleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla 16 ay ve 31,7 ay, p=0,01 Independent Samples Test). Ayrıca DTPSA değeri 4,7 ayın altında olanlarda hormona direnç gelişme süresi ortalama 26,8 ay iken, 4,7 ay ve üzerinde olan hastalarda 70 ay olarak bulunmuştur (p<0,0001). Semeniuk¹³ ve arkadaşlarının 224 hastalık retrospektif çalışması bizim çalışmamıza benzemekle beraber, hasta grupları açısından farklılık göstermektedir. Semeniuk ve ark. çalışmasında birincil tedavi olarak radyoterapi, radikal prostatektomi ve hormonal tedavi (medikal veya cerrahi) almış hastalar bulunmaktadır. Yani hastaların bir bölümü yerleşmiş prostat kanseri için tedavi sonrasında HDPK aşamasına gelmişlerdir. Bu çalışma ise az sayıda lokal ileri evre ve daha çok metastatik prostat kanseri nedeniyle sadece hormonal tedavi (medikal veya cerrahi) alan hastalardan oluşmaktadır. Konu edilen çalışmada DTPSA değeri 70 gün (2,3 ay) ve altında olan hasta grubunda ortalama yaşam süresi 11 ay bulunurken, 70 gün üzerinde olan grupta 19 ay olarak bulunmuştur. Ancak sadece hormonal tedavi almış hasta grubundaki DTPSA değerleri ve yaşam süresi üzerine olan etkisi ayrıca hesaplanmamıştır. Sonuç olarak Semeniuk ve arkadaşlarının çalışmasında DTPSA değerinin yaşam süresini öngörmeye bir belirteç olabileceği gösterilmiştir. Tomioka ve arkadaşlarının¹⁴ çalışması bu çalışmayla birebir paralellik göstermektedir. Bahsedilen çalışmada toplam 56 hasta değerlendirmeye alınmış olup, HDPK hale geldikten sonra ortalama yaşam süreleri 30,5 ay, ortalama DTPSA değeri ise 2,0 ay olarak hesaplanmıştır. DTPSA değeri 2 ay ve daha altında olanların ortalama yaşam süreleri 17,9 ay, 2 aydan fazla olan hasta grubunda

ise 27,9 ay ($p<0,01$) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlarla Tomioka ve ark. ender PSA ve DTPSA değerlerinin hastalığın sağ kalım süresini öngörmeye kullanılabilecek ölçütler oldukları sonucuna varmışlardır. Bu çalışmadaki DTPSA değerleri bizim çalışmamızdakinden daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni Tomioka ve ark. çalışmaya sadece metastazları olan hastaları alması olabilir. Bizim çalışmamızın sonucu yayınlardaki diğer çalışmalarla da paralellik göstermektedir. Söz konusu veriler hormonal tedavi sonuçlarını öngörmek açısından da DTPSA değerinin önemli ipuçları verebileceğine işaret etmektedir.

Gleason skorunun yaşam süresini etkileyen ayrı bir ölçüt olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada Gleason skoru 7'den küçük olan hasta sayısı 4 olduğundan, Gleason skoru ile yaşam süresi arasında bir ilişki olduğunu düşündürecek bulgular olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gleason skoru 7 ve büyük olan hasta grubunda direnç geliştikten sonraki ortalama yaşam süresi 14,7 ay olarak hesaplanırken, 7'den küçük olan hasta grubunda ise 30,9 ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,08$). Bu hasta grubunda yaşam süresinin en iyi belirteci olarak DTPSA değeri ortaya çıkmaktadır.

SONUÇ

Hormona dirençli prostat kanserli hastalarda DTPSA değerinin yaşam süresiyle doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır. DTPSA değeri 4,7 aydan fazla olan olgularda beklenen ortalama yaşam süresi yaklaşık iki kat daha fazladır. Bu bulgular hormonal tedaviye direnç gelişen hastalarda da DTPSA değerinin prognostik bir etken olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Moul JW:** Rising PSA after local therapy failure immediate vs deferred treatment. *Oncology (Huntington)*. 13: 985-90, 1999.

- 2- **Reiter RE, de Kernion JB:** Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer; in Walsh P. Campbell's Urology 8th Edition. Volume 4, 3003-3005, 2002.
- 3- **Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al:** Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 7; 351: 1513-20, 2004.
- 4- **Tannock IF, de Witt R, Berry WR:** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Eng J Med*. 7; 351: 1502-12, 2004.
- 5- **Loberg RD, Fiehlauer JR, Pienta BA, et al :** Prostate-Specific Antigen Doubling time and survival in patients with advanced metastatic prostate cancer. *Urology*. 62 (sup 6B): 128-33, 2003.
- 6- **Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al:** Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation, volume and benign hyperplasia. *J Urol*. 143; 747-52, 1990.
- 7- **Seckin B, Anthony CT, Murphy B, Steiner MS:** Can prostate specific antigen be used as a valid end point to determine the efficacy of chemotherapy for advanced prostate cancer? *World J Urol*. 14: 26-9, 1996.
- 8- **D'Amico AV and Hanks GE:** Linear regressive analysis using prostate specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer. *Cancer*. 72: 2638-43, 1993.
- 9- **Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al:** Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology*. 43: 649-59, 1994.
- 10- **Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F:** The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*. 152: 1821-25, 1994.
- 11- **Partin AW, Pound CR, Rootselaar CV, Epstein JI and Walsh PC:** Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy (AUA Abstract book April 26-May 01, 2003). *J Urol*. 169: 935A, 2003.
- 12- **Schmid HP, Morant R, Berhrad J, Maibach R:** Prostate specific antigen doubling time as auxiliary end point in hormone refractory prostate carcinoma. *E Urol*. 43: 28-30, 2003.
- 13- **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: 565-569, 2006.
- 14- **Tomioka S, Shimbo M, Amiya Y, et al:** Significance of prostate-specific antigen doubling time on survival of patients with hormone refractory prostate cancer and bone metastasis: Analysis on 56 cases of cancer-specific death. *Int J Urol*. 14: 123-127, 2007.