

terwijl de andere drie methoden twee monoklonalen gebruiken als 'capture' en 'tracer antibody'. Bedacht moet worden dat het hier om gemanipuleerde monsters gaat en afwijkingen van de patronen zullen op een andere manier moeten worden geverifieerd.

Conclusie

PSA is een molecuul dat in diverse vormen circuleert in het bloed: vrij en gebonden aan protease-inhibitoren. De onderlinge verhouding van de vormen kan sterk variëren, wat het equimolair meten van deze vormen noodzakelijk maakt. Kalibratie van de methode ten opzichte van de WHO 1^e I.S. voor PSA heeft de methoden dichter bij elkaar gebracht, maar er zijn nog steeds duidelijke methoden verschillen. Voor f-PSA zijn ze nog veel groter. De externe rondzendingen kunnen helpen door de onderlinge verschillen duidelijk zichtbaar te maken en op de lange termijn de robuustheid van methoden te laten zien.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2005; 30: 21-27

PSA na bestraling, tijdelijke stijgingen, definities en uitkomsten

F.C.J.M. van GILS

Prostaatkanker kan op een aantal manieren worden benaderd. Afhankelijk van de leeftijd, stadium van de ziekte, gradering van de tumor, de hoogte van het PSA en comorbiditeit wordt, in overleg met de patiënt, gekozen voor zorgvuldig afwachten ('watchful waiting'), radicale behandeling, bestaande uit operatie (radicale prostatectomie) of bestraling, dan wel hormoonbehandeling, waarbij voorkomen wordt dat testosteron de tumor kan stimuleren. Ook wordt regelmatig hormonale behandeling met een andere behandelmodaliteit gecombineerd.

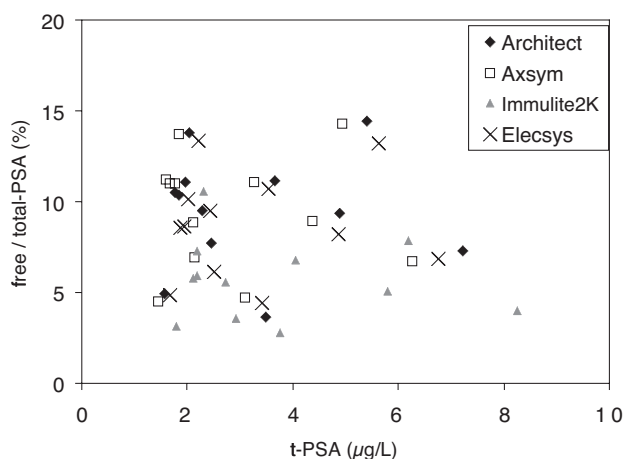
Bestraling

Curatieve bestraling kan gegeven worden middels inwendige (brachytherapie) dan wel uitwendige behandeling. Brachytherapie wordt toegepast in een vroeg stadium van de ziekte, waarbij er een beperkt tumorvolume is en geen kapsel doorbraak (laagrisicogroep). Deze behandeling is in essentie even curatief als radicale prostatectomie of uitwendige bestraling. Opgemerkt moet worden dat een gerandomiseerd onderzoek in deze patiëntengroep nooit is uitgevoerd en

Afdeling Radiotherapie (MAASTRO clinic); onderzoeksinstituut GROW/Academisch Ziekenhuis Maastricht

Correspondentie: Dr. F.C.J.M. van Gils, MAASTRO clinic, Postbus 4446, 6401 CX Heerlen
E-mail: francis.vangils@maastro.nl

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2005, vol. 30, no. 1

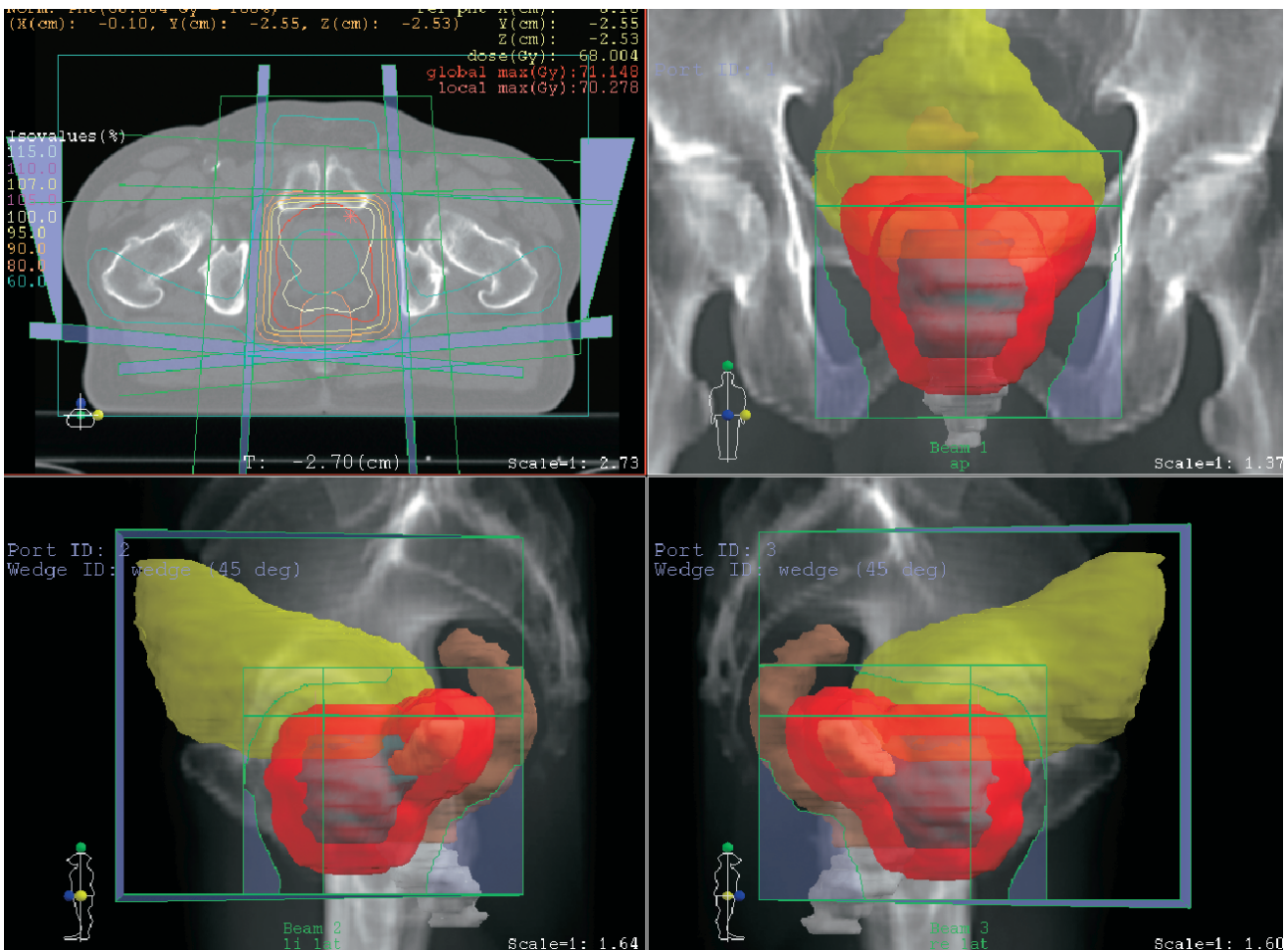


Figuur 3. Correlatie tussen het percentage vrij PSA en totaal PSA. Hiervoor zijn de rondgemiddelden gebruikt uit de LWBA-rondzendingen van 2003.

moelijk uitvoerbaar is. Echter, de series waarbij de 10-jaaroverlevingscurven worden beschreven zijn redelijk vergelijkbaar (1-3). Deze getallen liggen tussen de 80 en 90%. Bij deze behandeling wordt de patiënt kortdurend opgenomen, waarbij via transperineale weg met behulp van holle naalden jodium-125-zaadjes worden geïmplant, die permanent blijven zitten (figuur 1). Als inwendige bestraling of radicale prostatectomie niet geïndiceerd dan wel mogelijk is kan een uitwendige bestraling worden toegepast. Hierbij wordt middels een meerbundeltechniek de prostaat, met eventuele zaadblaasjes, bestraald (figuur 2). De periode dat de patiënt vijf maal per week naar het bestralingsinstituut dient te komen is ongeveer zeven weken.



Figuur 1. Brachytherapie: scanogram van een patiënt, waar jodium-125-zaadjes in de prostaat zijn geïmplant.



Figuur 2. Voorbeeld van een driebundeltechniek. Linksboven: transversale doorsnede op prostaatniveau, met marge- en isodoselijnen. Rechtsboven: gedigitaliseerde reconstructie van een röntgenfoto (DRR), de voorbundel (AP) weergevend. Onder: DRR van zijbundels (lat) Solide groen = prostaat, solide oranje = vesiculæ seminales, geel = blaas, bruin = rectum, wit = anale kanaal. Rood is marge rondom prostaat en VS. Groene lijnen geven bundelgrenzen aan. Lichtblauw zijn de afblokken teneinde normaal weefsel te sparen.

Het bijwerkingenpatroon is van beide behandelmodaliteiten hetzelfde, maar aangezien het bestraald volume normaal weefsel bij de brachytherapie minder is, zijn de ernst en de mate ook minder. Zij bestaan uit plasklachten en defaecatietklachten. In beide gevallen is de kans op behoud van erectiele functie reëel. Dit in tegenstelling tot de radicale prostatectomie, waarbij meestal de vaatzenwubundel, verantwoordelijk voor de erectiele functie, moet worden opgeofferd.

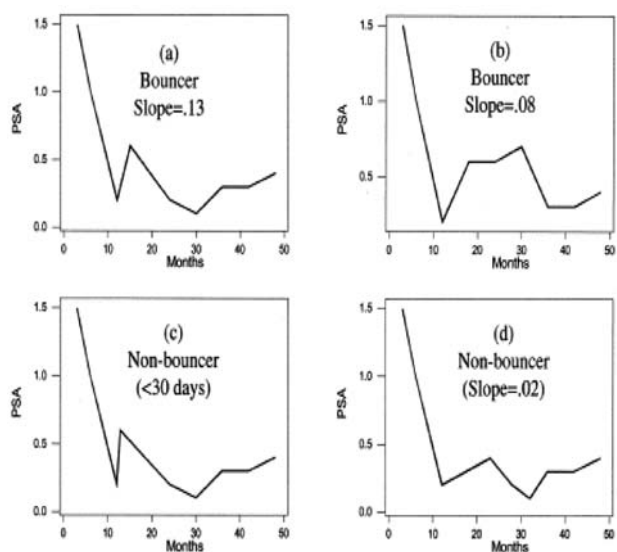
Na operatie dient het PSA, afhankelijk van de PSA-halfwaardetijd in het bloed, vrij snel naar niet detecteerbaar niveau te dalen. Wanneer na operatie het PSA weer gaat stijgen, dan betekent dit altijd terugkeer van de ziekte. Na radiotherapie daalt het PSA in verhouding langzaam. Niet alle PSA-producerende cellen zijn in één keer dood. Gedurende langere tijd zijn de bestraalde cellen in staat nog PSA te produceren, alvorens bij een poging tot deling te gronde te gaan. Dit betekent dat het PSA langzaam daalt en nog tot enige jaren na de bestraling een dalende trend kan laten zien. Ook komen regelmatig tijdelijke stijgingen ('bounces') voor, die niet altijd terugkeer van de ziekte inluiden. Dat maakt het moeilijker voor radiotherapeuten om een definitie te geven van al dan niet een succesvolle behandeling.

PSA-'bounces' na radiotherapie

Bij het formuleren van een definitie wat een biochemisch recidief is, stuitte men op het fenomeen 'bounces'. Hanlon et al. (4) onderzochten hoe vaak dit voorkomt in een groep van ca. 300 mannen, die middels uitwendige bestraling zijn behandeld, en of er een relatie bestaat met een biochemisch recidief. Voor het definiëren van dit biochemisch recidief gebruikten zij de ASTRO-criteria, waarover verderop meer. Zij geven vier voorbeelden wat zij al dan niet een bouncer noemen (figuur 3). Dit is niet alleen afhankelijk van de hoogte van het PSA, maar ook van het interval tussen twee opeenvolgende bepalingen. Hun definitie: er moet een minimale stijging zijn van 0,4 ng/ml in 6 maanden tijd, met een helling van minimaal 0,07, gevolgd door een daling van welke grootte ook: a is derhalve een duidelijke 'bouncer', evenals b. Het interval bij c is te kort en bij d is de helling niet steil genoeg. 95 van de 300 mannen (31%) had volgens hun definitie een 'bounce'. In totaal waren er 105 'bounces'. 71 mannen hadden 1 'bounce', 19 hadden er 2, 4 hadden er 3 en 1 zelfs 4. De mediane helling was 0,14 en de mediane stijging 0,6 ng/ml. De mediane tijd om te zakken naar 'pre-bounce'-waarden was 12 maanden na de initiële stijging. De mediane tijd tot 'bounce' was 35 maanden,

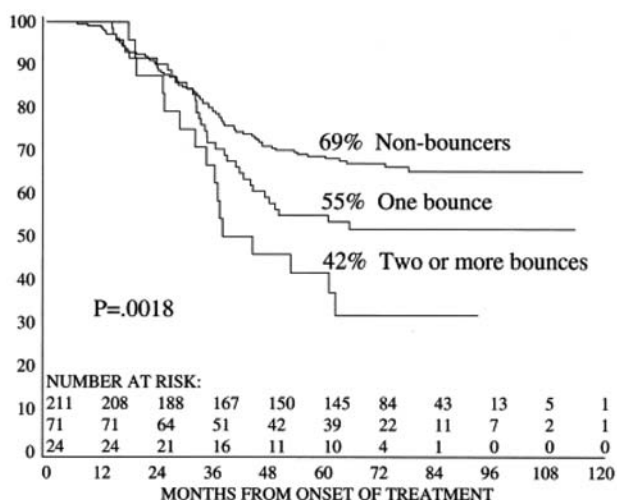
met een spreiding van 6 tot 60 maanden. Mannen met een PSA boven de 20 ng/ml voor behandeling hadden vaker een 'bounce' dan die met waarden eronder: 46 tegen 28%.

De 5-jaars-gegevens betreffende biochemisch ziekte-vrije overleving worden weergegeven in figuur 4. Hoe vaker een 'bounce' hoe lager de ziekte-vrije overleving in hun onderzoeksgroep. Alleen in de groep met laag PSA onder de tien voor behandeling, is het verschil tussen de 'bouncers' en de niet-'bouncers' significant. De andere groepen laten dezelfde tendens zien, maar ten gevolge van het geringe aantal patiënten 'at risk' wordt dit niet significant in deze subgroepen. Aangezien slechts de helft van de 'bouncers' uiteindelijk een biochemisch recidief krijgt vinden zij 'bouncen' op zich geen reden tot starten van een 'salvage'-behandeling.



Examples of bouncers and nonbouncers: (a) bouncer with an immediate drop in PSA following initial rise; (b) bouncer with drop in PSA following PSA maintenance and increase subsequent to initial rise; (c) nonbouncer on the basis of insufficient time period (< 30 days) between 2 PSA determinations demonstrating PSA rise; (d) nonbouncer on the basis of magnitude of slope between 2 PSA determinations (< 0.07).

Figuur 3. Hanlon-definitie van 'bounce' (4).



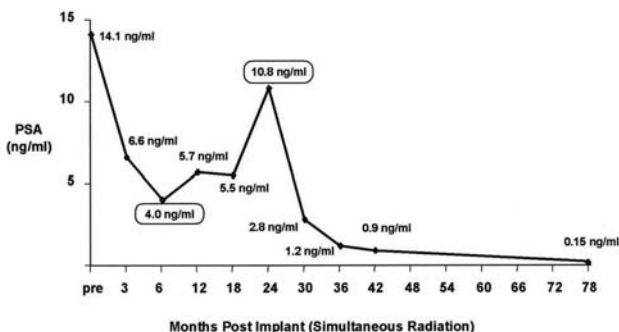
Comparison of bNED control estimates for nonbouncers vs. patients experiencing a single bounce vs. patients experiencing 2 or more bounces.

Figuur 4. Biochemische recidieven per 'bounce'-groep (4).

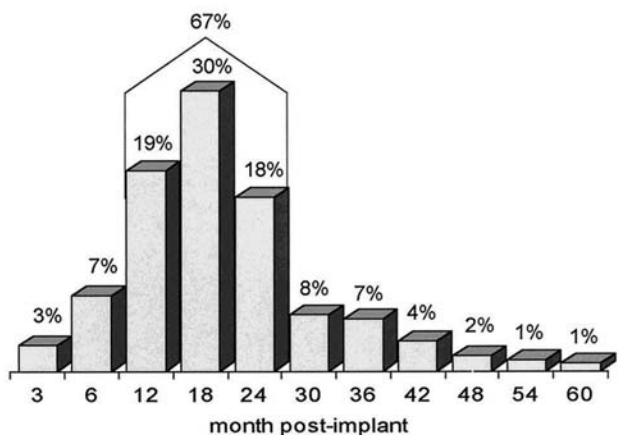
Ook in die gevallen waarbij inwendige met uitwendige bestraling wordt gecombineerd treedt dit fenomeen op. Critz et al. (5) beschrijven dit bij een groep van 770 mannen. Zij gebruiken een definitie, waarbij minimaal een stijging van 0,1 ng/ml als relevant wordt geacht. Figuur 5 laat een zeldzame 'bouncer' zien. Zij gebruikten geen ASTRO-criteria, maar beschouwen elke waarde boven de 0,2 ng/ml als een biochemisch recidief, zoals na radicale prostatectomie gebruikelijk is. Bij hen is deze man tijdelijk als recidief uitgeboekt geweest toen het PSA aan het stijgen was en na 30 maanden weer als ziekte-vrij, toen bleek dat het PSA spontaan weer naar lage waarden zakte. Zij vinden eveneens een 'bounce'-percentage van rond de eenderde, namelijk 35%. De mediane tijd tot 'bounce' was hier korter, namelijk 18 maanden. De meeste bounces werden in het tweede jaar gezien. Na 60 maanden vonden ook zij geen 'bounces' meer (figuur 6). In tegenstelling tot Hanlon et al. (4), vinden, zij geen significant verschil in 5 jaars biochemisch recidiefvrije overleving tussen 'bouncers' en niet-'bouncers'.

Alleen brachytherapie veroorzaakt eveneens dit fenomeen. Een goed voorbeeld wordt gegeven door Stock et al. (6). Zij vergelijken drie verschillende definities van een 'bounce' om hun data te analyseren:

1. die van Critz: elke tijdelijk stijging van 0,1 ng/ml of meer, met hierna een daling naar 'prebounce'-waarden of lager;
2. die van Hanlon, zoals genoemd: 0,4 ng/ml over een periode van 6 maanden;



Figuur 5. Zeldzaam PSA-beloop na bestraling (5).



Figuur 6. Incidentie van 'bounces' na implantatie(5).

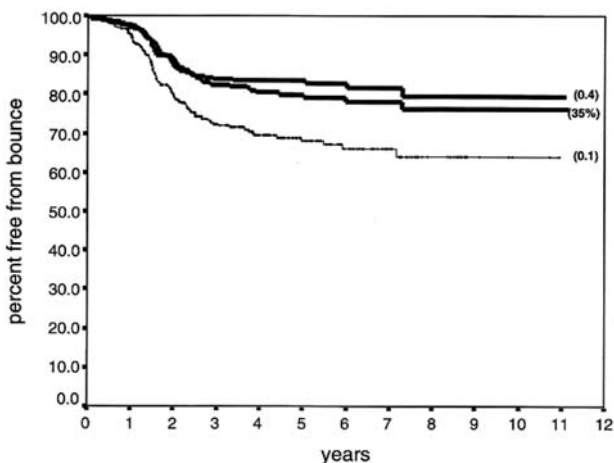
- die van Prurhi, die een tijdelijke stijging van minimaal 35% aanhoudt. Dit hield hij aan, omdat er een 'over all'-variabiliteit in de PSA-waarden per patiënt zit, opgebouwd uit een assayvariatie en een fysiologische variatie.

Figuur 7 laat zien dat bij de meest strikte definitie van Critz (5) de meeste bounces worden gevonden. De curves, gemaakt volgens de twee andere definities, zijn vergelijkbaar. Het percentage mannen dat een 'bounce' ondervond verschilt per definitie; 5 jaar na dato was dat 31% voor definitie 1, 17% voor definitie 2 en 20% voor definitie 3. De tijd waarin zich een 'bounce' ontwikkelde verschilt niet per definitiegroep. De meeste 'bounces' zien ook zij in het tweede jaar. De mediane tijd tot een 'bounce' was 19,5 tot 20,5 maanden, met een spreiding tussen de 3 en 88 maanden. Zij vonden evenmin een correlatie tussen het hebben van een 'bounce' en biochemische controle. Zij gebruikten de recidiefdefinitie, gebaseerd op de ASTRO-criteria.

De reden van de 'bounce' kan verklaard worden door er vanuit te gaan dat het normale weefsel, en dan met name de vaten, late schade laat zien. Door deze schade ontstaat tijdelijk lekkage en is het mogelijk dat PSA in verhoogde mate in het bloed terecht komt. Uit de literatuur komt naar voren dat een verschil in definitie van een 'bounce' leidt tot verschillende uitkomsten met betrekking tot de frequentie en tijdstip van ontstaan. Daar wellicht mee samenhangend zijn er conflicterende resultaten met betrekking tot het voorspellen van een biochemisch recidief na een eerdere 'bounce'. Dit laatste is ook weer afhankelijk hoe een biochemisch recidief gedefinieerd wordt.

Definitie van een recidief na radiotherapie

Halverwege de jaren negentig, toen meer en meer klinieken gebruik gingen maken van de PSA-bepalingen en ook hun resultaten gingen publiceren, ontstond de behoefte om onderling de resultaten te vergelijken. Na chirurgie is het niet zo ingewikkeld om te bepalen wanneer en sprake is van een biochemisch recidief. Na de operatie hoort het PSA in korte tijd naar niet meetbare waarde te dalen. Elke verhoging duidt op een recidief. Bij PSA-waarden na radiotherapie ligt dat lastiger, zoals de beschreven 'bounces' al duidelijk



Figuur 7. 'Bounce'-vrije overleving afhankelijk van definitie (6).

maakten. Door bestraling worden niet gelijk alle cellen gedood. Pas als er een delingsprikkel ontstaat zal een cel doodgaan. Tot die tijd kan zo'n cel nog PSA produceren. Dit betekent dat het PSA maar langzaam daalt.

De criteria zijn door vooraanstaande prostaatkanker-experts in de ASTRO-consensusbijeenkomst gedefinieerd (7, 8, 9). Zij geven aan dat het geen harde criteria zijn, maar dat ze gezien moeten worden als een soort 'benchmark', van waaruit een en ander verder ontwikkeld kan worden.

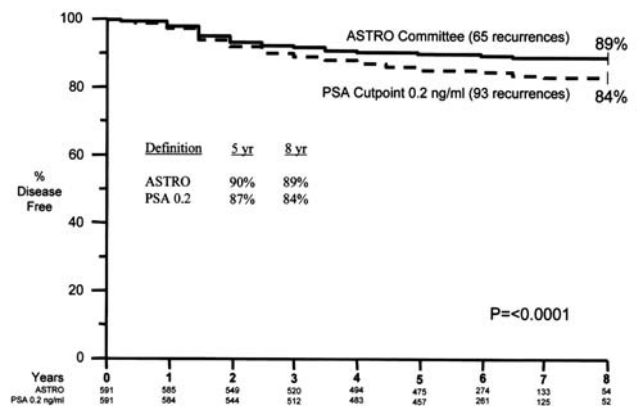
Hun definitie voor een biochemisch recidief is als volgt samen te vatten.

- Drie opeenvolgende stijgingen, na een eerdere laagste waarde (nadir).
- Het tijdstip van het recidief is midden tussen de datum van de eerste stijging en de nadir.

Dit laatste geeft gelijk een tekortkoming aan. Door dit 'backdaten' worden de overlevingscurven vertekend, vooral als de follow-up-periode onvoldoende lang is. Vanuit de ASTRO wordt geadviseerd een minimale observatieperiode in acht te nemen alvorens data te publiceren. Er wordt geadviseerd in de eerste twee jaar om de drie tot vier maanden PSA te bepalen. Een aparte reportage dient te geschieden van patiënten die slechts een of twee stijgingen hebben op moment van analyse. Deze groep kan namelijk na enige tijd tot de biochemische recidievengroep gaan behoren bij langere follow-up.

Invloed definitie op overlevingscurven

Meerdere onderzoekers hebben in de afgelopen jaren de ASTRO-criteria gebruikt en geprobeerd betere te definiëren. Critz et al. hebben de criteria zoals gebruikt voor biochemisch recidief na radicale prostatectomie toegepast op een groep bestraalde mannen (n=591) en dit gelegd naast de ASTRO-definitie (figuur 8). Zoals te verwachten valt geven ASTRO-criteria een rooskleuriger beeld dan de chirurgische criteria. In de groep met de slechtste prognostische kenmerken is dit verschil het meest gering (tabel 1). In de groep met de slechtste risicofactoren is het absoluut verschil in biochemisch falen nog maar 23% t.o.v. 67% in de laag- en middelrisicogroepen. Zij pleiten ervoor de chirurgische criteria te hanteren om betere vergelijking met deze groep te kunnen maken.



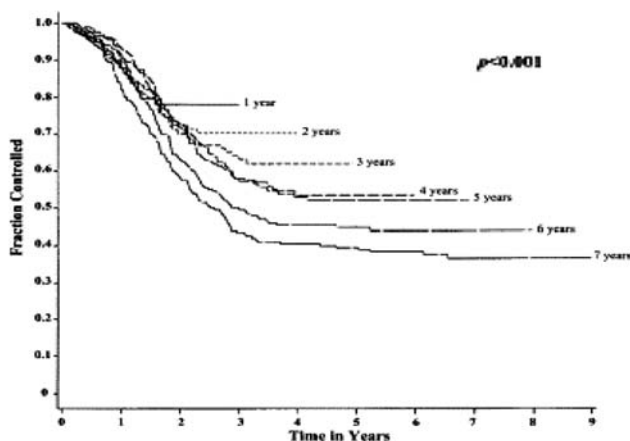
Figuur 8. Biochemisch ziektevrije overleving, afhankelijk van de definitie (5).

Invloed follow-up-tijd op overlevingscurven

Niet alleen verschillende definities hebben invloed op het verloop van de curven, ook inadequate follow-up speelt een belangrijke rol, zoals Vicini et al (10) laten zien. Zij rapporteren biochemische controle in een groep van circa 1100 patiënten, behandeld met uitwendige radiotherapie. De curven verlopen verschillend, afhankelijk van de mediane follow-up-duur (figuur 9). Zij concluderen dat de eerste drie tot vier jaar van de follow-up het aantal biochemische controles wordt overschat. Bij langere follow-up wordt de overschatting kleiner. Zij adviseren om zeker 1 tot 3 jaar extra follow-up te hebben ten opzichte van het punt dat je wilt rapporteren.

Kuban et al. (11) publiceerden recent uitgebreider over hetzelfde probleem, gebruik makend van een veel grotere groep patiënten. Zij analyseerden bijna 5000 mannen, behandeld middels uitwendige radiotherapie, met relatief lange follow-up, minimaal 5 jaar, mediaan 6,3 en maximaal 14 jaar. Zij zien dat de invloed van 'backdaten' versterkt wordt naarmate het interval van PSA-bepalingen groter wordt (figuur 10). Als er driemaandelijks PSA wordt bepaald, duurt het 7,5 maand ten opzichte van de datum van het gedefinieerde recidief ('backdated failure'), alvorens het een recidief genoemd kan worden. Zij noemen de waarneming dat voor de derde maal een stijging wordt gezien: 'to call the failure'. De meeste biochemische recidieven zien zij tussen de 1,5 en 3,5 jaar. Er zijn zeker 25 maanden nodig om de vroege recidieven juist te detecteren en zeker 57 maanden om de meeste recidieven juist te scoren. Als zij hun gegevens weergeven per aantal jaren follow-up komen zij tot de curven, zoals weergegeven in figuur 11. In deze figuur is dit effect weergegeven voor de lage en de hoge risicogroepen. Punten a geven de biochemische recidiefvrije overleving weer als er meer dan drie jaar follow-up is. Punten b geven de overleving weer als er zeven jaar follow-up is geweest. De grijze gebieden geven de recidieven aan die door een derde PSA-stijging worden vastgesteld na het derde jaar follow-up. Dit geeft aan dat het aantal recidieven wordt onderschat.

Dit effect is sterker naarmate er meer recidieven zijn, zoals in de groep met meer risicofactoren.



Figuur 9. Biochemische controle, afhankelijk van de follow-up duur (10).

Tabel 1. The number of recurrences according to disease-free definition and risk group. The percent increase reflects the change from the number of recurrences by the ASTRO-consensus definition to a PSA cutoff of 0.2 ng/ml (overall $p = 0.01$).

Risk Group	No. Pts.	ASTRO	PSA 0.2 ng/ml	Difference (%increase)
Low	274	12	20	8 (67)
Moderate	196	18	30	12 (67)
High	111	34	42	8 (23)
Totals	581*	64	92	28 (44)

*No Gleason score available in 10 patients, while 1 had recurrence by PSA 0.2 ng/ml and ASTRO criteria.

Samenvattend kan gesteld worden dat het uitmaakt middels welke criteria de biochemische controle wordt gedefinieerd. Adequate follow-up-duur en het interval van PSA-bepalingen zijn van belang om de biochemische controle juist en vergelijkbaar weer te geven.

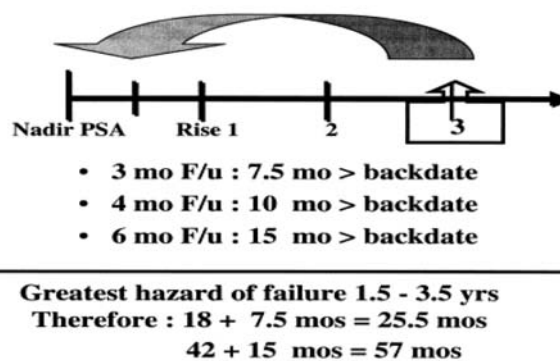
Wat betekenen de biochemische recidieven nu. Voorstellen die nu een klinisch recidief en zo ja, hoe dan?

Klinische relevantie van PSA-stijgingen

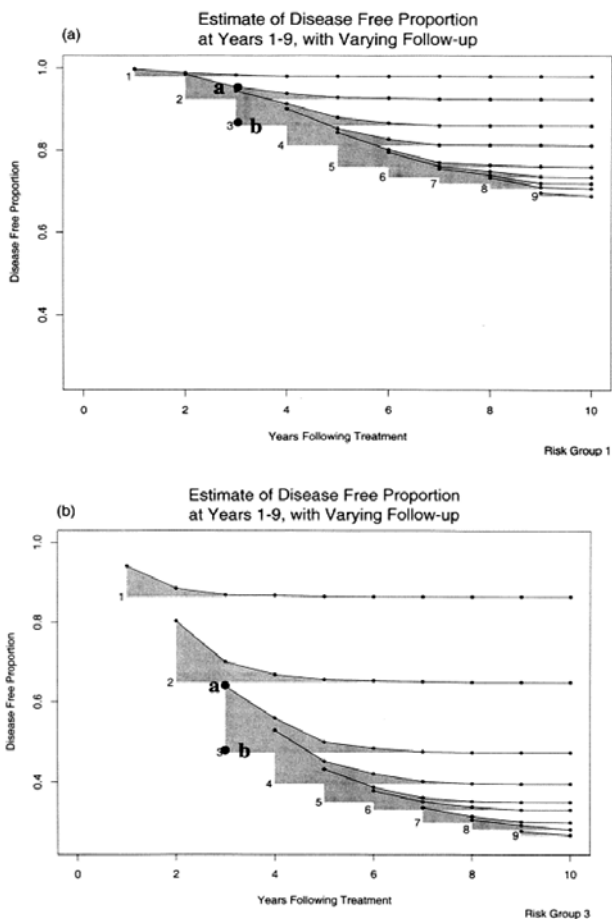
Voor de patiënt is het van belang om te weten of een biochemisch recidief ook klinische gevolgen heeft en zo ja op welk termijn. Sandler et al. (12) analyseren een groep van 718 mannen, waarvan er 154 mannen een biochemisch recidief ondervonden. De overleving werd berekend vanaf de derde stijging ('call date'). Eenenvertig mannen waren gestorven, waarvan 23 t.g.v. prostaatkanker. De 'overall survival' na 5 jaar was 58%, met een mediane overleving van 5,9 jaar. De ziektespecifieke overleving is op vijf jaar 73%, met een mediane overleving van 7,4 jaar (figuur 12). Variabele die een rol speelt in de ziektespecifieke overleving is de snelheid van stijgen van het PSA; hoe sneller de stijging hoe slechter de overleving.

Hanlon et al. (13) hebben eveneens naar prognostische factoren gekeken. Bij hen komt met name de nadir er als een sterke onafhankelijke prognostische

The Effect of 3 Rises

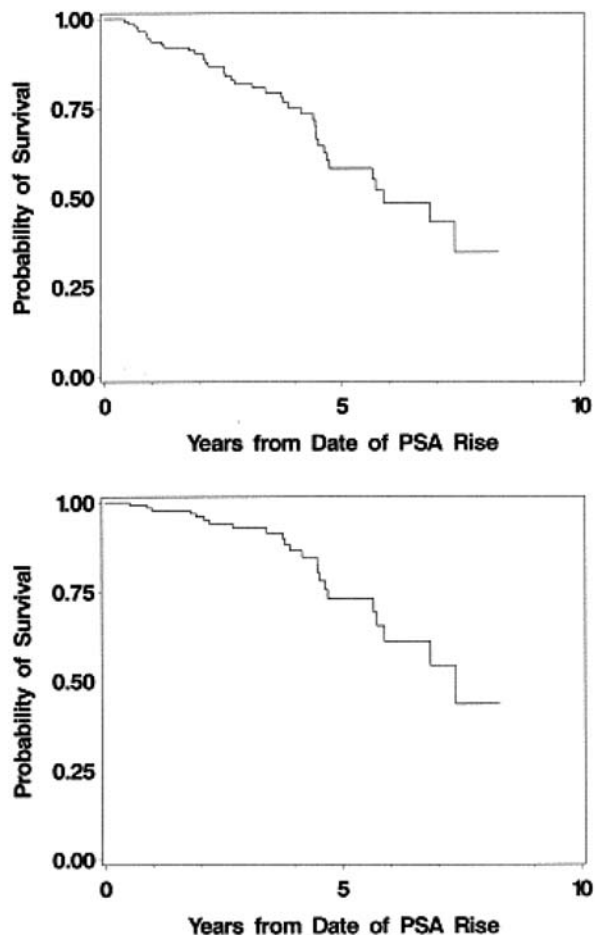


Figuur 10. Invloed van 'backdaten' en PSA-prikinterval op detectie recidief (11).



Figuur 11. Invloed van de follow-up-duur op het biochemisch recidiefpercentage (11). Lage risicopatiënten (a); hoge risicopatiënten (b).

factor uit. Van de 615 mannen behandeld met uitwendige bestraling kregen er 186 een biochemisch recidief. De 5-jaarsgegevens betreffende biochemische ziektevrije overleving waren afhankelijk van de bereikte nadir: 73%, 46% en 18%, bij respectievelijk een nadir onder de 1, tussen de 1 en 2 en boven de 2 ng/ml. De tijd tot biochemisch recidief was korter naarmate de nadir hoger was; 33, 23 en 13 maanden. Achtenveertig mannen werden met hormonen behandeld, 40 ontwikkelden afstandsmetastases en 18 stierven aan prostaatkarcinoom. De tijd tot metastasen is gemeten vanaf het tijdstip dat het recidief is gescoord. Acht jaar na het constateren van het biochemisch recidief heeft niet iedereen afstandsmetastases. Tien procent in de groep met de laagste nadir, 16% in de middengroep en 63% in de groep met een nadir boven de 2 ng/ml. Ook hier was de tijd tot het ontwikkelen van metastasering het kortst in de groep met de nadir boven de 2 ng/ml: 13 maanden versus 35 en 64 maanden in de andere twee groepen. Hetzelfde patroon wordt gezien bij de analyse van de ziektespecifieke overleving. De tijd om te sterven aan de ziekte is mediaan 82 maanden, 80 maanden en 36 respectievelijk. De verdubbelingstijd speelde eveneens een rol. Bij 136 mannen kon de verdubbelingstijd bepaald worden. Zeventien uit deze groep stierven aan prostaatkanker. De groep met een verdubbelingstijd boven de twaalf maanden doet het sig-



Figuur 12. Overleving en ziektespecifieke overleving na biochemisch recidief (12).

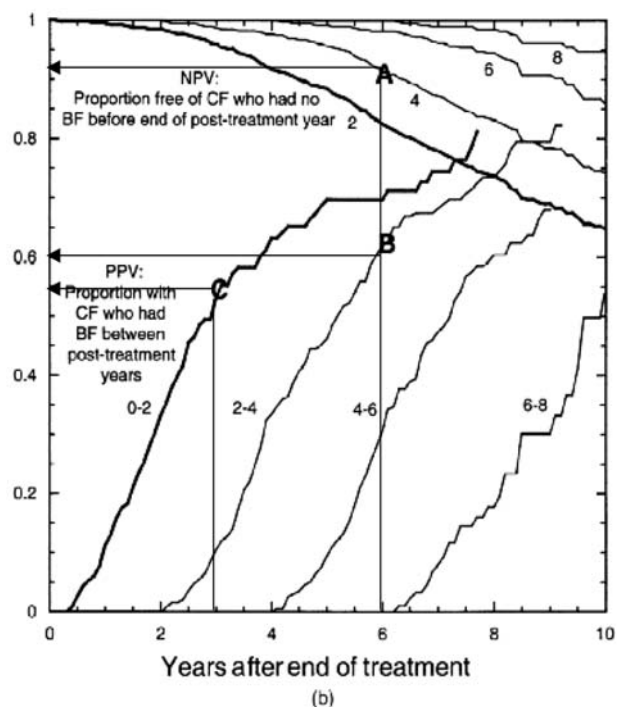
nificant beter dan de groepen met een verdubbelingstijd onder de twaalf maanden. Zo hebben meerdere onderzoekers de relatie tussen biochemisch recidief en klinische uitkomst onderzocht. Recent hebben Thames et al. (14) dit gedaan voor een zeer grote groep uit 9 verschillende instituten, waarbij data van ruim 5000 bestraalde mannen zijn geanalyseerd. Verschillende definities van biochemisch recidief zijn gecorreleerd met de klinische recidieven. Een klinisch recidief definieert hij als een of meer van de volgende gebeurtenissen zich voordoen: lokaal recidief, afstandsmetastasering, starten hormoontherapie of PSA boven de 25 ng/ml. Hieruit konden sensitiviteit en specificiteit van de verschillende definities worden berekend, evenals de positief (PPV) en negatief voorspellende waarden (NPV); dit gekoppeld aan verschillende risicogroepen. De definitie van ASTRO heeft een sensitiviteit van 0,61 en een specificiteit van 0,80. De chirurgische definitie van PSA boven de 0,2 ng/ml laat een sensitiviteit van 0,91 zien, maar een specificiteit van slechts 0,09. De bijbehorende PPV en NPV zijn afhankelijk van de risicogroep: voor de laagrisicogroep resp. 0,11 en 0,86, intermediaire risicogroep 0,22 en 0,77 en voor de hoogrisicogroep 0,47 en 0,48. De definities met een hogere sensitiviteit en specificiteit zijn met name die, die gebruik maken van de zogenaamde 'current PSA',

dat is de laagste nadir direct voor de waarde op punt van meting. Hierbij wordt het probleem van 'backdating' vermeden. Bij de definitie waarbij 2 ng/ml bovenop de 'current nadir' wordt gevonden zijn de sensitiviteit en specificiteit respectievelijk 0,74 en 0,82. Met deze definitie zijn allerlei nomogrammen gemaakt, waarbij het voor de arts eenvoudig is af te lezen wat de voorspellende waarde van een bepaalde stijging is. Hierbij is tevens rekening gehouden met het probleem van de duur van follow-up. Figuur 13 geeft hiervan een voorbeeld. Het betreft hier mannen uit de groep met intermediair risico. Een man die gedurende 4 jaar geen biochemisch recidief heeft ontwikkeld heeft na 6 jaar een kans van 91% om zonder klinisch recidief te zijn (punt A). Een man die een biochemisch recidief heeft na 3 jaar heeft een kans van 62% om na 6 jaar een klinisch recidief te ontwikkelen (punt B). Als er in het eerste jaar een biochemisch recidief optreedt dan is de kans 55% om na 3 jaar een klinisch recidief te hebben (punt C).

Samenvattend kan gesteld worden dat het voor radiotherapeuten minder eenvoudig is om vast te stellen of en op welk moment iemand een recidief prostaatcarcinoom heeft na eerdere curatieve bestraling dan voor urologen na een radicale prostatectomie. Na radicale prostatectomie geldt dat elke stijging een recidief betekent. Na radiotherapie kan een stijging een tijdelijke zijn, of volgens de ASTRO-criteria, na 3 x op een rij, als recidief benoemd worden. Deze criteria zijn onderhevig aan continue verfijning en verbetering.

Literatuur

1. Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, Beyer DC. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 111-117.
2. Vicini FA, Martinez A, Hanks G, Hanlon A, Miles B, Kernan K, Beyers D, Ragde H, Forman J, Fontanesi J, Kestin L, Kovacs G, Denis L, Slawin K, Scardino P. An interinstitutional and interspecialty comparison of treatment outcome data for patients with prostate carcinoma based on predefined prognostic categories and minimum follow-up. *Cancer* 2002; 95: 2126-2135.
3. Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, Brandt J, Bartolucci AA, Nadir BS, Korb LJ. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 989-1001.
4. 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: 845-849.
5. 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: 1085-1089.
6. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA. Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 448-453.



Figuur 13. Voorbeelden van een grafiek aan de hand waarvan een prognose kan worden gegeven na een biochemisch recidief (14).

7. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-1041.
8. 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: 559-566.
9. Taylor JM, Griffith KA, Sandler HM. Definitions of biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1212-1219.
10. 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: 553-561.
11. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 915-928.
12. Sandler HM, Dunn RL, McLaughlin PW, Hayman JA, Sullivan MA, Taylor JM. Overall survival after prostate-specific-antigen-detected recurrence following conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48: 629-633.
13. Hanlon AL, Diratzouian H, Hanks GE. Posttreatment prostate-specific antigen nadir highly predictive of distant failure and death from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 297-303.
14. Thames H, Kuban D, Levy L, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. 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: 929-943.