

Wprowadzenie do praktyki klinicznej oznaczeń antygenu PSA (*specific prostate antigen*) zmieniło terapeutyczne podejście do leczenia raka gruczołu krokowego. Antygen PSA został zdefiniowany jako wrażliwy marker do monitorowania raka gruczołu krokowego. U pacjentów poddanych teleradioterapii (EBRT) wartość nadiru PSA po leczeniu jest statystycznie znaczącym wyznacznikiem wyników leczenia. ASTRO oceniło rolę badań PSA w kontroli po leczeniu radykalnym raka stercza, przyjmując definicję biochemicznej wznowy jako 3 kolejne wzrosty poziomu PSA w surowicy po nadirze spowodowanym terapią promieniowaniem. Praktyka kliniczna wykazała, że wzrost poziomu PSA po teleradioterapii jest możliwy i nie wiąże się z progresją choroby. Fenomen ten nazwano jako *PSA bounce*. W literaturze zostało opisanych kilka różnych definicji odbicia PSA (*PSA bounce*). Większość z nich została dowiedziona w badaniach klinicznych. Autorzy w prezentowanej pracy przedstawiają aktualny stan wiedzy na temat tego fenomenu po zastosowaniu radykalnej teleradioterapii.

Słowa kluczowe: *PSA bounce*, rak gruczołu krokowego, teleradioterapia.

Fenomen odbicia PSA po radykalnej teleradioterapii raka gruczołu krokowego

PSA bounce phenomenon after External Beam Radiation Therapy for prostate cancer

Krzysztof Roszkowski¹, Roman Makarewicz²

¹Oddział Radioterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy

²Katedra Onkologii i Klinika Brachyterapii, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet im. M. Kopernika w Toruniu

PSA (*prostate specific antigen*) jest glikoproteina wytwarzaną w gruczole krokowym, obecną we krwi w stężeniu podwyższonym w przypadku przerostu oraz raka gruczołu krokowego. Antygen ten wytwarzany jest prawie wyłącznie przez komórki nabłonka kanalików stercza. Innymi opisanymi dotąd komórkami spoza stercza, wykazującymi dodatnią reakcję na obecność PSA, są komórki nabłonkowe gruczołów okołocewkowych u kobiet, tkanka endometrium i jajnika, obecność PSA wykryto również w zdrowej tkance gruczołu piersiowego, guzach łagodnych i złośliwych piersi u kobiet [1, 2].

Antygen PSA został zdefiniowany jako wrażliwy marker do monitorowania raka gruczołu krokowego [3]. Za wartość prawidłową uznaje się stężenie do 4 ng/ml.

U pacjentów z rakiem stercza, napromienianych wiązkami zewnętrznymi (EBRT), poziomy PSA spadają do niskich, ale często wykrywalnych wartości. W 1997 r. *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO), oceniło rolę badań PSA w kontroli po leczeniu radykalnym raka stercza, przyjmując definicję biochemicznej wznowy jako 3 kolejne wzrosty poziomu PSA w surowicy po nadirze spowodowanym terapią promieniowaniem, z datą niepowodzenia jako punktem w połowie między datą nadiru a pierwszym wzrostem, albo jakimś wystarczająco wysokim wzrostem PSA, by spowodować zapoczątkowanie terapii [4]. Ta definicja nie znalazła potwierdzenia w obserwacjach klinicznego postępu choroby lub przetrwałej choroby; szczególnie u pacjentów poddanych terapii hormonalnej (HT). 21 stycznia 2005 r. w Phoenix w Arizonie odbyła się druga konferencja zasponsorowana przez ASTRO i *Radiation Therapy Oncology Group*, gdzie dokonano weryfikacji definicji wznowy biochemicznej i ustalono [5]:

- 1) wzrost do 2 ng/ml albo więcej ponad nadirem PSA – powinna zostać rozważona standardowa definicja dla biochemicznego niepowodzenia po EBRT z albo bez HT;
- 2) data niepowodzenia powinna być określona w *rozmowie* (nie antydatowana).

Jednakże pojedynczy lub podwójny wzrost poziomu PSA po teleradioterapii jest możliwy i może wywoływać niepokój lekarza klinicysty lub pacjenta.

W literaturze zostało opisanych kilka różnych definicji odbicia PSA (*PSA bounce*).

Critz i wsp. [6] określili odbicie PSA jako wzrost $\geq 0,1$ ng/ml po BRT (brachyterapii) i EBRT (teleradioterapii), Cavanagh i wsp. [7] zdefiniowali wzrost ≥ 2 ng/ml po BRT, Hanlon i wsp. [8] opisali odbicie PSA po EBRT, jako wzrost $\geq 0,4$ ng/ml, z kolei Rosser i wsp. [9] użył wartości $\geq 0,5$ ng/ml jako definicji odbicia PSA.

Wartość nadiru PSA po EBRT jest statystycznie znaczącym wyznacznikiem wyników leczenia. Zasugerowano, że tylko pacjenci z koncentracją nadiru

Introduction to clinical practice of PSA antigen altered the therapeutic approach to treatment of prostate cancer. The PSA antigen was defined as sensitive marker for monitoring of prostate cancer.

At treated with radiotherapy patients (EBRT) value of PSA nadir after treatment is the significant determinant of results of treatment statistically.

Three consecutive PSA rise above the post-treatment nadir have been defined as biochemical failure by the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) consensus panel. However a single rise in post-EBRT PSA level continues to be a source of considerable anxiety due to the intriguing uncertainty of relationship between PSA bouncing and disease relapse.

The clinical practice show that growth of level PSA after radiotherapy was possible and does not it join with progression of disease. Phenomenon this was named as "PSA-bounce".

Various definitions of PSA bounce have been used in the literature.

The authors in presented work represent the current state of knowledge on this phenomenon after use radical External Beam Radiation Therapy.

Key word: PSA bounce, prostate cancer, radiotherapy.

PSA mniejszą niż 1 ng/ml mogą osiągnąć biochemiczne całkowite wyleczenie [10, 11]. Jednakże przydatną dla klinicystów powinna być znajomość czynników wpływających na poziomy PSA, mieszczące się w bezpiecznych granicach zdefiniowanych wartości odbicia PSA po leczeniu radykalnym raka stercza. Większość z nich została dowiedziona w badaniach klinicznych. Przejściowy wzrost koncentracji w surowicy PSA po radioterapii raka stercza jest zjawiskiem, które występuje u 35% pacjentów po samodzielnej brachyterapii i u 12–31% chorych poddanych zewnętrznej radioterapii (EBRT) [12–14].

Interpretacja tego zjawiska jest trudna i dotychczas niewyjaśniona.

Pacjenci z medyczną ablacją androgenów osiągają niższy nadir PSA po EBRT.

Kiedy ablacja androgenowa jest przerwana, wzrasta stężenie testosteronu. Po zatrzymaniu hormonu luteinizującego, uwalniany jest analog LHRH, u 93% pacjentów wydzielany jest testosteron w stężeniu 5 nmol/l (135 ng/dl), u 80% z tej grupy w ciągu pierwszego roku [15]. To może prowadzić do zjawiska *odbicia testosteronu* i wzrostu poziomu PSA, niezwiązanego z nawrotem choroby. Niestety, taka sytuacja może odpowiadać kryteriom definicji wznowy biochemicznej [4]. Nie jest znana odpowiedź na pytanie, czy poziom PSA po EBRT pozostaje bezpośrednim wskaźnikiem przetrwałości po radioterapii żywych komórek raka stercza?

Prawdopodobnym wydaje się, że po radykalnej radioterapii raka gruczołu krokowego, część komórek napromienianych ulega rozpadowi uwalniając nieznaczne ilości wykrywanego w surowicy PSA w różnych odstępach czasowych po leczeniu.

W wielośrodkowej analizie [16] 4833 pacjentów leczonych między 1986 i 1995 rokiem, w stopniu zaawansowania T1b-T2c N0/x M0 raka stercza, zostało poddanych samodzielnej teleradioterapii dawką ≥ 60 Gy, aby określić znaczenie nadiru PSA (nPSA) i czasu do nadiru PSA (TnPSA) w przewidywaniu biochemicznych (zgodnie z definicją ASTRO), albo klinicznych przeżyć wolnych od choroby (PSA-DFS) i przeżyć wolnych od odległych przerzutów (DMFS). U pacjentów z niepowodzeniem, nPSA został zdefiniowany jako najniższy pomiar PSA przed jakimś niepowodzeniem. U pacjentów bez niepowodzenia, nPSA był najniższym pomiarem PSA podczas całego okresu obserwacji. TnPSA został obliczony od daty zakończenia RT do daty nPSA.

Wyższy nadir PSA i krótszy czas nadiru PSA zostały związane ze zmniejszonym PSA-DFS i DMFS u wszystkich pacjentów w niskim ($\leq T2a$, GS ≤ 6 i PSA ≤ 10 ng/ml), pośrednim ($\leq T2a$, GS ≤ 6 i PSA > 10 ale < 20 ; albo T2b-c, GS ≤ 6 i PSA ≤ 20 ; albo GS 7 i PSA ≤ 20) i wysokim poziomie (GS 8–10 albo PSA > 20) ryzyka, bez względu na dawki RT.

Zarówno nPSA, jak i TnPSA były znaczącymi czynnikami prognozującymi PSA-DFS i DMFS w wielowariantowej analizie włączając stopień zaawansowania, wynik Gleasona, początkowy poziom PSA i dawkę RT. Dawka ≥ 70 Gy znacząco korelowała z niższym nPSA i dłuższym TnPSA we wszystkich grupach ryzyka, jak również z wyższym PSA-DFS, ale nie DMFS.

Ta wielośrodkowa analiza 4833 pacjentów dostarcza ważnego dowodu, że nPSA i TnPSA, po zastosowaniu EBRT, są nie tylko znaczącymi czynnikami prognozującymi PSA-DFS, ale są też czynnikiem przewidującym dla odległych przerzutów we wszystkich klinicznych kategoriach ryzyka. Wbrew obserwacji, że dawka ≥ 70 Gy jest związana z niższym nadirem PSA, dłuższym czasem trwania nadiru PSA i poprawą przeżyć wolnych od choroby, związek między dawką i przeżyciami wolnymi od odległych przerzutów nie został zidentyfikowany podczas uchwytanego okresu obserwacji w tym badaniu.

W badaniu przeprowadzonym przez Rossera i wsp. [17] na grupie 964 pacjentów leczonych EBRT, oceniono wpływ wieku pacjenta na odbicie PSA, które zostało zdefiniowane jako początkowy wzrost w surowicy PSA przynajmniej 0,5 ng/ml, mający za sobą spadek do wartości linii bazowej. Biochemiczne niepowodzenie zostało zdefiniowane jako trzy kolejne wzrosty w koncentracji PSA po osiągnięciu nadiru.

U 12% leczonych chorych wystąpiło odbicie PSA. Całkowite 5- i 10-letnie przeżycia bez wznowy biochemicznej wynosiły kolejno 63,7 i 53,6%.

W grupie pacjentów bez odbicia PSA, ryzyko biochemicznego niepowodzenia było znacząco różne między trzema grupami wiekowymi ≥ 60 lat; 61–70 lat; >70 . roku życia, ($p=0,05$); natomiast w grupie pacjentów z odbiciem PSA te różnice nie były znaczące ($p=0,86$).

Critz i Levinson [18] udokumentowali 10-letnie, wolne od choroby przeżycia po naświetlaniu 1469 chorych z klinicznym T1-T2 Nx M0 rakiem stercza, którzy nie otrzymali hormonoterapii neoadjuwantowej. Brak choroby został zdefiniowany jako osiągnięcie i utrzymanie PSA 0,2 ng/ml lub mniej, a niepowodzenie leczenia zostało zdefiniowane jako wzrost PSA nad ten poziom. Całkowite 10-letnie przeżycia wolne od choroby wystąpiły u 83% pacjentów. 10-letnie wyniki wg niskiej, pośredniej i wysokiej grupy ryzyka wynosiły odpowiednio 93, 80 i 61% ($p<0,0001$). W analizie wielowariantowej czynników chorobowych stwierdzono, że poziom PSA przed leczeniem, wynik Gleasona i odsetek pozytywnych biopsji były znaczące, ale stopień zaawansowania i wiek nie były znaczące dla przeżyć wolnych od choroby.

W badaniu Sengosa i wsp. [19], podjęto próbę oszacowania częstości występowania PSA *bounce* i czynników wpływających na to zjawisko po EBRT z hormonoterapią (HT) albo bez HT raka gruczołu krokowego i określić korelację z kontrolą biochemiczną. Odbicie PSA zostało zdefiniowane jako minimalny wzrost do 0,4 ng/ml przez 6 mies. (miesięczny wzrost $\geq 0,07$ ng/ml), mający za sobą spadek. Biochemiczne niepowodzenie zostało zdefiniowane zgodnie z wskazówkami ASTRO.

U 24% pacjentów stwierdzono przynajmniej jeden PSA *bounce*. Odbicia PSA były częstsze u pacjentów ze stopniem T₁₋₂, PSA <10 ng/ml przed leczeniem, małymi polami naświetlania, dawką promieniowania ≤ 70 Gy, nadirem PSA $\geq 0,2$ ng/ml. Odbicie PSA nastąpiło u 54% pacjentów leczonych samodzielnie EBRT i u 17% pacjentów leczonych skojarzeniem EBRT i HT. Mediana czasu do wzrostu PSA była krótsza w grupie pacjentów z HT (11 mies. w porównaniu do 24 mies. w grupie bez HT). Pięcioletnie biochemiczne kontrole oceniono na 82% dla pacjentów bez PSA *bounce* i 88% dla pacjentów z PSA *bounce* ($p=0,5$).

Logistyczny model regresji w analizie wielowariantowej ujawnił wielkość pola napromieniowania jako jedyny niezależny prognostyczny czynnik dla odbicia PSA.

Podsumowanie

- Niższy nadir PSA (najniższy poziom PSA przed wzrostem) i dłuższy czas od daty zakończenia EBRT do daty wystąpienia nadiru, związany jest ze zwiększonym odsetkiem przeżyć wolnych od choroby i przeżyć wolnych od przerzutów odległych.
- W grupie pacjentów z odbiciem PSA ryzyko biochemicznego niepowodzenia nie koreluje z wiekiem pacjenta.
- Dawka całkowita ≥ 70 Gy znacząco koreluje z niższym nadirem, dłuższym czasem do nadiru PSA, jak również ze zwiększonym odsetkiem przeżyć wolnych od choroby.
- Stosowanie małych pól napromieniania zwiększa częstość wystąpienia efektu odbicia PSA.

- Skojarzenie EBRT i HT raka gruczołu krokowego zmniejsza częstość wystąpienia efektu odbicia PSA.

Znajomość czynników wpływających na poziomy PSA, mieszczące się w bezpiecznych granicach zdefiniowanych wartości PSA po leczeniu radykalnym raka stercza jest niewątpliwie ważnym elementem wiedzy lekarzy klinicystów, jak również samych pacjentów i może przyczynić się do właściwej interpretacji wartości PSA w długoterminowej kontroli po leczeniu.

Piśmiennictwo

1. Kamenov Z, Todorova M, Khristov V. Prostate-specific antigen (PSA) in women. *Vutr Boles* 2001; 33: 40-7.
2. Narita D, Raica M, Anghel A, Suci C, Cimpean A. Immunohistochemical localization of prostate-specific antigen in benign and malignant breast conditions. *Rom J Morphol Embryol* 2005; 46: 41-5.
3. Killian C, Yang N, Emrich L, et al. Prognostic importance of prostate specific antigen for monitoring patients with stages B2 to D1 prostate cancer. *Cancer Res* 1985; 45: 886-91.
4. Cox J, Grignon D, Kaplan R, et al. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-41.
5. Roach M III, Hanks G, Thames H, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 965-74.
6. Critz FA, Williams WH, Benton JB, Levinson AK, Holladay CT, Holladay DA. Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 1085-9.
7. Cavanagh W, Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE. Transient elevation of serum prostate-specific antigen following (125) I(103) Pd brachytherapy for localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 2000; 18: 160-5.
8. Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Hanks GE. Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 845-9.
9. Rosser CJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Prostate specific antigen bounce phenomenon after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 2001-5.
10. Kavadi VS, Zagars GK, Pollack A. Serum prostate specific antigen after radiation therapy for clinically localized prostate cancer: prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 279-287.
11. Kamat AM, Rosser CJ, Levy LB, Chichakly R, Lee AK, Cheung MR, Pisters LL. Rise in serum PSA of 1.5 ng/ml above 24-month nadir after external beam radiotherapy is predictive of biochemical failure. *Urology* 2004; 63: 1132-7.
12. Critz FA, Williams WH, Benton JB, Levinson AK, Holladay CT, Holladay DA. Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 1085-9.
13. Rosser CJ, Kuban DA, Levy LB, Chichakly R, Pollack A, Lee AK, Pisters LL. The prostate specific antigen bounce phenomenon after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 2001-5.
14. Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Hanks G. Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 845-9.
15. Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, et al. Testosterone recovery following prolonged adjuvant androgen ablation for prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 362-7.
16. Ray ME, Thames HD, Levy LB, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiation therapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 Suppl. 1.

17. Rosser CJ, Kamat AM, Wang X, Do KA, Sanchez-Oritz RF, Kuban DA, Lee AK, Cheung R, Chichacly R, Pisters LL. Is patient age a factor in the occurrence of prostate-specific antigen bounce phenomenon after external beam radiotherapy for prostate cancer? *Urology* 2005; 66: 327-31.
18. Critz FA, Levinson K. 10-year disease-free survival rates after simultaneous irradiation for prostate cancer with a focus on calculation methodology. *J Urol* 2004; 172 (6 Pt 1): 2232-8.
19. Sengoz M, Abacioglu U, Cetin I, Turkeri. PSA Bouncing after External Beam Radiation for Prostate Cancer with or without Hormonal Treatment. *European Urology* 2003; 43: 473-7.

Adres do korespondencji

dr **Krzysztof Roszkowski**

Oddział Radioterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy

ul. Romanowskiej 2

85-796 Bydgoszcz

e-mail: roszkowskik@co.bydgoszcz.pl