

Definição de Recidiva Bioquímica após Tratamento Radioterápico do Câncer de Próstata Localizado: Revisão de Literatura

Definition of Biochemical Recurrence of Localized Prostate Cancer Following Radiotherapy: A Literature Review

Carlos Antônio da Silva Franca¹, Sérgio Lannes Vieira^{1,2}, Antônio Belmiro Rodrigues Campbell Penna^{1,3}

Resumo

Em 1996, realizou-se a Conferência da *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) para estabelecer a definição de recidiva bioquímica do PSA, após tratamento radioterápico do câncer de próstata localizado. O Consenso ASTRO definiu como recidiva bioquímica três elevações consecutivas do Antígeno Prostático específico (PSA), tendo a recidiva ocorrido na data correspondente à média entre datas do PSA nadir e a da primeira elevação do PSA. Essa definição não está relacionada à recidiva clínica, progressão de doença ou sobrevida. A importância da melhor definição de recidiva bioquímica está na tentativa de se descobrir o momento ideal para a introdução de terapias de resgate, nos casos ainda sem manifestação clínica da doença recidivada. Há muitas críticas ao Consenso ASTRO, não havendo até o momento uma definição universal ótima que caracterize a recorrência da malignidade. Neste trabalho, foi feita uma revisão das definições de recidiva bioquímica mais importantes, encontradas na literatura, com base nos dados do Medline, Bireme e Google Acadêmico. A definição do Consenso ASTRO, de 1996, deve ser adotada nos trabalhos científicos, com estrita obediência às suas recomendações, como também nos levantamentos de pacientes submetidos a tratamento pela radioterapia externa ou braquiterapia, sem uso de terapia hormonal. O Consenso PHOENIX deve ser utilizado quando se emprega a radioterapia externa, com ou sem combinação com terapia hormonal.

Palavras-chave: Neoplasias prostáticas, Radioterapia, Antígeno prostático específico, Recidiva

¹Instituto Brasileiro de Oncologia (IBO) - Radioterapia Botafogo - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

²Serviço de Radioterapia do Hospital São Vicente de Paulo - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

³Hospital dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Endereço para correspondência: Carlos Antônio da Silva Franca. Rua Marechal Niemeyer, 16 - Botafogo - Rio de Janeiro (RJ), Brasil - CEP: 22251-060.

E-mail: csfranca@ig.com.br

INTRODUÇÃO

A incidência de câncer de próstata no Brasil é de 51 casos para cada 100.000 homens. Nos países desenvolvidos, representa 15,3% de todos os cânceres, sendo de 4,3% a taxa encontrada nos países em desenvolvimento. O aumento acentuado na incidência tem sido justificado pelo diagnóstico de casos latentes em indivíduos assintomáticos, após maior utilização da dosagem do antígeno prostático específico (PSA)¹.

Um marcador tumoral ideal deveria ser efetivo não apenas na detecção precoce, mas também no estadiamento e na monitoração de pacientes, além de ter alta sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo para a distinção entre doença benigna e maligna².

O PSA é uma glicoproteína sérica produzida pelo epitélio de revestimento dos ácinos glandulares, normalmente encontrado no interior do lúmen dos ductos prostáticos. Age na liquefação do líquido seminal. Sua elevação pode estar associada à transformação maligna do epitélio prostático³. O PSA não é específico para o câncer de próstata, podendo-se encontrar níveis elevados em outras situações, como: prostatite, hiperplasia prostática benigna (HPB), manipulação prostática e atividade sexual⁴.

Na presença de carcinoma, os níveis séricos de PSA sofrem influência da quantidade de tumor e da sua diferenciação histológica². Na maioria dos pacientes com PSA acima de 4ng/ml, recomendam-se testes adicionais para a confirmação diagnóstica de malignidade e estadiamento^{5,6}.

Variações dos valores de referência do PSA sérico podem ocorrer com a idade. A Tabela 1 apresenta as faixas de valores normais para o PSA, de acordo com a faixa etária⁴.

Tabela 1. Faixas de valores normais para PSA

Faixa etária	PSA sérico (ng/ml)
40-49	0 - 2,5
50-59	0 - 3,5
60-69	0 - 4,5
70-79	0 - 6,5

Desde a última década, o PSA vem sendo utilizado para a determinação da eficácia do tratamento do câncer de próstata⁷. A diminuição do PSA após radioterapia depende da destruição do tecido neoplásico e dos efeitos da radiação ionizante nas células prostáticas normais. O nível de PSA decresce lentamente durante 17-32 meses, permanecendo, porém, detectável pelo fato de a radioterapia não causar ablação completa da glândula

prostática⁸. A definição de sobrevida livre de doença após a prostatectomia radical é estabelecida por valores de PSA inferiores a 0,5ng/ml^{9,10}.

Aumentos transitórios do PSA durante o tratamento radioterápico têm sido constatados em alguns pacientes, com diminuição subsequente. Ritter *et al.*¹¹ estabeleceram como meia-vida do PSA, após a radioterapia externa, o período de 43 a 58,5 dias, com expectativa de declínio de 1,6% ao dia.

A definição de recidiva bioquímica após radioterapia ainda não foi estabelecida, criando a possibilidade de serem adotadas diversas definições, tornando a comparação dos resultados de diferentes estudos extremamente difícil. A reunião do Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU), em 2005, não determinou um valor para recidiva bioquímica, pois os estudos avaliados não permitiram um alto grau de certeza nesta determinação¹².

Esta revisão da literatura foi realizada com o objetivo de fornecer dados atuais dos estudos mais importantes sobre a definição de recidiva bioquímica após tratamento radioterápico.

REVISÃO DA LITERATURA

A revisão foi realizada através de informações retiradas do Medline, Bireme e Google Acadêmico de onde foram selecionados estudos publicados entre 1990 e 2006, empregando-se ampla estratégia de busca com as seguintes palavras-chave: *prostatic neoplasms, radiotherapy, prostate-specific antigen, and recurrence*. Foram encontrados 114 artigos, publicados em inglês ou português, dos quais, 18 tratavam não só do estudo do PSA no diagnóstico e acompanhamento de pacientes de câncer de próstata tratados pela radioterapia, como também avaliavam a melhor definição para recidiva bioquímica.

O valor de PSA que caracteriza o controle bioquímico da doença, após radioterapia, ainda não está estabelecido¹³. Zagars *et al.*¹⁴ estimam que o PSA inicie sua elevação aproximadamente 4-5 anos antes da manifestação clínica da doença recidivada, relatando também que o tempo médio para o aparecimento de metástases a distância é de 8 anos. O período mínimo de acompanhamento após tratamento radioterápico do câncer de próstata é de 24 meses, com avaliações do PSA a cada 3-4 meses nos 2 primeiros anos, e a cada 6 meses após³.

Define-se como PSA nadir (PSAn) o valor mais baixo do PSA medido após qualquer método de tratamento. O tempo para se atingir o PSAn é diferente para prostatectomia radical e para radioterapia externa. Após

a cirurgia, o declínio do PSA é imediato, caindo para níveis indetectáveis logo após a intervenção³; já com radioterapia, a diminuição é lenta, chegando a 27 meses para atingir o nadir¹⁵. Pacientes que atingem o PSAn dentro dos primeiros 12 meses após radioterapia apresentam pior prognóstico, com risco relativo de recidiva 18 vezes maior do que o observado em pacientes cujo PSAn ocorre dois anos após este tratamento³.

Os pesquisadores têm usado o PSA como parâmetro para definir "recidiva bioquímica" na ausência de evidências clínicas e/ou histopatológicas de recorrência. Entretanto, são encontradas na literatura diferentes definições para recidiva bioquímica, causando dificuldade para se determinar o momento de sua ocorrência³.

Em 1996, foi realizada conferência para análise e conclusões dos valores de PSA após tratamento radioterápico, ficando conhecida como Consenso da *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO³). De acordo com o Consenso ASTRO, define-se como recidiva bioquímica após radioterapia três aumentos consecutivos do PSA, acima do PSAn, sendo considerada a data de ocorrência da recidiva como a média entre a data do PSAn e a data da primeira elevação do PSA.

As principais críticas à definição elaborada no Consenso ASTRO são⁸:

- a) Falta de consideração quanto a erros laboratoriais.
- b) Tempo excessivo para a documentação da recidiva bioquímica, devido à necessidade de aguardar três aumentos consecutivos.
- c) A complexidade do uso de tempo retroativo para definir a data de recidiva bioquímica (média entre a data do PSAn e a data da primeira elevação), podendo ocasionar um número significativo de recidivas bioquímicas documentadas tardiamente.
- d) Maior potencial de sensibilidade e especificidade em outras definições para recidiva clínica.
- e) Diferença substancial entre recidiva bioquímica para tratamento cirúrgico e para braquiterapia.

Baseados nestas críticas, pesquisadores têm criado definições próprias, comparando-as com a definição do Consenso ASTRO, como a seguir:

1. Katan *et al.*¹⁰ acompanharam 1.213 pacientes, por período mediano de 28 meses, utilizando como definição de recidiva bioquímica três aumentos do PSA, consecutivos ou não. Seus resultados mostram que a sobrevida livre de recidiva foi de 83% em 4 anos para a definição do Consenso ASTRO, e de 80%-83% para sua definição. Embora não tenha havido diferenças nas taxas de recidiva bioquímica, os autores sugerem sua definição devido ao menor tempo de seguimento para a detecção de recidiva bioquímica.

2. Perez *et al.*¹³ avaliaram 446 pacientes, seguidos por

uma média de 5,5 anos, utilizando, como definição de recidiva, valores de PSA >1,0ng/ml. Comparando com o Consenso ASTRO, verificou-se um aumento de cerca de 20% na taxa de recidiva bioquímica apenas nos pacientes com estágio clínico T1 e PSA inicial (PSAi) entre 4ng/ml-20ng/ml. Nos outros estadiamentos, os índices de recidiva foram equivalentes aos encontrados na definição do Consenso ASTRO. As sobrevidas foram semelhantes para as duas definições. O uso do PSA >1,0ng/ml ou do Consenso ASTRO demonstram ser indicadores equivalentes para a avaliação do tratamento radioterápico.

3. Pickles *et al.*¹⁶ criaram a definição de Vancouver, após análise de 217 pacientes com seguimento mediano de 5 anos, tendo definido como recidiva bioquímica valores de PSA >1,5ng/ml. O valor preditivo positivo encontrado foi de 85% para a definição de Vancouver e 84% para o Consenso ASTRO. O valor preditivo negativo foi de 56% e 75%, respectivamente. As diferenças entre a data de recidiva bioquímica e o aparecimento de recidiva local foi de 13 meses para Vancouver e de 17 meses para ASTRO, enquanto que, para metástase a distância, os tempos encontrados foram de 9,5 meses e 10,5 meses, respectivamente. Taylor *et al.*¹⁷ observaram que quando o PSA permanece acima de 1,5ng/ml, após tratamento radioterápico, há aumento de 20% na especificidade de recidiva bioquímica em relação ao Consenso ASTRO. Isto ocorre devido à detecção mais precoce da recidiva bioquímica para definição de PSA >1,5ng/ml, enquanto o Consenso ASTRO aguardaria a terceira elevação.

4. Critz *et al.*¹⁵ acompanharam 453 pacientes, por período mínimo de 5 anos, após radioterapia externa, constatando que 92% dos pacientes com PSAn ≤0,2ng/ml, 41% com PSA entre 0,3ng/ml-1,0ng/ml e 0% dos pacientes com PSAn >1,0ng/ml apresentavam-se livre de recidiva bioquímica em 10 anos. Por isso, considerou o valor de 0,2ng/ml como limite para a definição de recidiva bioquímica, obtendo taxa de sobrevida livre de doença bioquímica de 71% em 10 anos. Se fosse empregado o Consenso ASTRO, este valor cairia para 57%. A definição de Critz *et al.*¹⁵ não leva em consideração o tratamento radioterápico exclusivo, no qual não há ablação total da glândula prostática e poderão ocorrer flutuações do PSA (elevações seguidas de diminuições) durante o período de seguimento.

5. Thames *et al.*¹⁸ realizaram estudo multicêntrico, incluindo 4.839 pacientes com seguimento mediano de 6,3 anos, avaliando os seguintes dados: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e os comparou com 12 definições de recidiva bioquímica. As definições baseadas em PSA >0,2ng/ml ou 0,5ng/ml demonstraram ser inferiores em relação às outras

definições, enquanto que as definições que usaram valores de PSA >2,0ng/ml ou 3,0ng/ml mostraram ser superiores nas variáveis por eles avaliadas. Se for analisada de forma isolada a taxa de sobrevida livre de recidiva bioquímica, podem-se constatar pequenas variações sem significado estatístico entre as 12 definições avaliadas.

6. Roach III *et al.*⁷ publicaram o Consenso PHOENIX, emitido após reunião de especialistas da ASTRO e da *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) que define como recidiva bioquímica o valor do PSAn + 2,0ng/ml, podendo ser aplicado nos casos tratados pela radioterapia externa associada ou não à terapia hormonal. O Consenso ASTRO deve ser utilizado para a definição de recidiva bioquímica após tratamento com radioterapia externa ou braquiterapia, sem combinação com a terapia hormonal.

O Quadro 1 apresenta um resumo das definições de recidiva bioquímica avaliadas neste trabalho.

Quadro 1. Definições encontradas para recidiva bioquímica

Autores	Definição de Recorrência Bioquímica
Consenso ASTRO ³	Três elevações do PSA acima do PSAn
Katan <i>et al.</i> ¹⁰	Três elevações do PSA (consecutivas ou não)
Perez <i>et al.</i> ¹³	PSA > 1,0ng/ml
Pickles <i>et al.</i> ¹⁶	PSA > 1,5ng/ml
Critz <i>et al.</i> ¹⁵	PSA > 0,2ng/ml
Definição de Houston ¹⁸	PSA ≥ 2ng/ml
Definição de Phoenix ⁷	PSAn + 2,0ng/ml

Estes autores tentam encontrar uma definição ideal para recidiva bioquímica após tratamento radioterápico, pois, a partir desta definição consensual, seria decidido o melhor momento para se iniciar tratamentos de resgate, quando ainda não existem evidências clínicas da doença recidivada^{7,10,13,15,16,18}.

Embora sejam necessários trabalhos comparativos entre as várias definições de recidiva bioquímica encontradas na literatura, existe consenso em não se iniciar qualquer tratamento de resgate baseando-se apenas em alguma das definições, pois nenhuma delas mostrou ser indicação fidedigna de progressão clínica de doença⁷.

A intervenção terapêutica deve ser fundamentada no conjunto de informações clínicas, laboratoriais e radiológicas obtidas nos exames de revisão periódica, selecionando-se a terapia de resgate para cada caso, individualmente⁷.

CONCLUSÃO

Um maior tempo de seguimento e mais dados de avaliação são necessários para comparar resultados das diversas modalidades de tratamento do câncer de próstata, e para escolher a definição ideal de recidiva bioquímica, selecionando-se a que apresente maior especificidade e sensibilidade, melhores valores preditivos positivos e negativos, e que leve em consideração as diferenças entre os procedimentos terapêuticos adotados e seus respectivos efeitos sobre a produção do PSA. Essa definição deverá propor o momento ideal para o início de terapias de resgate, visando ao tratamento precoce, com maiores chances de sucesso. Ela deverá também ser simples, aplicável às diversas opções terapêuticas, e fácil de ser utilizada na comparação de resultados de futuros protocolos.

A partir da Conferência de especialistas realizada pelas RTOG e ASTRO, em 2005, propõe-se que os trabalhos de pesquisa devam continuar aplicando a definição do Consenso ASTRO de 1996, com estrita aderência às seguintes recomendações: período de observação de no mínimo 24 meses, determinações de PSA a cada 3-4 meses nos dois primeiros anos e a cada 6 meses após, para tratamento com radioterapia externa ou braquiterapia, sem uso de terapia hormonal. A definição PHOENIX deve ser empregada quando se utiliza tratamento radioterápico externo associado ou não à terapia hormonal⁷.

Desta forma, conclui-se que novas pesquisas são necessárias para definir o melhor critério que caracterize a recidiva bioquímica após radioterapia externa ou braquiterapia, associadas ou não à terapia hormonal.

Potencial Conflito de Interesses:

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

AGRADECIMENTO

Ao Instituto Brasileiro de Oncologia (IBO) pelo auxílio concedido (bolsa de estudo), sem o qual este estudo não poderia ter sido realizado.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA) /MS. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2005:37.
2. Oesterling JE. Prostate-specific antigen and diagnosing early malignancies of the prostate. *J Cell Biochem.* 1992;50(S16H):31-43.
3. Consensus statement. Guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic

- Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(5):1035-1041.
4. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA.* 1993;270(7):860-64.
 5. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol.* 1990;143(6):1146-152.
 6. Babaian RJ, Dinney CP, Ramirez EI, Evans RB. Diagnostic testing for prostate cancer detection: less is best. *Urology.* 1993;41(5):421-25.
 7. Roach III M, Hanks G, Thames Jr H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, 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;64(4):965-74.
 8. Kuban DA, Thames HD, Shipley WU. Defining recurrence after radiation for prostate cancer. *J Urol.* 2005;173(6):1871-878.
 9. Critz FA. A standard definition of disease freedom is needed for prostate cancer: undetectable prostate specific antigen compared with the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology consensus definition. *J Urol.* 2002;167(3):1310-313.
 10. 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(5):1469-474.
 11. Ritter MA, Messing EM, Shanahan TG, Potts S, Chappell RJ, Kinsella TJ. Prostate-specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10(8):1208-217.
 12. Netto Jr NR, Ferreira U, Pompeo ACL, Bretas F, Sadi MV, Koff WJ, et al. Câncer de próstata localizado. Melhores evidências para decisão clínica. *Int Braz J Urol.* 2005;31(suppl 3):64-79.
 13. Perez CA, Michalski JM, Lockett MA. Chemical disease-free survival in localized carcinoma of prostate treated with external beam irradiation: comparison of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus or 1ng/ml as endpoint. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(5):1287-296.
 14. Zagars GK. Prostate specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate cancer treated by radiation therapy. *J Urol.* 1994;152(5 pt 2):1591-597.
 15. Critz FA, Williams WH, Holladay CT, Levinson AK, Benton JB, Holladay DA, et al. Post-treatment PSA =0,2ng/ml defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology.* 1999;54(6):968-71.
 16. Pickles T, Duncan GG, Kim-Sing C, McKenzie MR, Morris WJ. PSA relapse definitions - The Vancouver rules show superior predictive power. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(3):699-700.
 17. Taylor JMG, Griffith KA, Sandler HM. Definitions of biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(5):1212-219.
 18. Thames H, Kuban D, Levy L, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A, 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(4):929-43.

Abstract

The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) conference was convened in 1996 with the purpose of defining biochemical PSA recurrence after radiotherapy for localized prostate cancer. The ASTRO consensus defines recurrent disease as three consecutive rises in PSA after a nadir, with date of failure as the point halfway between the nadir date and first rise. This definition is not related to clinical recurrence, disease progression, or survival rates. The importance of defining recurrent disease is that it determines the beginning of immediate salvage therapy. The ASTRO definition has been criticized worldwide, and there is no ideal, universally accepted definition for this disease entity. We conducted a literature review on this subject through Medline, Bireme, and Academic Google. The ASTRO consensus definition for recurrence must be applied in scientific studies with strict adherence to its recommendations, as well as in surveys of patients submitted to external beam radiotherapy or brachytherapy without hormone therapy. The PHOENIX consensus can be applied whenever external beam radiotherapy is used, with or without the combined hormone therapy.

Key words: Prostate cancer, Radiotherapy, Prostate-specific antigen, Recurrence