

厚生労働科学研究研究費補助金

がん臨床研究事業

早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する  
標準的治療法の確立に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 内藤 誠二

平成18 (2006) 年 3月

## 研究報告書目次

### 目 次

I. 総括研究報告	
早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究 内藤誠二	----- 1
II. 分担研究報告	
1. 前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究 塚本 泰司	----- 2
2. 前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究 小川 修	----- 3
3. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討 村井 勝	----- 4
4. 早期前立腺癌に対する根治術後のQOLの解析と新たなbiomarkerの開発に関する研究 寛 善行	----- 5
5. 早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討 馬場 志郎	----- 6
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 7
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 9

I 総括研究報告書

主任研究者 内藤誠二

早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究

研究要旨

「早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究」の患者登録を継続している。

主任研究者氏名： 内藤誠二

所属機関名、職名：九州大学大学院医学研究院泌尿器科 教授

A. 研究目的

限局性前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後の PSA 再発症例に対して、内分泌療法前に放射線療法を行うことの臨床的有用性を、内分泌療法単独とのランダム化比較試験により評価する。primary endpoint は抗アンドロゲン剤（ビカルタミド）の Time-to-Treatment Failure (TTF) とし、secondary endpoint はプロトコール治療の TTF、全生存期間、無増悪生存期間、放射線、抗アンドロゲン剤、LH-RH アナログの有害事象、QOL とした。

B. 研究方法

登録時に次の A 群（内分泌療法群）か B 群（放射線療法群）にランダム割付される。治療開始後、臨床再発または PSA 再発を認めた場合、または有害事象や患者拒否により治療継続が困難となった場合、Time to treatment failure (TTF) と判断する。A 群では抗アンドロゲン剤による治療とその後の TTF に対する LH-RH アナログ治療をもってプロトコール治療とし、B 群では前立腺床に対する 64.8Gy の外照射、その後 TTF を生じたら A 群と同様の治療をもってプロトコール治療とする。登録期間は 4 年、追跡期間は登録終了後 5 年とし、総研究期間は 9 年とする。

C. 研究結果

1) 当研究は Japan Clinical Oncology Group (JCOG) にプロトコール審査及び、データマネージメントを依頼し研究を行なっている。H16 年 4 月 13 日、審査を終了しプロトコール承認を受け、5 月より、患者登録を開始した。H18 年 3 月 23 日現在、29 例の登録が得られているが、重篤な有害事象は認めていない。なお、この研究の概要の紹介論文が、Jpn J Clin Oncol, 35:34-36, 2005 に掲載された。

2) 症例登録推進のため、研究参加施設の見直しを行なった。さらに、根治術後の PSA 再発に関する総説論文 (Jpn J Clin Oncol, 2005; 35:365-74) を執筆し、その別冊を参加施設に配布し、本研究の位置づけと重要性について参加医師の認識を高めた。さらに、データ記入のためのカルテ用シールや患者紹介のための研究紹介パンフレットを作成し、各施設に配布した。

D. 考察

登録症例数が予定を下回っており、登録を増やすための種々の工夫を行なっている。今後も積極的に患者登録を進めていきたい。

E. 結論

現在、患者登録を行い、プロトコール治療を推進中である。治療による重篤な有害事象は認めていない。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yokomizo A, Tobisu K, Kawamoto H, Nihei K, Ishizuka N, Naito S. Randomized Controlled Trial to Evaluate Radiation plus Endocrine Therapy or Endocrine Therapy alone for PSA failure after radical prostatectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0401. Jpn. J. Clin. Oncol., 35:34-36, 2005.

2) Naito S. Evaluation and management of prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 35:365-74, 2005.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし。

II-1 分担研究報告書

分担研究者 塚本 泰司

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究

研究要旨

根治的前立腺摘除術における神経温存手術の適応症例のアルゴリズムを作成し、その妥当性を検討した。

分担研究者氏名： 塚本泰司  
所属機関名、職名：札幌医科大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

前立腺癌の治療では根治性と QOL の維持の両者を考慮する必要がある。神経温存は後者には寄与するが、根治性の点で問題がないわけではない。特に外科的切除縁(SM)陽性の頻度が危惧される。SM陽性は PSA failure の危険因子でもある。そこで、これまでの当科における神経温存および非温存手術の結果をもとに、神経温存手術の適応症例のアルゴリズムを作成し、その妥当性を検討した。

B. 研究方法臨床病期 T1c、T2a 前立腺癌に対する神経温存の適応は以下のように決定した。

1) 両側温存：生検で前立腺尖部（両側）から癌検出されなかった場合、あるいは尖部陽性でも PSA<10ng/ml かつ Gleason 6 以下。

2) 片側温存：尖部陽性でも片側のみであれば対側温存。

50 例の前立腺癌に対して検討を行った。このうち、両側の温存は 32 例、片側の温存は 11 例で可能であったが、術中の判断、患者の希望の有無などなどにより実際に両側温存が施行されたのは 9 例、片側温存は 11 例であった。

C. 研究結果

これら 20 例の病理学的病期は、T2:16 例、T3a:2 例、T3b:2 例であった。SM 陽性 3 例に認められた。SM 陽性であった 3 例中 2 例は両側温存の適応があったが、術中の判断で片側のみ温存となった。SM 陽性はいずれも温存しなかった側に認められた。残り 1 例は片側温存の適応症例であったが、これも非温存側に認められた。したがって、実際に温存側が SM 陽性となった症例はなかった。

D. 考察

アルゴリズムどおりに温存を行っていた場合には、上記 3 例のうちの 2 例が SM 陽性となっていた可

能性があるが、術中の判断で回避できたこととなる。

E. 結論

今回のアルゴリズムは神経温存の適応を決定する上である程度の妥当性をもっているものと思われた。術中の判断も重要であることも示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Uchida K, Masumori N, Takahashi A, Itoh N, Matusik RJ, Tsukamoto T. Murine androgen-independent neuroendocrine carcinoma promotes metastasis of human prostate cancer cell line LNCaP. Prostate, 66:536-545, 2006.

2) Kitamura H, Torigoe T, Asanuma H, Hisasue S, Suzuki K, Tsukamoto T, Sato M, Sato N. Cytosolic overexpression of P62 sequestosome 1 in neoplastic prostatic tissue. Histopathology 48:157-161, 2006.

3) Shimizu T, Hisasue S, Sato Y, Kato R, Kobayashi K, Tsukamoto T. Erectile dysfunction following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy and its treatment with sildenafil. Int. J. Urol., 12: 552-557, 2005.

4) Uchida K, Masumori N, Takahashi A, Itoh N, Tsukamoto T. Characterization of prostatic neuroendocrine cell line established from neuroendocrine carcinoma of transgenic mouse allograft model. Prostate, 62: 40-48, 2005.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし。

II-2 分担研究報告書

分担研究者 小川 修

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究

研究要旨

1. 前立腺癌の進展にE-カドヘリン多型が関与している。
2. 切除断端陽性およびKi67の高発現が根治的前立腺摘除術後のPSA再発の独立した予後因子である。

分担研究者氏名： 小川 修

所属機関名、職名：京都大学医学研究科泌尿器科学 教授

A. 研究目的

1) 前立腺癌の発症原因として、遺伝的要因の関与も示唆されている。今回 E-cadherin 遺伝子のプロモーター領域の-160A/C 遺伝子多型（転写効率に関与していると報告されている）とヒト前立腺癌の発生リスク及び臨床病期との関連を検討した。

2) また我々は、根治的前立腺切除術後の癌の進行を予測するマーカーを同定すべく、組織マイクロアレイを用い、前立腺特異的抗原（PSA）再発と臨床病理学的因子および分子生物学的因子との相関を解析した。

B. 研究方法

1) 1995年から2001年まで京都大学および秋田大学にて診断された前立腺癌236例、前立腺肥大症209例および正常男性139例を対象に E-cadherin 遺伝子のプロモーター領域の-160A/C 遺伝子多型の解析を行った。

2) 1995年から2001年まで京都大学で根治的前立腺切除術を施行した52例前立腺癌患者を対象に、分子生物学的因子としてアンドロゲン受容体（AR）、Ki67、および p53 の免疫組織学的解析を施行した。

C. 研究結果

1) 前立腺癌全症例と前立腺肥大症症例および正常男性群との間にアレルの頻度に差はないのに対し、進行性前立腺癌症例（stageC, stageD）は正常男性群に比べ有意に A アレルが多かった（ $p=0.016$ ）。（Jpn J. Clin Oncol. 2005）。

2) 多変量解析の結果、切除断端陽性（ $p=0.0263$ ）および Ki67 の高発現（ $p=0.0004$ ）が PSA 再発の独立した予後因子と考えられた（Urology, 2005）。

D. 考察, 結論

1) A alleleが前立腺癌の発生には関与していなかったが、前立腺癌の進展には関与を認め、A alleleが前立腺癌の進展のrisk factorと考えられた。

2) 切除断端陽性およびKi67の高発現がPSA再発の独立した予後因子である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsuchiya N, Wang L, Horikawa Y, Inoue T, Kakinuma H, Matsuura S, Sato K, Ogawa O, Kato T, Habuchi T. CA repeat polymorphism in the insulin-like growth factor-I gene is associated with increased risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. Int. J. Oncol., 26: 225-31, 2005

2. Kamoto T, Isogawa Y, Shimizu Y, Minamiguchi S, Kinoshita H, Kakehi Y, Mistumori K, Yamamoto S, Habuchi T, Kato T, Ogawa O. Association of a genetic polymorphism of the E-cadherin gene with prostate cancer in a Japanese population. Jpn. J. Clin. Oncol., 35: 158-161, 2005

3. Kobayashi T, Kinoshita H, Nishizawa K, Mitsumori K, Ogawa O, Kamoto T. Age-associated increase of prostate-specific antigen in a high level of men visiting urological clinics. Int. J. Urol., 12:733-738, 2005

4. Inoue T, Segawa T, Shiraishi T, Yoshida T, Toda Y, Yamada T, Kinukawa N, Kinoshita H, Kamoto T, Ogawa O. Androgen receptor, Ki67, and p53 expression in radical prostatectomy specimens predict treatment failure in Japanese population. Urology, 66:332-337, 2005

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし。

II-3 分担研究報告書

分担研究者 村井 勝

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討

研究要旨

前立腺癌組織における STAT3 のリン酸化が、癌の浸潤度と悪性度に関与している。

分担研究者氏名： 村井 勝  
所属機関名、職名：慶應義塾大学医学部泌尿器科教授

A. 研究目的

Interleukin-6 (IL-6) は前立腺癌の autocrine growth に関与し、受容体を介して signal transducers and activators of transcription3 (STAT3) をリン酸化し、前立腺癌の増殖や分化のシグナル伝達に関与する可能性が考えられる。本検討では、根治的前立腺癌摘除術により得られた摘除検体の STAT3 のチロシンリン酸化を免疫組織化学的に解析し、その臨床病理学的意義につき検討した。

B. 研究方法

根治的前立腺癌摘除術が施行された 92 例の摘除検体のパラフィン包埋切片を対象に、p-STAT3、total STAT3 の発現を免疫組織化学的に検討した。免疫染色の判定は、核内の陽性細胞率により 0 (認めない)、1+ (25%以下)、2+ (26%~49%)、3+ (50%以上) とした。

C. 研究結果

92 例中 66 例 (71.7%) が病理学的に限局性前立腺癌であった。p-STAT3 の発現は、0 が 8 例、1+ が 20 例、2+ が 23 例、3+ が 41 例であった。total STAT3 の発現は、0 が 0 例、1+ が 3 例、2+ が 2 例、3+ が 87 例であった。p-STAT3 の発現と Gleason score の間に有意な関連性 ( $p=0.0096$ ) を認めた。p-STAT3 が 3+ の発現群では有意に pT3 ( $p=0.0047$ )、extracapsular extension ( $p=0.0015$ ) を示す頻度が高かった。

D. 考察

p-STAT3 の発現と microvascular invasion、perineural invasion、seminal vesicle invasion

との間に有意な関連性を認めなかった。術後5年目の PSA 非再発は、p-STAT3 の発現が 2+ 以下が 86.7%、3+ が 68.7% であり、p-STAT3 の発現が 3+ の群は有意に術後の PSA 再発が高かった。

E. 結論

前立腺癌組織における STAT3 のリン酸化は、限局性前立腺癌の invasiveness や aggressiveness に関与することが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohigashi T, Kanao K, Kikuchi E, Nakagawa K, Nakashima J, Marumo K, Murai M. Prostate specific antigen adjusted for transition zone epithelial volume: the powerful predictor for the detection of prostate cancer on repeat biopsy. *J. Urol.*, 173:1541-5, 2005.
2. Kuroda K, Horiguchi Y, Nakashima J, Kikuchi E, Kanao K, Miyajima A, Ohigashi T, Umezawa K, Murai M. Prevention of cancer cachexia by a novel nuclear factor {kappa}B inhibitor in prostate cancer. *Clin Cancer Res.*, 11:5590-4, 2005.
3. Horingaga M, Okita H, Nakashima J, Kanao K, Sakamoto M, Murai M. Clinical and pathological significance of activation of signal transducer and activator of transcription 3 in prostate cancer. *Urology*, 66: 671-675, 2005.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし。

## I 総括研究報告書

主任研究者 内藤誠二

早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究

### 研究要旨

「早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究」の患者登録を継続している。

主任研究者氏名： 内藤誠二  
所属機関名、職名：九州大学大学院医学研究院泌尿器科 教授

#### A. 研究目的

限局性前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後の PSA 再発症例に対して、内分泌療法前に放射線療法を行うことの臨床的有用性を、内分泌療法単独とのランダム化比較試験により評価する。primary endpoint は抗アンドロゲン剤（ビカルタミド）の Time-to-Treatment Failure (TTF) とし、secondary endpoint はプロトコール治療の TTF、全生存期間、無増悪生存期間、放射線、抗アンドロゲン剤、LH-RH アナログの有害事象、QOL とした。

#### B. 研究方法

登録時に次の A 群（内分泌療法群）か B 群（放射線療法群）にランダム割付される。治療開始後、臨床再発または PSA 再発を認めた場合、または有害事象や患者拒否により治療継続が困難となった場合、Time to treatment failure (TTF) と判断する。A 群では抗アンドロゲン剤による治療とその後の TTF に対する LH-RH アナログ治療をもってプロトコール治療とし、B 群では前立腺床に対する 64.8Gy の外照射、その後 TTF を生じたら A 群と同様の治療をもってプロトコール治療とする。登録期間は 4 年、追跡期間は登録終了後 5 年とし、総研究期間は 9 年とする。

#### C. 研究結果

1) 当研究は Japan Clinical Oncology Group (JCOG) にプロトコール審査及び、データマネージメントを依頼し研究を行なっている。H16 年 4 月 13 日、審査を終了しプロトコール承認を受け、5 月より、患者登録を開始した。H18 年 3 月 23 日現在、29 例の登録が得られているが、重篤な有害事象は認めていない。なお、この研究の概要の紹介論文が、Jpn J Clin Oncol, 35:34-36, 2005 に掲載された。  
2) 症例登録推進のため、研究参加施設の見直し

を行なった。さらに、根治術後の PSA 再発に関する総説論文（Jpn J Clin Oncol, 2005; 35:365-74）を執筆し、その別冊を参加施設に配布し、本研究の位置づけと重要性について参加医師の認識を高めた。さらに、データ記入のためのカルテ用シールや患者紹介のための研究紹介パンフレットを作成し、各施設に配布した。

#### D. 考察

登録症例数が予定を下回っており、登録を増やすための種々の工夫を行なっている。今後も積極的に患者登録を進めていきたい。

#### E. 結論

現在、患者登録を行い、プロトコール治療を推進中である。治療による重篤な有害事象は認めていない。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yokomizo A, Tobisu K, Kawamoto H, Nihei K, Ishizuka N, Naito S. Randomized Controlled Trial to Evaluate Radiation plus Endocrine Therapy or Endocrine Therapy alone for PSA failure after radical prostatectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0401. Jpn. J. Clin. Oncol., 35:34-36, 2005.
2. Naito S. Evaluation and management of prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. 35:365-74, 2005.

##### 2. 学会発表

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし。

## II-1 分担研究報告書

分担研究者 塚本 泰司

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究

### 研究要旨

根治的前立腺摘除術における神経温存手術の適応症例のアルゴリズムを作成し、その妥当性を検討した。

分担研究者氏名： 塚本泰司  
所属機関名、職名：札幌医科大学泌尿器科 教授

### A. 研究目的

前立腺癌の治療では根治性と QOL の維持の両者を考慮する必要がある。神経温存は後者には寄与するが、根治性の点で問題がないわけではない。特に外科的切除縁 (SM) 陽性の頻度が危惧される。SM 陽性は PSA failure の危険因子でもある。そこで、これまでの当科における神経温存および非温存手術の結果をもとに、神経温存手術の適応症例のアルゴリズムを作成し、その妥当性を検討した。

B. 研究方法臨床病期 T1c、T2a 前立腺癌に対する神経温存の適応は以下のように決定した。

1) 両側温存：生検で前立腺尖部（両側）から癌検出されなかった場合、あるいは尖部陽性でも PSA<10ng/ml かつ Gleason 6 以下。

2) 片側温存：尖部陽性でも片側のみであれば対側温存。

50 例の前立腺癌に対して検討を行った。このうち、両側の温存は 32 例、片側の温存は 11 例で可能であったが、術中の判断、患者の希望の有無などなどにより実際に両側温存が施行されたのは 9 例、片側温存は 11 例であった。

### C. 研究結果

これら 20 例の病理学的病期は、T2:16 例、T3a:2 例、T3b:2 例であった。SM 陽性 3 例に認められた。SM 陽性であった 3 例中 2 例は両側温存の適応があったが、術中の判断で片側のみの温存となった。SM 陽性はいずれも温存しなかった側に認められた。残り 1 例は片側温存の適応症例であったが、これも非温存側に認められた。したがって、実際に温存側が SM 陽性となった症例はなかった。

### D. 考察

アルゴリズムどおりに温存を行っていた場合には、上記 3 例のうち 2 例が SM 陽性となっていた可能性があるが、術中の判断で回避できたことになる。

### E. 結論

今回のアルゴリズムは神経温存の適応を決定する上である程度の妥当性をもっているものと思われた。術中の判断も重要であることも示唆された。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Uchida K, Masumori N, Takahashi A, Itoh N, Matusik RJ, Tsukamoto T. Murine androgen-independent neuroendocrine carcinoma promotes metastasis of human prostate cancer cell line LNCaP. Prostate, 66:536-545, 2006.
2. Kitamura H, Torigoe T, Asanuma H, Hisasue S, Suzuki K, Tsukamoto T, Sato M, Sato N. Cytosolic overexpression of P62 sequestosome 1 in neoplastic prostatic tissue. Histopathology 48:157-161, 2006.
3. Shimizu T, Hisasue S, Sato Y, Kato R, Kobayashi K, Tsukamoto T. Erectile dysfunction following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy and its treatment with sildenafil. Int. J. Urol., 12: 552-557, 2005.
4. Uchida K, Masumori N, Takahashi A, Itoh N, Tsukamoto T. Characterization of prostatic neuroendocrine cell line established from neuroendocrine carcinoma of transgenic mouse allograft model. Prostate, 62: 40-48, 2005.

#### 2. 学会発表

### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし。

## II-2 分担研究報告書

分担研究者 小川 修

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究

### 研究要旨

1. 前立腺癌の進展にE-カドヘリン多型が関与している。
2. 切除断端陽性およびKi67の高発現が根治的前立腺摘除術後のPSA再発の独立した予後因子である。

分担研究者氏名： 小川 修

所属機関名、職名：京都大学医学研究科泌尿器科学 教授

### A. 研究目的

- 1) 前立腺癌の発症原因として、遺伝的要因の関与も示唆されている。今回 E-cadherin 遺伝子のプロモーター領域の-160A/C 遺伝子多型（転写効率に関与していると報告されている）とヒト前立腺癌の発生リスク及び臨床病期との関連を検討した。
- 2) また我々は、根治的前立腺切除術後の癌の進行を予測するマーカーを同定すべく、組織マイクロアレイを用い、前立腺特異的抗原（PSA）再発と臨床病理学的因子および分子生物学的因子との相関を解析した。

### B. 研究方法

- 1) 1995年から2001年まで京都大学および秋田大学にて診断された前立腺癌236例、前立腺肥大症209例および正常男性139例を対象に E-cadherin 遺伝子のプロモーター領域の-160A/C 遺伝子多型の解析を行った。
- 2) 1995年から2001年まで京都大学で根治的前立腺切除術を施行した52例前立腺癌患者を対象に、分子生物学的因子としてアンドロゲン受容体（AR）、Ki67、および p53 の免疫組織学的解析を施行した。

### C. 研究結果

- 1) 前立腺癌全症例と前立腺肥大症症例および正常男性群との間にアレルの頻度に差はないのに対し、進行性前立腺癌症例（stageC, stageD）は正常男性群に比べ有意に A アレルが多かった（ $p=0.016$ ）。（Jpn J. Clin Oncol. 2005）。
- 2) 多変量解析の結果、切除断端陽性（ $p=0.0263$ ）および Ki67 の高発現（ $p=0.0004$ ）が PSA 再発の独立した予後因子と考えられた（Urology, 2005）。

### D. 考察, 結論

- 1) A alleleが前立腺癌の発生には関与していなかったが、前立腺癌の進展には関与を認め、A alleleが前立腺癌の進展のrisk factorと考えられた。
- 2) 切除断端陽性およびKi67の高発現がPSA再発の独立した予後因子である。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Tsuchiya N, Wang L, Horikawa Y, Inoue T, Kakinuma H, Matsuura S, Sato K, Ogawa O, Kato T, Habuchi T. CA repeat polymorphism in the insulin-like growth factor-I gene is associated with increased risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. Int. J. Oncol., 26: 225-31, 2005
2. Kamoto T, Isogawa Y, Shimizu Y, Minamiguchi S, Kinoshita H, Kakehi Y, Mistumori K, Yamamoto S, Habuchi T, Kato T, Ogawa O. Association of a genetic polymorphism of the E-cadherin gene with prostate cancer in a Japanese population. Jpn. J. Clin. Oncol., 35: 158-161, 2005
3. Kobayashi T, Kinoshita H, Nishizawa K, Mitsumori K, Ogawa O, Kamoto T. Age-associated increase of prostate-specific antigen in a high level of men visiting urological clinics. Int. J. Urol., 12:733-738, 2005
4. Inoue T, Segawa T, Shiraishi T, Yoshida T, Toda Y, Yamada T, Kinukawa N, Kinoshita H, Kamoto T, Ogawa O. Androgen receptor, Ki67, and p53 expression in radical prostatectomy specimens predict treatment failure in Japanese population. Urology, 66:332-337, 2005

#### 2. 学会発表

### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし。

## II-3 分担研究報告書

分担研究者 村井 勝

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討

### 研究要旨

前立腺癌組織における STAT3 のリン酸化が、癌の浸潤度と悪性度に関与している。

分担研究者氏名： 村井 勝  
所属機関名、職名：慶應義塾大学医学部泌尿器科教授

との間に有意な関連性を認めなかった。術後5年目のPSA非再発は、p-STAT3の発現が2+以下が86.7%、3+が68.7%であり、p-STAT3の発現が3+の群は有意に術後のPSA再発が高かった。

### A. 研究目的

Interleukin-6 (IL-6) は前立腺癌の autocrine growth に関与し、受容体を介して signal transducers and activators of transcription3 (STAT3) をリン酸化し、前立腺癌の増殖や分化のシグナル伝達に関与する可能性が考えられる。本検討では、根治的前立腺摘除術により得られた摘除検体の STAT3 のチロシンリン酸化を免疫組織化学的に解析し、その臨床病理学的意義につき検討した。

### B. 研究方法

根治的前立腺摘除術が施行された 92 例の摘除検体のパラフィン包埋切片を対象に、p-STAT3、total STAT3 の発現を免疫組織化学的に検討した。免疫染色の判定は、核内の陽性細胞率により 0 (認めない)、1+ (25%以下)、2+ (26%~49%)、3+ (50%以上) とした。

### C. 研究結果

92 例中 66 例 (71.7%) が病理学的に限局性前立腺癌であった。p-STAT3 の発現は、0 が 8 例、1+ が 20 例、2+ が 23 例、3+ が 41 例であった。total STAT3 の発現は、0 が 0 例、1+ が 3 例、2+ が 2 例、3+ が 87 例であった。p-STAT3 の発現と Gleason score の間に有意な関連性 ( $p=0.0096$ ) を認めた。p-STAT3 が 3+ の発現群では有意に pT3 ( $p=0.0047$ )、extracapsular extension ( $p=0.0015$ ) を示す頻度が高かった。

### D. 考察

p-STAT3 の発現と microvascular invasion、perineural invasion、seminal vesicle invasion

### E. 結論

前立腺癌組織における STAT3 のリン酸化は、限局性前立腺癌の invasiveness や aggressiveness に関与することが示唆された。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Ohigashi T, Kanao K, Kikuchi E, Nakagawa K, Nakashima J, Marumo K, Murai M. Prostate specific antigen adjusted for transition zone epithelial volume: the powerful predictor for the detection of prostate cancer on repeat biopsy. J. Urol., 173:1541-5, 2005.
- Kuroda K, Horiguchi Y, Nakashima J, Kikuchi E, Kanao K, Miyajima A, Ohigashi T, Umezawa K, Murai M. Prevention of cancer cachexia by a novel nuclear factor  $\{\kappa\}$ B inhibitor in prostate cancer. Clin Cancer Res., 11:5590-4, 2005.
- Horingaga M, Okita H, Nakashima J, Kanao K, Sakamoto M, Murai M. Clinical and pathological significance of activation of signal transducer and activator of transcription 3 in prostate cancer. Urology, 66: 671-675, 2005.

#### 2. 学会発表

### H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得 なし
- 実用新案登録 なし。

## II-4 分担研究報告書

分担研究者 寛 善行

早期前立腺癌に対する根治術後のQOLの解析と新たなbiomarkerの開発に関する研究

### 研究要旨

根治術後のQOLの解析を行なうとともに、新たなbiomarkerの開発を行っている。

分担研究者氏名： 寛 善行  
所属機関名、職名：香川大学医学部泌尿器科教授

- 1) 早期前立腺癌患者の根治治療後のQOL解析
  - A) 厚生労働科学研究「早期前立腺がんにおける根治術後の再発に対する標準的治療法の確立に関する研究」班におけるランダム化比較試験（JCOG0401）において、登録時と1年後の2治療群におけるQOLの変化を解析中である。
  - B) 待機療法を1年間継続した患者のQOLの変化に関する研究
  - C) 「Stage T1c前立腺がんに対する暫時ムチ量経過観察を初期治療戦略とする縦断的介入研究」（厚生労働省がん研究助成金計画研究11-10）にて、本調査に登録され待機療法を選択した118例の登録時と1年後のQOLを解析した。その結果、登録時のQOLは国民標準値と比較して「身体機能」、「体の痛み」、「活力」は有意に良好であった。待機療法1年後のQOLにおいては、包括的QOL、疾患特異的QOLとも「身体機能」以外は変化が見られなかった。「身体機能」の低下は加齢に伴う低下と推測された（日本泌尿器科学会総会、米国泌尿器科学会年次総会で発表予定）。
  - D) Expanded Prostate cancer Index Composite (EPIC) 日本語版の開発

限局性前立腺癌患者に対する治療選択肢は多様化し、密封小線源永久挿入治療やホルモン治療を施行する患者数が増加している。これらの患者の

QOLを評価するための尺度であるEPICの日本語版を作成し、役400名の治療後の患者を対象に妥当性試験を行った（日泌尿会誌96：657, 2005）。

### 2) 早期前立腺癌に対する新たなbiomarkerの開発に関する研究

早期前立腺癌の予後や病勢変化は、血清PSAや関連するマーカー（free PSA, PSA-density, PSA-velocityなど）では予測しえない要素があることが知られている。我々は、早期前立腺癌に対する新たなbiomarkerとして、細胞外基質蛋白であるCyr-61や細胞の遊走や転移などに関すると考えられるautotaxin、前立腺癌に特異的に発現する核基質蛋白EPCAの血清レベルを、種々の病期の前立腺癌患者で測定し、臨床的有用性を検討中である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 竹上未紗、寛 善行ほか、Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) 日本語版の開発：翻訳と文化的融合。日泌尿会誌 96：657-669, 2005
2. Uetsuki H, Tsunemori H, Taoka R, Haba R, Ishikawa M, Kakehi Y. Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate. J Urol 174: 514-518, 2005.

### 2. 学会発表

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし。

## II-5 分担研究報告書

分担研究者 馬場 志郎

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討

### 研究要旨

腹腔鏡下前立腺摘除術における切除断端陽性は有意に前立腺右側に存在していた。

主任研究者氏名： 馬場 志郎  
所属機関名、職名：北里大学医学部泌尿器科 教授

腹腔鏡下前立腺摘除術におけるapical anterior regionの切除について、注意が必要であるとともにscissors contact angleも含めた更なる検討が必要である。

### A. 研究目的

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理的検討として、前立腺癌に対する腹腔鏡下前立腺摘除術における病理学的なmargin statusについて解析をおこなった。

### B. 研究方法

2000年2月から2003年3月までに北里大学病院で腹腔鏡下前立腺摘除術を施行された101症例を対象とした。病理検体は5mm間隔のwhole-organ step-section techniqueを用いて診断し、外科的切除縁陽性部位は、以下の6箇所に分類した(apex anterior: AA, apex posterior: AP, mid anterior: MA, mid posterior: MP, base anterior: BA, base posterior: BP)。年齢中央値は65歳(range 48-77歳, 平均65歳)であり、術前PSA中央値は8.0 ng/ml (range 2.3 - 22.0, 平均8.7 ng/ml)であった。

### C. 研究結果

全体での外科的切除縁陽性率は22.8% (23/101)であり、pT2の7.2% (5/69), pT3の56.3% (18/32)にそれぞれ認めた( $p < 0.0001$ , pT2 vs. pT3)。また3症例については、複数箇所において外科的切除縁陽性を認めた(13.0%: 3/23)。AA, AP, MA, MP, BAおよびBPの各解剖学的部位における陽性率は、それぞれ57.7% (15/26) 7.7% (2/26), 11.5% (3/26), 7.7% (2/26), 7.7% (2/26), および7.7% (2/26)であった。さらに外科的切除縁陽性の存在部位は、前立腺左側と比較し(34.6%: 9/26), 有意に前立腺右側に存在していた(65.4%: 17/26,  $p < 0.0001$ )。

### D. 考察

E. 結論=腹腔鏡下前立腺摘除術におけるapical anterior regionの切除について、有意に前立腺右側に存在していた

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Satoh T, Irie A, Egawa S, Baba S. *In situ* gene therapy for prostate cancer. *Cur Gene Ther.* 5:111-119, 2005.
2. Matsumoto K, Satoh T, Egawa S, Shimura S, Kuwao S, Baba S. Efficacy and morbidity of transrectal ultrasound-guided 12-core biopsy for detection of prostate cancer in Japanese men. *Int J Urol* 4:353-360, 2005.
3. Satoh T, Matsumoto K, Fujita T, Tabata K, Okusa H, Tsuboi T, Arakawa T, Irie A, Egawa S, Baba S. Cancer core distribution in patients diagnosed by extended transperineal prostate biopsy. *Urology* 66: 111-118, 2005.
4. Satoh T, Kitano M, Fujita T, Ishiyama H, Niibe Y, Okusa H, Matsumoto K, Irie A, Arakawa T, Egawa S, Hayakawa K, Baba S. High-dose rate iridium-192 brachytherapy boost to external beam radiation therapy for prostate cancer in Japanese men. *Jpn J Endourol SWL*, 2005.

#### 2. 学会発表

### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし。

### III 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yokomizo A, Tobisu K, Kawamoto H et al.	Randomized Controlled Trial to Evaluate Radiation plus Endocrine Therapy or Endocrine Therapy alone for PSA failure after radical prostatectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0401.	Jpn. J. Clin. Oncol.	35	34-36	2005
Naito S.	Evaluation and management of prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer.	Jpn. J. Clin. Oncol.	35	365-374	2005
Uchida K, Masumori N, Takahashi A et al.	Murine androgen-independent neuroendocrine carcinoma promotes metastasis of human prostate cancer cell line LNCaP.	Prostate	66	536-545	2006
Shimizu T, Hisasue S, Sato Y, et al.	Erectile dysfunction following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy and its treatment with sildenafil.	Int. J. Urol.	12	552-557	2005
Kamoto T, Isogawa Y, Shimizu Y, et al	Association of a genetic polymorphism of the E-cadherin gene with prostate cancer in a Japanese population.	Jpn. J. Clin. Oncol.	35	158-161	2005
Inoue T, Segawa T, Shiraishi T, et al	Androgen receptor, Ki67, and p53 expression in radical prostatectomy specimens predict treatment failure in Japanese population.	Urology	66	332-337	2005
Kuroda K, Horiguchi Y, Nakashima J, et al.	Prevention of cancer cachexia by a novel nuclear factor $\{\kappa\}$ B inhibitor in prostate cancer.	Clin. Cancer Res.	11	5590-5594	2005
Ohigashi T, Kanao K, Kikuchi E, et al	Prostate specific antigen adjusted for transition zone epithelial volume: the powerful predictor for the detection of prostate cancer on repeat biopsy.	J. Urol.	173	1541-1545	2005
Matsumoto K, Sato T, Egawa S, et al.	Efficacy and morbidity of transrectal ultrasound-guided 12-core biopsy for detection of prostate cancer in Japanese men.	Int. J. Urol.	4	353-360	2005

Satoh T, Matsumoto K, Fujita T, et al.	Cancer core distribution in patients diagnosed by extended transperineal prostate biopsy.	Urology	66	111-118	2005
--	---	---------	----	---------	------

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

Clinical Trial Note

## Randomized Controlled Trial to Evaluate Radiotherapy ± Endocrine Therapy Versus Endocrine Therapy Alone for PSA Failure after Radical Prostatectomy: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0401

Akira Yokomizo<sup>1</sup>, Hiroshi Kawamoto<sup>2</sup>, Keiji Nihei<sup>3</sup>, Naoki Ishizuka<sup>2</sup>, Yoshiyuki Kakehi<sup>4</sup>, Ken-ichi Tobisu<sup>5</sup> and Seiji Naito<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, Fukuoka, <sup>2</sup>Cancer Information and Epidemiology Division, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, <sup>3</sup>Radiation Oncology Division, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, <sup>4</sup>Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kita-gun, Kagawa and <sup>5</sup>Shizuoka Cancer Center Hospital, Sunto-gun, Shizuoka, Japan

Received July 9, 2004; accepted November 3, 2004

A randomized controlled trial has started in Japan to evaluate radiotherapy and endocrine therapy for prostate-specific antigen (PSA) failure after radical prostatectomy. Patients who have PSA failure after radical prostatectomy for localized prostate cancer (T1–2N0M0) are randomized into treatment groups of either radiotherapy ± endocrine therapy or endocrine therapy alone. The Urologic Oncology Study Group (UOSG) in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) composed of 36 specialized institutions will recruit 200 patients. The primary end-point is time to treatment failure (TTF) of bicalutamide, and secondary end-points are TTF of protocol treatment, progression-free survival, overall survival, adverse events and quality of life (QOL). The Clinical Trial Review Committee of the JCOG approved the protocol on April 13, 2004, and the study was activated on May 17, 2004.

*Key words: prostate cancer – prostatectomy – PSA failure – endocrine therapy – radiation*

### PROTOCOL DIGEST OF THE JCOG 0401

#### TRIAL BACKGROUNDS

In spite of improvements in both the detection of early prostate cancer and surgical techniques, ~35% of men develop prostate-specific antigen (PSA) failure after radical prostatectomy (1). Most of the recurrences after radical prostatectomy are detected only by a rise in the PSA level (2). Those who have local recurrence may benefit from radiation therapy, whereas those who have metastatic disease may benefit from systemic treatment, the most common of which is androgen deprivation (2). As computed tomography (CT) scans or bone scans usually cannot detect the recurrent sites, a standard has not yet been established for the treatment of PSA failure after prostatectomy.

#### PURPOSE

The purpose of the trial was to evaluate radiotherapy ± endocrine therapy in comparison with endocrine therapy alone for PSA failure after radical prostatectomy.

#### STUDY SETTING

The study was a multi-institutional (36 specialized centers), randomized controlled trial.

#### RESOURCES

The study was supported by Health Sciences Research Grants for Clinical Research for Evidenced Based Medicine and Grants-in-Aid for Cancer Research (14S-4), from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

#### END-POINTS

In general, overall survival (OS) is supposed to be the best primary end-point to compare the clinical advantage in

For reprints and all correspondence: Seiji Naito, Department of Urology, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan.  
E-mail: naito@uro.med.kyushu-u.ac.jp

randomized trials. However, the 10 year overall survival rate is expected to be >80% in this study, therefore OS will not be a good candidate for the primary end-point. The clinical progression-free survival is also not adequate as the primary end-point for the same reason. Regarding 'PSA failure', it may be a potential candidate for the primary end-point, but PSA failure will occur at least three times more frequently in the experimental arm, which causes confusion in evaluation. Therefore, the adequate primary end-point would be time to treatment failure (TTF) of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) analog as a hormone-refractory state of prostate cancer. As the TTF of bicalutamide can be evaluated more quickly than that of LH-RH analog and thus should be its good surrogate end-point, the TTF of bicalutamide is selected as a primary end-point in this study. In summary, the primary end-point is the TTF of bicalutamide, and secondary end-points are TTF of protocol treatment, clinical progression-free survival, OS, adverse events and patient-reported quality of life (QOL).

#### ELIGIBILITY CRITERIA

Tumors are staged according to the General Rule for Clinical and Pathological Studies on Prostate Cancer (Japanese Urological Association, The Japanese Society of Pathology), which is the 1997 revision of the TNM Classification of Malignant Tumours by the International Union Against Cancer (UICC) (3).

#### INCLUSION CRITERIA

(i) A diagnosis of localized prostate cancer (clinical stage T1-2N0M0) which was treated by radical prostatectomy; (ii) pathological stage: pT0/2/3 and pN0/x; (iii) the serum level of PSA once it has reached <0.1 ng/ml after radical prostatectomy and then increased to  $\geq 0.4$  ng/ml; (iv) a serum level of PSA  $\leq 1.0$  ng/ml at study entry; (v) no clinical recurrence based on abdominal and pelvic CT, and a bone scan; (vi) no history of chemotherapy, radiation therapy or endocrine therapy for any cancer; (vii) age  $\geq 20$  and  $\leq 79$  years; (viii) an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1; (ix) no blood transfusion within 28 days of entry; (x) sufficient organ function within 28 days of entry; and (xi) written informed consent.

#### EXCLUSION CRITERIA

(i) Synchronous or metachronous (within 5 years) malignancy other than carcinoma *in situ*; (ii) mental disease or mental symptoms which would affect the participant's decision to participate; (iii) continuous medication of steroids (exclude external use of steroids for skin); (iv) ischemic heart disease or arrhythmia which needs medical treatment; (v) poorly controlled hypertension; (vi) poorly controlled diabetes mellitus; (vii) history of cerebral infarction or myocardial infarction within 6 months; (viii) liver cirrhosis; and

(ix) interstitial pneumonia which requires ventilation assistance, oxygen inhalation, steroids or diuretic medicine.

#### RANDOMIZATION

Using telephone or fax contact with the JCOG Data Center after confirmation of the above criteria, patients are randomized by the minimization method of balancing the groups according to the Gleason score of the radical prostatectomy specimen, period from operation to PSA failure, and institution.

#### TREATMENT METHODS

*Endocrine therapy alone group (standard arm).* The protocol treatment includes the bicalutamide medication (80 mg/day). After TTF of bicalutamide, it is followed by LH-RH analog (leuprorelin acetate 3.75 mg/4 weeks or 11.25 mg/12 weeks, goserelin acetate 3.6 mg/4 weeks or 10.8 mg/12 weeks).

*Radiotherapy  $\pm$  endocrine therapy group (experimental arm).* The total dose of 64.8 Gy/36 Fr (50 days) external beam irradiation is delivered to the prostatic bed. If the patient has no treatment failure, no additional therapy will be given. In case of treatment failure of radiation therapy, bicalutamide medication will be started in the same way as in the standard arm. After the treatment failure of bicalutamide, a LH-RH analog is given to the patients as in the case of endocrine therapy alone.

#### DEFINITION OF TREATMENT FAILURE

- (i) PSA increase beyond 0.4 ng/ml if previous value is <0.4 ng/ml
- (ii) Any PSA increase if previous value is  $\leq 0.4$  ng/ml
- (iii) Clinical progression or clinical recurrence
- (iv) Adverse event
- (v) Patient refusal to continue treatment
- (vi) Any cause of death
- (vii) Poor compliance (less than two-thirds of planned dose) of oral bicalutamide at two consecutive visits (only for bicalutamide treatment failure)

#### FOLLOW-UP

All patients are followed-up by their urologist at least every 3 months for more than 5 years. Blood tests including PSA and urinalysis are performed during the follow-up interval. Abdominal and pelvic CT, chest X-ray and bone scan are carried out every 12 months. The symptoms and adverse events are surveyed at each visit.

#### STUDY DESIGN AND STATISTICAL METHODS

This trial is designed to evaluate the superiority of radiotherapy  $\pm$  endocrine therapy to endocrine therapy alone in terms of the TTF. Almost half of the patients can be cured by radiation therapy alone (4-6), therefore, these patients are

expected to have a greatly prolonged TTF after radiation (radiation responder). In contrast, the other half of the patients irradiated are expected to have a treatment failure of radiation therapy (non-responder) and they will have a TTF not significantly shorter than that of those on bicalutamide therapy. In the standard arm, there have been no published data concerning the TTF of bicalutamide for PSA failure after radical prostatectomy. Therefore, we assumed the TTF of bicalutamide therapy in this study to be 4–5 years, based on the report in which the median TTF of bicalutamide therapy for localized prostate cancer was 63.5 months (7). The median TTF in the experimental arm can be calculated on the assumption that the TTF in a radiation responder (50% of the experimental arm) is prolonged three times more than in the non-radiation responders (50% of the experimental arm). Therefore, the median TTF in the experimental arm will be 6.6 years (4.0 years in non-responders and 12.0 years in responders) and 8.3 years (5.0 years in non-responders and 15.0 years in responders). We calculated sample sizes based on Schoenfeld and Richter's methods (8) with 5 year follow-up after 4 years of accrual. If the TTF in the standard arm is 4.0 years, the detectable difference in TTF and sample size per arm will be 2.6 years and 83 cases, respectively. If TTF in the standard arm is 5.0 years, the detectable difference in TTF and sample size per arm will be 3.3 years and 93 cases, respectively. This will provide an 80% power to detect the difference between the assumed TTF in the experimental arm and the TTF in the standard arm (non-responder in the experimental arm compatible) at a 5% one-sided alpha level. Based on these data, the planned sample size is 100 cases in one arm.

## QOL

All the patients are enrolled prospectively in a QOL survey using a validated assessment tool and are evaluated before the treatment and 1-year after the treatment. The health-related QOL is assessed using the Japanese version of the RAND Health-Item Short Form 36 (SF-36) version 2.0 (9), and cause-specific QOL is analyzed by the UCLA Prostate Cancer Index which was established by Litwin et al. (10). The Japanese version of SF-36 and that of UCLA PCI were assessed as described previously (11–13).

## INTERIM ANALYSIS AND MONITORING

An interim analysis is planned to be performed once, taking into account multiplicity using the Lan and DeMets approach. The Data and Safety Monitoring Committee (DSMC) of the JCOG independently reviews the interim analysis report, and an early termination of the trial may be considered at that stage. In-house interim monitoring is performed by the Data Center to ensure data submission, patient eligibility, protocol compliance, safety and on-schedule study progress. The monitoring reports are submitted to and reviewed by the UOSG and the DSMC every 6 months.

## PARTICIPATING INSTITUTIONS (FROM NORTH TO SOUTH)

Hokkaido University, Sapporo Medical University, Tohoku University, Miyagi Cancer Center, Akita University, Tsukuba University, Tochigi Cancer Center, Gunma University, Chiba Cancer Center, Chiba University, National Cancer Center Hospital, Tokyo Women's Medical School, Keio University, The Jikei University, Nippon Medical School, Kitasato University, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata University, Yamanashi University, Shinshu University, Hamamatsu Medical School, Shizuoka Cancer Center, Nagoya University, Mie University, Kyoto University, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Kobe University, Nara Medical University, Shimane University, Kurashiki Central Hospital, Okayama University, Kagawa University, National Shikoku Cancer Center, Kyushu University, Kurume University and Kagoshima University.

A. Yokomizo, Study Coordinator; H. Kawamoto, Protocol Coordinator; K. Nihei, Radiation Oncology Study Coordinator; N. Ishizuka, Study Statistician; Y. Kakehi, QOL Coordinator; K. Tobisu, Chair of Urologic Oncology Study Group; S. Naito, Study Chair.

## References

1. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *J Am Med Assoc* 1999;281:1591–7.
2. Carroll P. Rising PSA after a radical treatment. *Eur Urol* 2001; 40:Suppl 2:9–16.
3. International Union Against Cancer, Urological tumours. In: Sobin LH, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 5th edn. New York: Wiley-Liss 1997;170–3.
4. Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, Park J, Althausen A, Heney NM, et al. Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:731–6.
5. Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, Hillman DW, Blute ML, Buskirk SJ, et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:845–50.
6. Anscher MS, Clough R, Dodge R. Radiotherapy for a rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: the first 10 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:369–75.
7. Iversen P, Tynrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000;164:1579–82.
8. Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics* 1982;38:163–70.
9. Ware JE, Kosinski M, Turner-Bowker DM, Gandek B. *How to Score Version 2 of the SF-12® Health Survey (With a Supplement Documenting Version 1)*. Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated, 2002.
10. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Brook RH. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Med Care* 1999;36:1002–12.
11. Fukuhara S, Ware JE Jr, Kosinski M, Wada S, Gandek B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1045–53.
12. Kakehi Y, Kamoto T, Ogawa O, Arai Y, Litwin MS, Suzukamo Y, et al. Development of Japanese version of the UCLA Prostate Cancer Index: a pilot validation study. *Int J Clin Oncol* 2002;7:306–11.
13. Suzukamo Y, Kakehi Y, Kamoto T, Arai Y, Ogawa O, Fukuhara S. Translation and adaptation of the UCLA prostate cancer index for use in Japan. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2002;93:659–68 (in Japanese).

Review Article

## Evaluation and Management of Prostate-specific Antigen Recurrence After Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer

Seiji Naito

Department of Urology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Received April 20, 2005; accepted May 15, 2005; published online June 23, 2005

A radical prostatectomy has been established as one of the standard management options for localized prostate cancer. However, a substantial proportion of patients who undergo a radical prostatectomy develop prostate-specific antigen (PSA) recurrence which is commonly defined as a PSA cut-off point value of 0.2 ng/ml. Although the management of PSA recurrence after radical prostatectomy may depend on the site of recurrence, it is quite difficult to identify the recurrent lesion accurately based on the currently available imaging technology. Patients who have surgical margin involvement or a Gleason score  $\leq 7$  based on the radical prostatectomy specimens, who do not have nodal or seminal vesicle involvement, and who develop a PSA recurrence  $> 1$ –2 years after surgery with a doubling time of  $> 1$  year, and whose pre-treatment PSA is  $< 1.0$ – $1.5$  ng/ml are considered to benefit from local treatment with at least 64 Gy of salvage radiotherapy. Patients with different characteristics are considered to have distant metastases or both local lesions and distant metastases, and thus may be candidates for hormonal manipulation rather than radiotherapy. Since local recurrent lesions are considered to be quite small at the early stage of PSA recurrence, hormonal manipulation may be sufficient to prevent disease progression instead of radiotherapy. However, the optimal type and timing of hormonal manipulation remain to be elucidated. As a result, no consensus regarding the treatment for PSA recurrence after radical prostatectomy has yet been reached.

*Key words:* prostate cancer – radical prostatectomy – prostate-specific antigen – recurrence – salvage radiotherapy – hormonal therapy

### INTRODUCTION

A radical prostatectomy has been established as the primary curative procedure for the treatment of localized prostate cancer. However, despite a marked downward stage shift due to widespread serum prostate-specific antigen (PSA) screening and improvement in surgical techniques, approximately one-third of all patients still demonstrate disease recurrence after surgery (1–8). For the majority of these patients, the first sign of recurrent disease is a rising PSA level without either clinical or radiographic evidence of disease—the so-called ‘PSA recurrence’ or ‘biochemical failure’. Rising PSA levels after radical

prostatectomy may be due to a local recurrence in the prostatic bed, occult distant metastases or a combination of both. Unfortunately, however, it is quite difficult to identify recurrent lesions accurately at an early stage of PSA recurrence. Local recurrence may be cured using salvage external-beam radiotherapy, whereas distant metastases cannot be cured with such local radiotherapy and such cases are instead indicated for systemic hormonal therapy. At present, there have been few studies comparing the outcomes of radiotherapy and endocrine therapy for PSA recurrence, and no consensus regarding the optimal treatment for PSA recurrence has yet been reached. The majority of patients with PSA recurrence after radical prostatectomy tend to be relatively young and healthy. Therefore, the treatment for PSA recurrence should aim not only to improve survival but also to preserve the quality of life. This review article discusses the evaluation and management of PSA recurrence after radical prostatectomy.

For reprints and all correspondence: Seiji Naito, Department of Urology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan.  
E-mail: naito@uro.med.kyushu-u.ac.jp

## DEFINITION OF PSA RECURRENCE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

Since serum PSA is produced almost exclusively by prostatic epithelial cells and its half-life is 3.15 days (9), it should decline to 0.78% of the original value by seven half-lives, and therefore it usually reaches an undetectable level within 21–30 days after radical prostatectomy (10,11). As a result, persistently detectable or subsequent rising serum PSA levels after radical prostatectomy indicate either residual prostate cancer or recurrence.

In order to standardize the definition of PSA recurrence after radical prostatectomy, various PSA cut-off points, such as >0.1 ng/ml (12), >0.2 ng/ml (8,13,14), >0.4 ng/ml (15,16) and >0.5 ng/ml (17) have been investigated. Amling et al. (16) suggested that a PSA level of  $\geq 0.4$  ng/ml may be the most appropriate cut-off point to use since a significant number of patients with lower PSA did not have a subsequent PSA progression. Freedland et al. (18) reported the 1 and 3 year risk of additional PSA progression in patients with a post-operative PSA value >0.2 ng/ml to be 86 and 100%, respectively, and concluded that a PSA value >0.2 ng/ml is an appropriate cut-off point to define PSA recurrence after radical prostatectomy. Pound et al. (8) reported that serum PSA level increases >0.2 ng/ml demonstrated an exponential growth curve if observed without any treatment, and he thus defined PSA recurrence as a detectable PSA level of at least 0.2 ng/ml. In patients with pathological stage C prostate cancer and at least one post-operative serum PSA level of 0.1 ng/ml, Schild et al. (19) found the subsequent freedom from failure to be 80% at 23 months in comparison with only 13% in patients with at least one post-operative PSA level of 0.2 ng/ml. They therefore concluded that a serum PSA level of 0.2 ng/ml is reflective of residual prostate cancer. Regarding the European Association of Urology (EAU) guidelines on prostate cancer, Aus et al. (20) mentioned that a serum PSA level of >0.2 ng/ml is mostly

associated with residual or recurrent disease. The European Consensus Group (21) also defined PSA recurrence after radical prostatectomy as a value of 0.2 ng/ml and one subsequent rise, and concluded that there is a major risk of progression when the PSA level reaches 0.4 ng/ml (Table 1).

The PSA recurrence-free survival after radical prostatectomy may be influenced by the timing of PSA determination as well as the PSA cut-off point. Oh et al. (22) surveyed the follow-up strategies after radical prostatectomy of 4467 American Urological Association urologists and reported that 1050 (24%) who returned evaluable surveys generally recommended office visits with a digital rectal examination (DRE), serum PSA and urinalysis approximately 3 or 4 times yearly during post-operative year 1, gradually tapering off to once or twice yearly by post-operative years 5–10. According to the EAU guidelines for the follow-up of prostate cancer after treatment with curative intent, PSA measurement is recommended to be performed at 3, 6 and 12 months after treatment, then every 6 months until 3 years, and thereafter annually (20). Pound et al. (8) reported that in patients with PSA recurrence, 45% developed the condition in the first 2 years after radical prostatectomy, 76% within the first 5 years, and the remaining 23% >5 years after surgery. This indicates that a prolonged PSA follow-up is necessary after radical prostatectomy.

The introduction of ultrasensitive PSA assays has now made it possible to predict PSA recurrence earlier. Doherty et al. (23) reported that only 3% of patients who achieved an undetectable (<0.01 ng/ml) PSA nadir had additional PSA recurrence defined as three consecutive rises in PSA, whereas 76% of those who did not reach undetectable levels had PSA recurrence. Ellis et al. (24) also reported that ultrasensitive PSA assays could detect PSA recurrence with a significant lead time (12.7–22.5 months) over conventional assays on condition that PSA recurrence was defined as >0.008 ng/ml on

**Table 1.** Principal conclusions of the European Consensus Group on the management of PSA relapse in prostate cancer (21)

1.	Total prostate-specific antigen (PSA) is the most widely used detection tool for prostate cancer; in the PSA range 2–6 ng/ml.
2.	PSA relapse means treatment failure.
3.	PSA relapse after radical prostatectomy is defined as a value of 0.2 ng/ml and one subsequent rise. There is a major risk of progression when PSA reaches 0.4 ng/ml.
4.	The ultrasensitive PSA assay should be used for monitoring patients but not for decision making.
5.	Secondary treatment after local failure of surgery should be instigated before PSA levels reach 1.0–1.5 ng/ml.
6.	The ASTRO definition of PSA failure should be used after radiotherapy. An alternative definition that might be considered is three cumulative rises above nadir.
7.	Treatment of PSA failure after local therapy depends on whether progression is local or distant. This process is best carried out using a continuous assessment process in the form of a nomogram or artificial neural network.
8.	Treatment of distant failure involves hormonal manipulation; the type and timing of therapy are based on physician and patient preference.
9.	For treatment of local failure after radical prostatectomy, salvage radiotherapy can be considered with or without hormonal therapy.
10.	Treatment of radiotherapy failure will require prostate biopsy, with imaging conducted on patients with a positive biopsy to confirm absence of distant failure. Local failure should subsequently be treated in well-selected patients with a choice of salvage radical prostatectomy, high-intensity-focused ultrasound, cryotherapy or external beam radiotherapy.
11.	A PSA level of <0.4 ng/ml after hormonal therapy can be considered an indicator of a positive response. The use of PSA to monitor second- or third-line interventions is not totally reliable.
12.	Remember that treating the patient, and not the PSA, remains the physician's primary goal.