

Wznowa biochemiczna 5 lat po telera dioterapii lub brachyterapii występuje u 5–20 proc. pacjentów z I grupy prognostycznej oraz u 30–60 proc. chorych z II i III grupy prognostycznej. Wyniki napromieniania oceniane są na podstawie seryjnie wykonywanych badań PSA, uważanych za wiarygodny wskaźnik odpowiedzi na leczenie. W przeciwieństwie do zabiegu operacyjnego obniżenie stężenia PSA po napromienianiu wymaga zwykle kilku- lub kilkunastomiesięcznego okresu, a najniższą wartość obserwuje się często dopiero 2–3 lata po leczeniu. Stężenie markera rzadko spada poniżej granicy oznaczalności. Definicja wznowy biochemicznej po radykalnej radioterapii miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego od wielu lat budzi liczne kontrowersje. Zgodnie z zaleceniami opublikowanymi w 1996 r. przez *American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Consensus Panel*, do rozpoznania wznowy biochemicznej upoważnia 3-krotnie potwierdzony w kolejnych badaniach wzrost stężenia PSA powyżej najniższej wartości osiągniętej po leczeniu. Przyjęte do badań klinicznych określenie czasu wystąpienia wznowy ma miejsce pomiędzy nadirem PSA po radioterapii i pierwszym z trzech kolejnych wzrostów. Celem pracy było porównanie definicji ASTRO z różnymi innymi propozycjami definicji wznowy biochemicznej. Przegląd piśmiennictwa wskazuje na możliwość poprawy definicji ASTRO. Dalsze badania z długim czasem obserwacji są jednak konieczne, aby ocenić związek różnych definicji wznowy biochemicznej z przebiegiem klinicznym choroby.

Słowa kluczowe: wznowa biochemiczna, radioterapia, definicja ASTRO, rak stercza.

Wznowa biochemiczna po radioterapii raka stercza

Biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy

Roman Makarewicz¹, Joanna Reszke²

¹Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera, UMK w Toruniu;

²Oddział Radioterapii, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Wznowa biochemiczna 5 lat po telera dioterapii lub brachyterapii występuje u 5–20 proc. pacjentów z I grupy prognostycznej (korzystne czynniki rokownicze) oraz u 30–60 proc. chorych z II i III grupy prognostycznej (pośrednie i niekorzystne czynniki rokownicze) [1].

Do niedawna wyniki napromieniania oceniano często na podstawie biopsji gruczołu krokowego. Obecnie zastąpiło ją seryjnie wykonywane badanie PSA, uważane za wiarygodny wskaźnik odpowiedzi na leczenie. Wprowadzono pojęcie okresu wolnego od wzrostu stężenia PSA – tzw. kontroli biochemicznej. W przeciwieństwie do zabiegu operacyjnego, obniżenie stężenia PSA po napromienianiu wymaga zwykle kilku- lub kilkunastomiesięcznego okresu, a najniższą wartość obserwuje się często dopiero 2–3 lata po leczeniu. Stężenie markera rzadko spada poniżej granicy oznaczalności. Oprócz wyjściowych czynników rokowniczych wpływ na poziom PSA ma także czas od zakończenia leczenia oraz osobnicza zdolność gruczołu krokowego do uwalniania markera [2]. Wprawdzie nie określono stężenia PSA, które byłoby najsilniej związane z całkowitą remisją, ale w analizie wieloczynnikowej wykazano, że stężenie poniżej 1 ng/ml jest niezależnym czynnikiem dla długotrwałego przeżycia bez objawów nawrotu [3].

Definicja wznowy biochemicznej po radykalnej radioterapii miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego od wielu lat budzi liczne kontrowersje. Zgodnie z zaleceniami opublikowanymi w 1996 r. przez *American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Consensus Panel*, do rozpoznania wznowy biochemicznej upoważnia 3-krotnie potwierdzony w kolejnych badaniach wzrost stężenia PSA powyżej najniższej wartości osiągniętej po leczeniu. Rekomendowane jest badanie poziomu PSA co 3–4 mies. w ciągu dwóch pierwszych lat po zakończeniu radioterapii oraz co 6 mies. w następnych latach. Przyjęte do badań klinicznych określenie czasu wystąpienia wznowy ma miejsce pomiędzy nadirem PSA po radioterapii i pierwszym z trzech kolejnych wzrostów. Wznowa biochemiczna nie jest odpowiednikiem wznowy klinicznej i nie upoważnia do rozpoczęcia leczenia. Rekomendowane jest publikowanie wyników badań klinicznych po 24-miesięcznej obserwacji od stwierdzenia wznowy biochemicznej [4].

Pomimo tego, że powyższa definicja przyjęta przez ASTRO jest powszechnie stosowana, od lat budzi wiele kontrowersji. Po pierwsze, nie określono, jaki wzrost poziomu PSA jest istotny. Trzy kolejne, niewielkie wzrosty stężenia PSA mogą być spowodowane przypadkowymi błędami laboratoryjnymi. Powszechnie znana jest, związana z osobniczym starzeniem, tendencja wzrostowa poziomu PSA, tak więc bardzo niskie wzrosty

Within 5 years, the rate of biochemical progression of the disease ranges from 5% to 20% for men with favorable-risk disease after interstitial or external irradiation, to as high as 30% to 60% for men with intermediate – to high-risk disease. PSA measurements are now widely available and are routinely used as an indicator of disease progression after definitive radiation therapy for prostate cancer. Because the prostate remains in place after radiation therapy, an undetectable value is not expected as after a radical prostatectomy. This has resulted in varying definitions of biochemical progression in the medical literature and many debates. A consensus conference held by the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) defined PSA failure as three consecutive rises in PSA-value.

The purpose of this paper is to compare the ASTRO definition with various alternative definitions of biochemical failure. There is potential for improvement in the ASTRO consensus definition. Further research is obligatory with a long follow-up to assess the relationship between various definitions and the clinical outcome.

Key words: biochemical failure, radiation therapy, ASTRO guidelines, prostate cancer.

(np. 0,03 ng/ml) obserwowane w długim przedziale czasowym nie muszą świadczyć o progresji. Przyjęta przez ASTRO definicja nie określa jednoznacznie, czy w celu wyznaczenia czasu wystąpienia wznowy biochemicznej istotna jest najniższa wartość PSA osiągnięta po napromienianiu, czy najniższa wartość PSA przed pierwszym z kolejnych trzech wzrostów. Definicja ASTRO nie odnosi się także do wartości powtarzających się (tzw. wiązanych), np. 0,1; 0,2; 0,3; 0,3; 0,7; 0,9 ng/ml, ani do nachyleń PSA. Zastosowanie definicji ASTRO po brachyterapii jest szczególnie problematyczne z powodu występowania u ponad 30 proc. pacjentów niewielkich wahań wartości PSA w ciągu pierwszych 5 lat po napromienianiu (tzw. efekt huśtawki, *bouncing*). Poziom PSA waha się także po zakończeniu teleradioterapii (rzadziej niż po brachyterapii), co może prowadzić do stawiania błędnych rozpoznań [3].

Jednym z najbardziej istotnych ustaleń, którego nie zawiera definicja ASTRO, jest określenie długości okresu obserwacji. W kilku badaniach wykazano, że zastosowanie omawianej definicji powinno wiązać się z co najmniej 5-letnim średnim okresem obserwacji [5, 6].

Wieloznaczność definicji wznowy biochemicznej przyjętej przez ASTRO *Consensus Panel* stała się przedmiotem wielu badań. Badacze z *William Buckland Radiotherapy Centre* analizowali wpływ różnych interpretacji definicji czasu wolnego od wznowy biochemicznej. Kontrowersyjna jest definicja wznowy biochemicznej oparta na trzech wzrostach wartości PSA w przypadku pojawienia się stabilnych poziomów markera w serii wzrostowej. W badaniu nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w liczbie zdarzeń wznowy, niezależnie od włączenia lub nie, do analizy grupy ze stabilizacją markera. Nie uzyskano także istotnych różnic dotyczących okresu wolnego od wznowy biochemicznej, w zależności od uznania wznowy standardowo przy trzecim wzroście PSA bądź już przy pierwszym wzroście markera [7].

Podobne badanie przeprowadzono w *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* w Nowym Jorku, gdzie porównano oryginalną definicję ASTRO z jej modyfikacjami. Pierwszą badaną modyfikacją jest wczesne rozpoznanie wznowy. Według definicji ASTRO rozpoznanie wznowy stwierdza się po osiągnięciu trzeciej rosnącej wartości PSA. W rzeczywistości, często w trakcie wzrostu poziomu markera mamy do czynienia z wznową, jednak brak wystarczających wartości PSA nie pozwala na taką klasyfikację. Przykładowo, pacjent jest oceniany jako zdrowy przez np. 3 lata, pomimo wzrostu poziomu markera. Kolejny, trzeci wzrost PSA pozwala na rozpoznanie wznowy biochemicznej, jednak wiadomo, że u chorego wznowa wystąpiła przed rokiem. Autorzy sugerują, że u pacjentów z niejednoznacznymi poziomami PSA należy wystrzegać się tzw. kredytu zaufania w formie okresu obserwacji. Proponują wczesne rozpoznawanie wznowy, tj. w czasie oznaczenia ostatniego prawidłowego poziomu PSA przed pierwszym z kolejnych wzrostów markera. Kolejną badaną modyfikacją definicji ASTRO jest wykluczenie konieczności seryjnych wzrostów PSA, tak więc stabilizacja markera pomiędzy kolejnymi wzrostami jest dopuszczalna.

Powyższe modyfikacje definicji ASTRO oceniano w grupie 1213 pacjentów leczonych brachyterapią lub skojarzoną techniką tele- i brachyterapii. Obserwacja chorych przeprowadzana była co 3–4 mies. w ciągu 2 pierwszych lat po leczeniu, co 6–10 mies. w okresie późniejszym. Porównanie modyfikacji z pierwotną definicją ASTRO pod względem okresu wolnego od wznowy biochemicznej nie wykazało istotnych różnic [8].

Thames i wsp. analizowali dane 4839 pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego, napromienianych w 9 ośrodkach onkologicznych, w latach 1986–1995, dawką całkowitą ≥ 60 Gy.

Do badania wykorzystano następujące definicje wznowy biochemicznej:

- 2, 3 lub 4 kolejne wzrosty PSA,
- 2, 3 lub 4 kolejne wzrosty PSA, poziom ostatniego PSA \geq 1,5 ng/ml,
- 2, 3 lub 4 kolejne wzrosty PSA, każdy wzrost \geq R, gdzie R = 0,5, 1, 2, ..., 10 ng/ml,
- PSA \geq absolutny nadir + N, gdzie N = 1, 2, ..., 10, 12, 15 ng/ml,
- PSA \geq aktualny nadir + N, gdzie N = 1, 2, ..., 9, 10 ng/ml,
- PSA \geq 0,2 lub 0,5 ng/ml.

Nadir absolutny to najniższa wartość PSA podczas całego okresu obserwacji, nadir aktualny – najniższy poziom PSA mierzony tuż przed wzrostem markera.

Zaproponowane przez autorów 4 najlepsze definicje pod względem czułości, swoistości, pozytywnych i negatywnych wartości predykcyjnych oraz ryzyka wystąpienia wznowy klinicznej po wznowie biochemicznej, to: 2 wzrosty \geq 0,5 ng/ml; poziom PSA \geq absolutny nadir + 2 ng/ml; poziom PSA \geq aktualny nadir + 2 lub 3 ng/ml. Definicje oparte na poziomie PSA $>$ 0,2 lub 0,5 ng/ml są znacznie mniej precyzyjne od pozostałych. Thames i wsp. podkreślają, że definicja ASTRO *Consensus Panel* jest dobrym, sprawdzonym narzędziem określania wznowy biochemicznej. Jednak powyższe, opracowane przez autorów 4 kryteria wystąpienia wznowy biochemicznej, charakteryzują się wyższą czułością i swoistością oraz nie powodują błędnych obliczeń kontroli biochemicznej [9].

Badacze z Uniwersytetu Michigan na podstawie danych dotyczących 688 pacjentów analizowali czułość i swoistość przedstawionych poniżej modyfikacji definicji wznowy biochemicznej:

- 1) 3 wzrosty – 3 kolejne wzrosty PSA, każdy wzrost musi być przynajmniej c proc. wyższy od poprzedniego; wartości c: 0, 2,5, 5, 7,5, ..., 30,
- 2) 3 wzrosty + 1,5 – jak definicja A+ poziom ostatniego PSA wynosi $>$ 1,5 ng/ml,
- 3) 2 wzrosty – wymagane są 2 kolejne wzrosty przynajmniej c proc. wyższe od poprzedniego,
- 4) 2 wzrosty + 1,5 – jak definicja C + poziom ostatniego PSA wynosi $>$ 1,5 ng/ml,
- 5) 12 mies. nachylenia – w każdym nowym pomiarze PSA w ciągu 12 mies. zmiana poziomu PSA; nachylenie PSA \geq k, wybrano zakres pozytywnych wartości k,
- 6) 12 mies. nachylenia + 1,5 – jak definicja E + poziom ostatniego PSA $>$ 1,5 ng/ml,
- 7) 18 mies. nachylenia – jak w definicji E, lecz nachylenie obserwowane jest przez 18 mies.,
- 8) 18 mies. nachylenia + 1,5 – jak w definicji G + poziom ostatniego PSA $>$ 1,5 ng/ml,
- 9) 24 mies. nachylenia – jak w definicji E, lecz nachylenie obserwowane jest w ciągu 24 mies.,
- 10) 24 mies. nachylenia + 1,5 – jak w definicji I + poziom ostatniego PSA $>$ 1,5 ng/ml.

Wyniki analizy wykazały, że poszerzenie definicji o dodatkowe kryterium wartości ostatniego wzrostu PSA $>$ 1,5 ng/ml prowadzi do podwyższenia swoistości definicji wznowy biochemicznej. Korzystanie z reguł opartych na nachyleniu poziomu PSA lub dwóch kolejnych wzrostach, prowadzi do wcześniejszego wykrycia wznowy, w porównaniu z definicją ASTRO. Autorzy podkreślają możliwość udoskonalenia definicji wznowy biochemicznej ASTRO. Podkreślają potrzebę przeprowadzenia dalszych badań z długim okresem obserwacji w celu zbadania zależności pomiędzy licznymi definicjami wznowy biochemicznej a wznową kliniczną [10].

Wnioski

Pomimo licznych kontrowersji związanych z definicją przyjętą przez ASTRO, wiele badań wykazało jej korelację z okresem wolnym od progresji i całkowitym przeżyciem. Definicja ASTRO *Consensus Panel* jest powszechnie stosowanym, dobrym narzędziem służącym ocenie skuteczności leczenia [10–12].

Piśmiennictwo

1. Zelefsky M, Valicenti R, Goodman K, Perez C. Prostate cancer. W: Principles and Practice of Radiation Oncology, 4th edition. Perez C, Brady L, Halperin E (red.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004; 1692-784.
2. Roach M, Wallner K. Cancer of prostate. In: Textbook of Radiation Oncology, 2th edition. Leibel S, Phillips T (red.). Saunders, Philadelphia 2004; 959-1030.
3. Zelefsky MJ, Leibel SA, Wallner KE, Whitmore WF Jr, Fuks Z. Significance of normal serum prostate-specific antigen in the follow-up period after definitive radiation therapy for prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 459-63.
4. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus Statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-41.
5. Vicini FA, Kestin LL, Martinez AA. The importance of adequate follow-up in defining treatment success after external beam irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 553-61.
6. Connell PP, Ignacio L, Mc Bride RB, et al. Caution in interpreting biochemical control rates after treatment of prostate cancer: Length of follow up influences results. *Urology* 1999; 54: 875-82.
7. Williams S. Ambiguities within the ASTRO consensus definition of biochemical failure: never assume all is equal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1083-92.
8. Kattan MW, Fearn PA, Leibel S, Potters L. The definition of biochemical failure in patients treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1469-1474.
9. Thames H, Kuban D, Levy L, et al. Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 929-43.
10. Taylor JM, Griffith KA, Sandler HM. Definitions of biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1212-19.
11. Horwitz EM, Vicini FA, Ziava EL, Dmuchowski CF, Stromberg JS, Martinez AA. The correlation between the ASTRO Consensus Panel definition of biochemical failure and clinical outcome for

patients with prostate cancer treated with external beam irradiation. American Society of Therapeutic Radiology and Oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 267-72.

12. Hanlon AL, Hanks GE. Scrutiny of the ASTRO consensus definition of biochemical failure in irradiated prostate cancer patients demonstrates its usefulness and robustness. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 559-66.

Adres do korespondencji

dr hab. med. **Roman Makarewicz**, prof. UMK
Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera, UMK
ul. Romanowskiej 2
85-796 Bydgoszcz
tel. +48 52 374 33 20
faks +48 52 374 34 32
e-mail: makarewiczr@co.bydgoszcz.pl, lucyna.balicka@gmail.com