



Temps de Doublement du PSA et son Calcul

➤ Drs F. Grima, X. Rebillard, A. Ruffion

I. INTRODUCTION

Depuis Wang en 1979, le PSA est considéré comme le meilleur marqueur du cancer prostatique [23]. Le temps de doublement du PSA (PSADT) apporte à ce marqueur une notion dynamique qui pourrait permettre de mieux prédire le comportement biologique des cellules prostatiques tumorales notamment [11].

Evolution de la cinétique du PSA suivant les différents états physiopathologiques de la prostate :

Avant d'étudier les formules permettant d'analyser les fluctuations du PSA, il faut bien connaître les différents éléments qui peuvent le faire varier au cours du temps.

1. VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES, INFLAMMATOIRES OU IATROGÈNES DU PSA

En l'absence de pathologie, le PSA croît de façon linéaire [4] avec des fluctuations naturelles. Après prostatite aiguë bactérienne, rétention d'urine, biopsie prostatique ou résection endourétrale de prostate, il existe une élévation exponentielle du PSA sanguin

total pour une durée d'au moins 2 à 4 semaines [18]. La demi-vie du PSA après prostatite aiguë calculée à partir des données de la littérature est de 14 à 16 jours [9, 22].

2. VARIATIONS DU PSA DANS L'HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE PROSTATE

L'évolution du PSA devient curvilinéaire en cas d'hyperplasie bénigne prostatique [4]. Le PSADT attendu est très lent, de l'ordre de 25 ans [14]. La demi-vie du PSA après adénomectomie est de 3,4 jours alors qu'elle est de 2,4 jours après prostatectomie radicale [19]. La demi-vie plus courte du PSA après prostatectomie radicale est expliquée par l'ablation complète du tissu prostatique sans synthèse résiduelle de PSA [19].

3. VARIATIONS DU PSA DANS LE CANCER DE LA PROSTATE

En cas d'adénocarcinome prostatique, l'évolution est linéaire puis devient exponentielle [5, 13, 17]. La mesure du PSAV est donc utile lors de la phase initiale de croissance linéaire du PSA et son accélération peut être le premier signe d'un cancer débutant [4].

La croissance du PSA devenant

ensuite exponentielle, le PSADT devra être préférentiellement utilisé (cf. infra) [12].

4. CALCUL DU TEMPS DE DOUBLEMENT DU PSA

L'analyse de la cinétique du PSA peut se faire avec deux outils : la vélocité du PSA total (PSAV) en cas d'évolution linéaire et le temps de doublement du PSA (PSADT) en cas d'évolution exponentielle. Le PSADT correspond au temps pris par le taux sérique de PSA total pour doubler (la demi-vie du PSA est l'inverse du PSADT).

Plus précisément, lorsque l'évolution du PSA se fait de façon exponentielle (ce qui est le cas par exemple dans le cancer de la prostate), il faut alors utiliser des formules contenant une fonction logarithme qui permet de transformer une courbe exponentielle en une droite dont la pente est corrélée à la croissance du PSA. C'est à ce type de formule que l'on fait référence lorsque l'on parle de PSADT.

Il existe trois méthodes publiées de calcul du PSADT [10, 17]. Elles diffèrent sur le nombre de valeurs de PSA utilisées dans leur calcul



avec des résultats comparables cependant [17]. Elles reposent sur l'équation suivante : $PSA(t) = PSA(0) e^{Kt}$. Dans cette formule, $PSA(0)$ est le PSA dosé au temps 0, K le taux de croissance calculé, constant (pente) et t le temps [6, 13]. La transformation logarithmique de cette formule (le logarithme népérien ou en base 10 peut être utilisé tant que le même sert à tout le calcul [15]) aboutit à une droite de pente K passant par l'axe des ordonnées au point $PSA(0)$, dont l'équation est la suivante : $\ln(PSA) = PSA(0) + PSA(1)t$ [6]. La pente K de cette droite exprime la vitesse de croissance du PSA.

En pratique, la formule simplifiée est alors $PSADT = \frac{\ln(2) \times IT}{\ln(PSA_{final}) - \ln(PSA_{initial})}$ [17], où IT est l'intervalle de temps qui sépare la mesure du PSA final et initial. Lorsque le PSA augmente, le PSADT sera positif. Lorsque le PSA diminue, le PSADT sera négatif. Enfin, si le PSA final est nul ou si il est égal au PSA initial, le PSADT ne sera pas défini (car cela entraînerait une division ou le dénominateur serait égal à 0).

5 INTÉRÊTS CLINIQUE DU TEMPS DE DOUBLEMENT DU PSA DANS LE CADRE DU CANCER DE LA PROSTATE

PSADT et surveillance simple :

Le PSADT pourrait permettre d'aider à surveiller les cancers peu indolents pour guider une indication de traitement en étant d'autant plus agressif que le PSADT est court puisque cela évoque une maladie en progression.

Il faut cependant rappeler que,

certains cancers peuvent progresser malgré un PSA stable [20].

Utilisation du PSADT comme facteur pronostic avant traitement curatif :

Le PSADT pourrait être un facteur pronostic pré-thérapeutique qui évaluerait l'agressivité de la tumeur [2]. Un PSADT court pourrait être en faveur d'une tumeur agressive hormis dans le cas de certains cancer peu différenciés ou la sécrétion de PSA est faible [6]. En effet, on retrouve un PSADT court lorsque le score de Gleason, le PSA pré-thérapeutique ou le stade TNM sont élevés [13]. Un PSADT court semble être un facteur significativement associé avec l'apparition d'une récurrence biologique [12, 17] et serait susceptible de prédire un risque plus élevé de décès spécifique par cancer de la prostate après traitement curatif [11].

6 EVALUATION DE L'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT CURATIF DU CANCER DE LA PROSTATE

En cas de récurrence biologique, le PSA croît de façon exponentielle ce qui explique que le PSADT soit plus intéressant que le PSAV [21]. Après prostatectomie radicale ou radiothérapie externe, un PSADT inférieur à 10 mois est en faveur d'une récurrence métastatique [3, 17].

Après curiethérapie, l'obtention d'un nadir a un an serait un facteur d'efficacité du traitement alors qu'il n'y pas beaucoup de données concernant les patients en échec de ce traitement [18].

Le PSADT après échec de cryothérapie est de 8 mois. Un PSA

nadir élevé 3 mois après le traitement est lié à une récurrence ou une persistance tumorale [7].

PSADT et hormonothérapie :

Le PSADT après récurrence à distance pourrait aider à guider le traitement, voire à discuter l'instauration précoce d'une chimiothérapie dans certains cas sélectionnés. Un PSADT inférieur à 12 mois serait ainsi un argument pour une hormonothérapie immédiate, du fait de son association à un risque évolutif accru [16]. Cette manière de faire pourrait permettre d'augmenter la survie sans symptômes métastatiques [16].

Après instauration d'une hormonothérapie, le PSADT permet d'évaluer l'efficacité du traitement. Il est de 7,5 mois en cas de maladie localisée alors qu'il passe à 2,5 mois au stade métastatique lorsque la tumeur devient hormono-résistante [8]. Il est dix fois plus rapide chez les patients en échappement hormonal que chez les patients non traités [1].

II. CONCLUSION

L'utilisation du PSADT apporte une dimension dynamique à l'analyse du PSA, ce qui en fait une valeur très séduisante. Elle pourrait peut être permettre d'avoir enfin un outil permettant une décision thérapeutique « sur-mesure » pour chaque patient. Pour ce faire, il faudrait d'abord valider prospectivement cette approche. Il faudrait notamment être certain que le délai nécessaire à l'obtention de cette valeur ne soit pas préjudiciable au patient.



REFERENCES

1. AKIMOTO S., MASAI M., AKAKURA K., et al.: Tumor marker doubling time in patients with prostate cancer: determination of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase doubling time. *Eur Urol*, 1995, 27, 207-12.
2. BIDART J. M., THUILLIER F., AUGEREAU C., et al.: Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin Chem*, 1999, 45, 1695-707.
3. CANNON G. M., JR., WALSH P. C., PARTIN A. W., et al.: Prostate-specific antigen doubling time in the identification of patients at risk for progression after treatment and biochemical recurrence for prostate cancer. *Urology*, 2003, 62 Suppl 1, 2-8.
4. CARTER H. B., MORRELL C. H., PEARSON J. D., et al.: Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res*, 1992, 52, 3323-8.
5. CARTER H. B. and PEARSON J. D.: PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol Clin North Am*, 1993, 20, 665-70.
6. CHOO R., KLOTZ L., DEBOER G., et al.: Wide variation of prostate-specific antigen doubling time of untreated, clinically localized, low-to-intermediate grade, prostate carcinoma. *BJU Int*, 2004, 94, 295-8.
7. CONNOLLY J. A., SHINOHARA K., PRESTI J. C., JR., et al.: Prostate-specific antigen after cryosurgical ablation of the prostate. Defining the appropriate response. *Urol Clin North Am*, 1997, 24, 415-20.
8. FOWLER J. E., JR., PANDEY P., SEAVER L. E., et al.: Prostate specific antigen regression and progression after androgen deprivation for localized and metastatic prostate cancer. *J Urol*, 1995, 153, 1860-5.
9. GAME X., VINCENDEAU S., PALASCAK R., et al.: Total and free serum prostate specific antigen levels during the first month of acute prostatitis. *Eur Urol*, 2003, 43, 702-5.
10. GUESS B., JENNRICH R., JOHNSON H., et al.: Using splines to detect changes in PSA doubling times. *Prostate*, 2003, 54, 88-94.
11. HANKS G. E., D'AMICO A., EPSTEIN B. E., et al.: Prostatic-specific antigen doubling times in patients with prostate cancer: a potentially useful reflection of tumor doubling time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 27, 125-7.
12. HANKS G. E., HANLON A. L., LEE W. R., et al.: Pretreatment prostate-specific antigen doubling times: clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 34, 549-53.
13. LOBERG R. D., FIELHAUER J. R., PIENTA B. A., et al.: Prostate-specific antigen doubling time and survival in patients with advanced metastatic prostate cancer. *Urology*, 2003, 62 Suppl 1, 128-33.
14. OESTERLING J. E., JACOBSEN S. J., CHUTE C. G., et al.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*, 1993, 270, 860-4.
15. PATEL A., DOREY F., FRANKLIN J., et al.: Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol*, 1997, 158, 1441-5.
16. PINOVER W. H., HORWITZ E. M., HANLON A. L., et al.: Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer*, 2003, 97, 1127-33.
17. POUND C. R., PARTIN A. W., EISENBERGER M. A., et al.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*, 1999, 281, 1591-7.
18. PRUTHI R. S., DERKSEN J. E. and MOORE D.: A pilot study of use of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy or radical prostatectomy. *BJU Int*, 2004, 93, 275-8.
19. RAVERY V., LAMOTTE F., HENNEQUIN C. H., et al.: Adjuvant radiation therapy for recurrent PSA after radical prostatectomy in T1-T2 prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 1998, 1, 321-325.
20. STEPHENSON A. J., APRIKIAN A. G., SOUHAMI L., et al.: Utility of PSA doubling time in follow-up of untreated patients with localized prostate cancer. *Urology*, 2002, 59, 652-6.
21. TRAPASSO J. G., DEKERNION J. B., SMITH R. B., et al.: The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*, 1994, 152, 1821-5.
22. ULLERYD P., ZACKRISSON B., AUS G., et al.: Prostatic involvement in men with febrile urinary tract infection as measured by serum prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. *BJU Int*, 1999, 84, 470-4.
23. WANG M. C., VALENZUELA L. A., MURPHY G. P., et al.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*, 1979, 17, 159-63.