

ARTICLES ORIGINAUX

TEMPS DE DOUBLEMENT DU PSA : METHODES DE CALCUL ET INTERET

W. GHEZALA, M. MOUNIR, M. TOUFFAHI, N. DAGDAGUI, R. SAIDI ET H. SAAD
Service d' Urologie, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Le temps de doublement du PSA est un outil mathématique qui donne une valeur dynamique au PSA (antigène spécifique prostatique). La diversité des méthodes de son calcul pose des difficultés pour les urologues. Nous allons essayer à travers une revue de la littérature de proposer deux méthodes simples pour son calcul, et détailler son intérêt en pratique courante.

Mots Clés: temps de doublement du PSA, méthodes de calcul.

Le temps de doublement du PSA (PSA doubling time or PSA-DT) est un outil technique qui apporte au PSA une notion dynamique car il décrit la vitesse de croissance exponentielle de ce marqueur. Néanmoins la diversité des méthodes de son calcul pose des problèmes pour les cliniciens et rend difficile son utilisation en pratique. Après avoir effectué une revue de la littérature sur les différentes méthodes de calcul de ce paramètre, nous détaillons son intérêt pratique: surveillance des tumeurs prostatiques après le diagnostic initial chez des patients fragiles ou ne souhaitant pas de traitement, facteur pronostic avant traitement curatif, évaluation de l'efficacité d'un traitement curatif, facteur pronostic de l'évolutivité néoplasique lors de la récurrence biologique après traitement curatif ou pendant une hormonothérapie. L'utilité du PSA-DT comme facteur pronostic chez les patients hormono-réfractaires sous chimiothérapie est en cours d'étude.

Nous avons effectué une recherche bibliographique sur plusieurs bases de données sur Internet. Les sites utilisés étaient: Pubmed, Sciencedirect, Hinari, Urofrance, gateway.ovid.

Nous avons utilisé les termes: cancer, prostate, PSA doubling time, temps de doublement du PSA. Nous avons fait

l'analyse de ces articles et nous avons choisi les articles les plus simples et les plus pertinents.

En l'absence de pathologie, le PSA croît de façon linéaire dans le temps avec des fluctuations naturelles qui peuvent évoquer une accélération de la croissance du marqueur si l'on ne regarde pas la tendance globale de l'évolution du PSA¹. La demi-vie de décroissance de cette glycoprotéine de 34 kDa est de 2.6 jours². 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.

- Une prostatite aigue, une rétention d'urine, des biopsies de prostate ou une résection endo-urétrale de la prostate sont des facteurs susceptibles de modifier significativement les valeurs du PSA, pour une durée d'au moins 2 à 4 semaines.
- L'évolution du PSA dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) se fait de façon curvi-linéaire, avec un PSA-DT très long, de l'ordre de 25 ans.
- L'évolution du PSA dans le cancer de la prostate est exponentielle.³

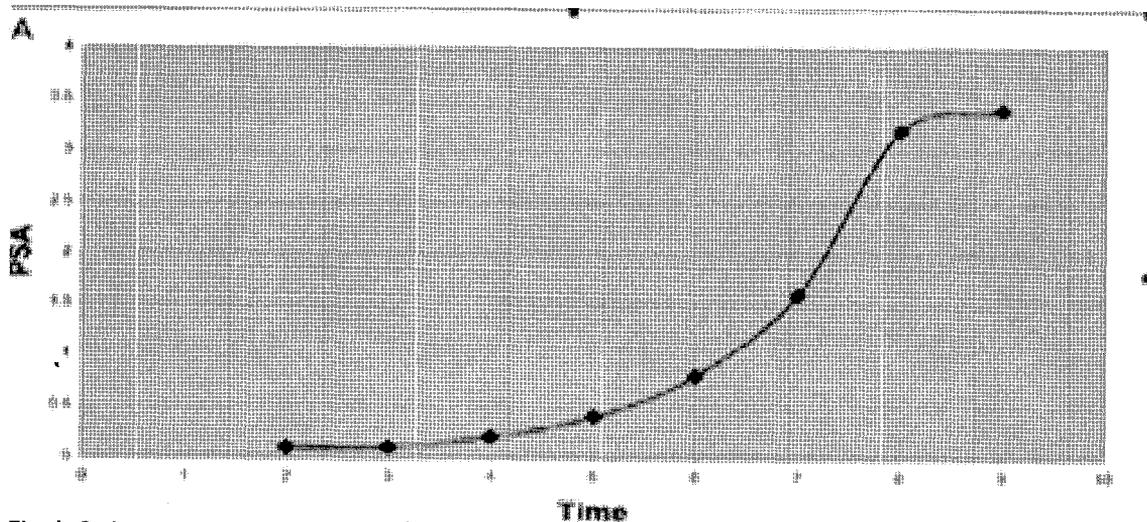


Fig. 1: Croissance exponentielle du PSA¹⁰.

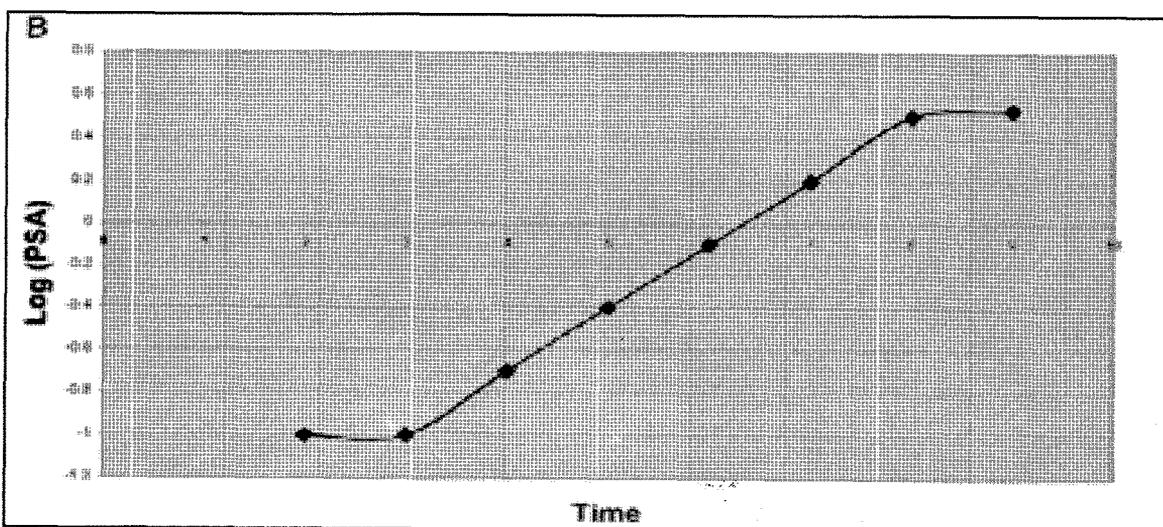


Fig. 2: Transformation logarithmique. La pente de la courbe exponentielle est proportionnelle au PSA-DT¹⁰.

- Il existe aussi des variations dues à l'imprécision des mesures faites par les différents laboratoires⁴, ainsi que des variations inter-patients⁵.
- Un toucher rectal peut faire varier le PSA ainsi que toute hormonothérapie comme le finastéride.

Variations du PSA dans le cancer de la prostate

En cas d'adénocarcinome prostatique, l'évolution est linéaire, puis devient exponentielle^{6,7}. L'apparition des signes cliniques survient entre 7 à 9 ans après le début de la phase de croissance

exponentielle. Un gramme de cancer élève de 3,5 ng/ml le PSA⁸. Chez les patients sans évidence clinique de cancer de prostate la variation des mesures successives du PSA dans le temps définit la PSA vélocité (PSAV). PSAV mesure l'augmentation du PSA dans le temps. Elle représente la pente de la courbe linéaire de la variation du PSA dans le temps durant un intervalle souvent d'une année. $PSAV = \frac{PSA(1) - PSA(2)}{\text{an}}$. Il n'y a pas de définitions claires pour le nombre de valeurs et les intervalles de temps utilisés pour le calcul du PSAV.

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. La croissance du PSA devenant ensuite exponentielle, le PSA-DT devra être préférentiellement utilisé⁹.

Méthodes de calcul du PSA-DT:

1. Méthode utilisant la pente de la courbe logarithmique:

La croissance du PSA durant la phase exponentielle (Fig. 1) peut être assimilée à l'équation suivante: $PSA_t = PSA_{initial} \times e^{mt}$ (m est une constante)

La transformation logarithmique de cette équation (Fig. 2) donne:

$$\ln [PSA_t] = \ln [PSA_{initial}] + mt$$

Le temps de dédoublement peut être déduit de cette équation en considérant $PSA_t = 2$ et $PSA_{initial} = 1$

L'équation devient $\ln 2 = \ln 1 + mt_d$ signifie $\ln 2 - 0 = mt_d$ signifie $t_d = \ln 2 / m$

Ou $t_d = \text{PSA-DT}$

$\text{PSA-DT} = \ln 2 / m$ (m: pente de la courbe logarithmique)

2. Méthode utilisant 2 points:

En considérant que la pente de la courbe logarithmique est constante on peut déduire que:

$$m = (\ln [PSA_t] - \ln [PSA_{initial}]) / t$$

$$t_d = \ln 2 / (\ln [PSA_t] - \ln [PSA_{initial}]) / t$$

$t_d = \ln 2 \times (t_2 - t_1) / (\ln [PSA_{t_2}] - \ln [PSA_{t_1}])$
(PSA_{t_2} et PSA_{t_1} sont deux valeurs successives et $t_2 - t_1$ est l'intervalle de temps entre ces deux valeurs).

$$\text{PSA-DT} = \ln 2 \times (t_2 - t_1) / (\ln [PSA_{t_2}] - \ln [PSA_{t_1}])^{10}$$

$$\text{PSA-DT} = 0,693 \times (t_2 - t_1) / (\ln [PSA_{t_2}] - \ln [PSA_{t_1}])$$

Ces deux méthodes choisies pour le calcul du PSA-DT doivent être appliquées avec des paramètres bien précis, sinon les résultats vont être faussés. Ces paramètres doivent inclure la valeur du PSA initiale, la valeur

de PSA finale, la fréquence des mesures de PSA et le seuil minimal de croissance entre deux valeurs successives de PSA. Timothy et coll. ont regroupé ces paramètres pour le calcul du PSA-DT¹⁰.

Après radiothérapie:

- Valeur initiale de PSA: première valeur de PSA > au PSA nadir.
- Valeur finale de PSA: dernière valeur de PSA avant le traitement de rattrapage.
- La première valeur de PSA doit être $\geq 0,2$ ng/ml, la différence entre deux valeurs successives de PSA doit être au moins 0,2ng/ml.
- L'intervalle de temps entre deux valeurs de PSA doit être au moins 3 mois.

Après prostatectomie radicale:

- Valeur initiale de PSA: première valeur de PSA $\geq 0,2$ ng/ml.
- Valeur finale de PSA: dernière valeur de PSA.
- Le seuil entre deux valeurs de PSA doit être $\geq 0,2$ ng/ml.
- L'intervalle entre deux valeurs de PSA doit être au moins 3 mois.

Malgré que le calcul du PSA-DT par la méthode utilisant 2 points paraisse plus simple que la méthode utilisant la régression logarithmique, celle-ci donne des valeurs moins précises. En effet, puisque cette méthode est basée sur deux valeurs de PSA seulement, les erreurs peuvent survenir si une des valeurs est inexacte (par exemple en cas d'erreurs de laboratoire). En plus, une des valeurs peut être en dehors de la courbe exponentielle de croissance du PSA. Pour ces raisons la méthode utilisant la régression logarithmique doit être préférée car elle utilise plusieurs valeurs et paramètres pour estimer de façon exacte le PSA-DT.¹⁰

La prostatectomie radicale et la radiothérapie externe sont les traitements de référence du cancer localisé de la prostate. Ces deux traitements donnent de bons résultats à long-terme, cependant 5 à 10 ans après le traitement plus de 1/3 des patients présentent une récurrence biologique se traduisant par une réascension du PSA. Plusieurs définitions de la récurrence biologique après prostatectomie radicale ont été rapportées dans la littérature. Ces définitions parlent d'unique ou de multiples valeurs de PSA entre 0,2 et 0,6 ng/ml. La valeur de PSA la plus citée après prostatectomie radicale est $\geq 0,2$ ng/ml¹¹. Deux valeurs de PSA successives $\geq 0,2$ ng/ml, est une indication à l'initiation du traitement de rattrapage selon l'association européenne d'urologie.¹²

Une étude récente a essayé de choisir la meilleure définition parmi 10 définitions de la récurrence biologique. Une valeur de PSA $\geq 0,4$ ng/ml suivie d'une autre valeur plus élevée est le meilleur paramètre prédictif de la progression clinique. Cette valeur est associée aussi à un PSA-DT court. La définition optimale pour la récurrence biologique après prostatectomie radicale est donc: deux valeurs successives de PSA $\geq 0,4$ ng/ml.¹³

Le PSA permet de juger précisément des résultats de la prostatectomie radicale dans les premières années postopératoires, mais n'est pas utilisable de la même façon pour la radiothérapie qui laisse la prostate en place. La décroissance lente et progressive du PSA après radiothérapie externe est expliquée par l'effet antitumoral différé de la radiothérapie (temps de doublement cellulaire relativement long des cancers de la prostate). L'American Society for Therapeutic Radiation and Oncology (ASTRO) a défini en 1996 l'échec de la radiothérapie par une augmentation du PSA au-dessus de la valeur minimale observée (nadir), trois dosages consécutifs en augmentation à 3-4 mois d'intervalle étant nécessaires pour l'affirmer.¹⁴

La récurrence biologique est un paramètre variable. En effet certains patients développent rapidement des métastases osseuses, alors que pour d'autres l'élévation des chiffres

de PSA n'affecte pas la survie globale. Une étude sur la survie à 10 ans a montré que la survie globale était similaire pour les patients avec ou sans récurrence biologique (88% vs. 93%).¹⁵

La récurrence biologique n'est donc pas un facteur prédictif de mortalité spécifique au cancer de prostate et de développement de métastases.

Le PSA-DT est un paramètre pronostic fiable pour prédire l'évolution après traitement radical¹⁶. Le PSA-DT post-opératoire ≤ 3 mois est considéré comme un paramètre prédictif de la mortalité spécifique par cancer de prostate^{17,18}. D'Amico et coll. ont identifié les patients à haut risque pour la récurrence biologique en se basant sur le PSA-DT et le score de Gleason. Cependant, seulement 10-15% des patients qui ont présenté une récurrence biologique avaient un PSA-DT ≤ 3 mois. Ces données suggèrent que le PSA-DT ne doit pas être considéré seul pour prédire le risque de progression clinique et de mortalité spécifique.¹⁸

Plusieurs nomogrammes ont été décrits pour établir le risque de progression clinique et de mortalité spécifique. L'algorithme de Pound et coll. se base sur une étude de 1997 patients ayant une récurrence biologique après prostatectomie radicale. Il utilise comme paramètres: intervalle avant la récurrence biologique, score de Gleason et PSA-DT.¹⁹

Un PSA-DT pré-thérapeutique court associé à un taux élevé de PSA est un facteur pronostic de mauvaise réponse au traitement²⁰. Les facteurs significativement associés avec un PSA-DT court sont, comme avant prostatectomie radicale, le PSA initial élevé, le stade clinique et le grade tumoral²¹. Dans le cadre de la radiothérapie de rattrapage, le PSA-DT garde une valeur pronostique sur la récurrence clinique et biologique²². Après radiothérapie externe, le PSA-DT est d'autant plus lent que le score de Gleason est bas, que la récurrence biologique survient tard ou qu'un blocage hormonal est instauré. En cas de récurrence biologique, comme après prostatectomie radicale, un

PSA-DT court inférieur à 12 mois est un signe en faveur du développement de métastases à distance²³.

L'utilisation du PSA-DT dans la surveillance de tumeurs prostatiques potentiellement indolentes après le diagnostic initial paraît séduisante. Les cancers non agressifs de la prostate (volume tumoral $\leq 0,5 \text{ cm}^3$, score de Gleason < 7) peuvent être surveillés chez les personnes âgées. Kattan et coll. proposent un nomogramme pour prédire le caractère non significatif d'un cancer de prostate.²⁴

Dans le cadre du traitement hormonal, le PSA-DT est nettement augmenté chez les patients hormono-sensibles (environ 7,5 mois). Lorsque l'indication d'hormonothérapie est discutée (récidive biologique après traitement curatif par exemple), la valeur du PSA-DT pourrait être utile pour informer le malade de la nécessité d'initier une hormonothérapie immédiatement ou de la retarder; cette stratégie permettrait d'avoir un intérêt, afin de diminuer la durée de traitement chez certains malades, pour éviter des effets secondaires sur le long terme et l'apparition d'une résistance au traitement. Il n'y a cependant pas aujourd'hui d'arguments suffisants dans la littérature pouvant apporter un niveau de preuve suffisant pour discuter cette attitude en dehors de protocoles de recherche clinique, et la valeur exacte du PSA-DT à utiliser n'est pas encore connue.³

Après instauration d'une hormonothérapie, le PSA-DT 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-résistante²⁵. Le PSA-DT, corrélié à l'agressivité de la tumeur, devient nettement plus rapide après échec du traitement de première ligne, mais reste stable ensuite au cours des traitements successifs proposés (traitement de rattrapage, hormonothérapie, chimiothérapie). Il est dix fois plus rapide chez les patients en échappement hormonal que chez les patients non traités. Enfin, il pourrait permettre de prédire la présence d'une réponse au traitement de seconde ligne et la durée de celle-ci en cas de cancer hormono-résistant³.

En conclusion, le temps de doublement du PSA est un paramètre dynamique dont les méthodes de calcul sont nombreuses, ce qui rend difficile son utilisation en pratique courante. Parmi les méthodes de calcul deux se sont distinguées: la méthode des deux points et la méthode utilisant la transformation logarithmique de la courbe exponentielle du PSA dans le temps. Ce paramètre devrait être connu par tout urologue, car son intérêt est capital dans la prise en charge et la surveillance de l'adénocarcinome prostatique. Il permet essentiellement l'évaluation du traitement curatif, le pronostic après récurrence biologique et de prédire la mortalité spécifique au cancer de prostate et le développement de métastases.

BIBLIOGRAPHIE

1. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: An evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*. 2003 May 28;289(20):2695-700.
2. Pruthi RS, Derksen JE, 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 Feb;93(3):275-8.
3. Ruffion A, Rebillard X, Grima F. Temps de doublement du PSA et son calcul. [PSA doubling time and method of calculation]. *Prog.Urol*. 2005 Dec;15(6):1035-41.
4. Link RE, Shariat SF, Nguyen CV, Farr A, Weinberg AD, Morton RA, et al. Variation in prostate specific antigen results from 2 different assay platforms: Clinical impact on 2304 patients undergoing prostate cancer screening. *J.Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2234-8.
5. Morote J, Raventos CX, Lorente JA, Enbabo G, Lopez M, De Torres I. Intraindividual variations of total and percent free serum prostatic specific antigen levels in patients with normal digital rectal examination. *Eur.Urol*. 1999 Aug;36(2):111-5.
6. McNeal JE. Origin and development of carcinoma of the prostate. *Aktuelle Urol*. 2003 Mar;34(2):81-2.
7. Loberg RD, Fielhauer JR, Pienta BA, Dresden S, Christmas P, Kalikin LM, et al. Prostate-specific antigen doubling time and survival in patients with advanced metastatic prostate cancer. *Urology*. 2003 Dec 29;62(Suppl 1):128-33.
8. Arai Y, Okubo K, Terada N, Matsuta Y, Egawa S, Kuwao S, et al. Volume-weighted mean nuclear

- volume predicts tumor biology of clinically organ-confined prostate cancer. *Prostate*.2001 Feb 1;46(2):134-41.
9. Lin DD, Schultz D, Renshaw AA, Rubin MA, Richie JP, D'Amico AV. Predictors of short postoperative prostate-specific antigen doubling time for patients diagnosed during PSA era. *Urology*.2005 Mar;65(3):528-32.
 10. Daskivich TJ, Regan MM, Oh WK. Prostate specific antigen doubling time calculation: Not as easy as 1, 2, 4. *J.Urol*.2006 Nov;176(5):1927-37.
 11. Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: Risk assessment for secondary therapy. *Eur.Urol*.2007 May;51(5):1175-84.
 12. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur.Urol*.2005 Oct;48(4):546-51.
 13. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: A proposal for a standardized definition. *J.Clin.Oncol*.2006 Aug 20;24(24):3973-8.
 14. Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O. Cancer de la prostate. Traitement. [Prostate cancer. Treatment]. *Ann.Urol.(Paris)*.2004 Oct;38(5):225-58.
 15. Jhaveri FM, Zippe CD, Klein EA, Kupelian PA. Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10-year results. *Urology*.1999 Nov;54(5):884-90.
 16. Maffezzini M, Bossi A, Collette L. Implications of prostate-specific antigen doubling time as indicator of failure after surgery or radiation therapy for prostate cancer. *Eur.Urol*.2007 Mar;51(3):605-13; discussion 613.
 17. Zhou P, Chen MH, McLeod D, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J.Clin.Oncol*.2005 Oct 1;23(28):6992-8.
 18. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J.Clin.Oncol*.2002 Dec 1;20(23):4567-73.
 19. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*.1999 May 5;281(17):1591-7.
 20. Cannon GM, Jr, Walsh PC, Partin AW, Pound CR. Prostate-specific antigen doubling time in the identification of patients at risk for progression after treatment and biochemical recurrence for prostate cancer. *Urology*.2003 Dec 29;62(Suppl 1):2-8.
 21. Zagars GK, Pollack A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother.Oncol*.1997 Sep;44(3):213-21.
 22. Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, Slezak JM, Blute ML. Prostate specific antigen doubling time subsequent to radical prostatectomy as a prognosticator of outcome following salvage radiotherapy. *J.Urol*.2004 Dec;172(6 Pt 1):2244-8.
 23. Hanlon AL, Horwitz EM, Hanks GE, Pollack A. Short-term androgen deprivation and PSA doubling time: Their association and relationship to disease progression after radiation therapy for prostate cancer. *Int.J. Radiat. Oncol. Biol.Phys*. 2004 Jan 1;58(1):43-52.
 24. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, et al. Counseling men with prostate cancer: A nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J.Urol*.2003 Nov;170(5):1792-7.
 25. Fowler JE, Jr, Pandey P, Seaver LE, Feliz TP, Braswell NT. Prostate specific antigen regression and progression after androgen deprivation for localized and metastatic prostate cancer. *J.Urol*.1995 Jun;153(6):1860-5.

ABSTRACT

PSA DOUBLING TIME: METHODS OF CALCULATION AND IMPORTANCE

PSA doubling time is a mathematical tool which gives a dynamic value to PSA (prostatic specific antigen). The diversity of methods applied for its calculation constitutes a real problem for urologists. We reviewed the literature and selected two simple methods used to calculate the PSA doubling time. We also evaluated the importance of PSA doubling time in contemporary urological practice.

Correspondance:

Dr. W. Ghezala, Service d'urologie, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir 5000, Tunisie,
e-mail: wassimghezala@yahoo.fr