

Cinétique de PSA après radiothérapie

PSA kinetics after radiotherapy

J.-M. Riedinger^{1*}

N. Eche^{2*}

J.-M. Bachaud³

G. Crehange⁴

Y. Fulla^{5*}

F. Thuillier^{6*}

¹ Département de biologie et de pathologie des tumeurs, Laboratoire de biologie clinique, Centre Georges François Leclerc, Dijon <jriedinger@dijon.fnclcc.fr>

² Département de biologie et de pathologie, Laboratoire d'analyses de biologie médicale, Institut Claudius Regaud, Toulouse

³ Département de radiothérapie, Institut Claudius Regaud, Toulouse

⁴ Département de radiothérapie, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

⁵ Laboratoire de médecine nucléaire, Hôpital Cochin, Paris

⁶ Laboratoire de biochimie, Centre hospitalier, Meaux

* Groupe Marqueurs Tumoraux de Collège National de Biochimie des Hôpitaux (CNBH)

Article reçu le 27 février 2009, accepté le 6 mars 2009

Résumé. L'antigène spécifique de prostate (PSA) est aujourd'hui le meilleur marqueur du cancer de la prostate bien qu'il soit peu spécifique d'une atteinte maligne de cet organe. L'interprétation dynamique de ce marqueur doit toujours prévaloir sur celle de dépassement d'un seuil. Après radiothérapie externe, la valeur du PSA peut s'abaisser après un délai moyen d'un à deux ans jusqu'à une valeur inférieure à 1 µg/L, prédictive de survie sans récurrence. Une récurrence biologique après radiothérapie, que celle-ci soit associée ou non à une hormonothérapie adjuvante, est définie par une valeur de PSA augmentant de 2 µg/L ou plus au-dessus du nadir. Le délai de survenue de la récurrence et le temps de doublement du PSA après radiothérapie ont une valeur prédictive sur la nature du site, locale ou métastatique de la récurrence.

Mots clés : cancer de la prostate, radiothérapie, cinétique, PSA, demi-vie, nadir, temps de doublement

Abstract. The prostate specific antigen (PSA) is the best marker of the prostate cancer today although not very specific of this pathology. The dynamic interpretation of this marker always has to prevail over that of overtaking a threshold. After radiotherapy, PSA can decrease after a mean interval of one to two years to a value less than 1 µg/L (predictive of recurrence-free survival). Biochemical recurrence after radiotherapy is defined by an increase of PSA by 2 µg/L or more above the PSA nadir, whether or not it is associated with endocrine therapy. The time of appearance of the recurrence and the PSA doubling time after total radiotherapy have a diagnostic value on the nature of the site of recurrence, local or metastatic.

Key words: prostate cancer, radiotherapy, PSA, kinetics, half-life, nadir, doubling time

Le cancer de la prostate est devenu le cancer masculin le plus fréquent en France. Il représente 25 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez l'homme et 10 % de l'ensemble des décès par cancer [1, 2].

La pratique du dépistage par le dosage de l'antigène spécifique de prostate sérique (PSA) permet de découvrir une majorité de tumeurs à un stade localisé relevant d'un traitement curatif tel que la prostatectomie totale et la radiothérapie. Le suivi par dosages du PSA des patients traités par prostatectomie totale a été traité précédemment [3], les

auteurs s'intéressent ici au devenir du PSA pendant et après radiothérapie.

La radiothérapie est une méthode de traitement qui soumet les cellules à des radiations ionisantes pour les détruire en bloquant leur capacité à se multiplier. C'est une méthode de traitement des cancers de la prostate localisés dont les indications et les résultats se sont récemment enrichis des techniques d'irradiation conformationnelle et interstitielle d'une part et des stratégies d'association avec l'hormonothérapie d'autre part. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle est une technique d'irradiation externe qui consiste à conformer les faisceaux d'irradiation au volume tumoral à traiter, ce dernier étant

Tirés à part : J.-M. Riedinger

reconstruit en 3 dimensions à partir d'informations fournies par un examen scanner réalisé en position de traitement. Il est ainsi possible d'augmenter de 15 à 25 % la dose délivrée au volume tumoral sans augmenter les risques de complications au niveau des organes critiques représentés par les tissus sains situés au voisinage de la tumeur.

L'hormonothérapie réalise un blocage de la sécrétion des androgènes (inhibiteurs de la LH-RH) ou de leur action sur la prostate (antiandrogènes). Le but d'associer l'hormonothérapie à la radiothérapie à visée curative est de diminuer le volume prostatique tumoral et/ou de potentialiser les effets des rayons au sein du volume cible irradié afin d'augmenter le contrôle local et à distance. De nombreuses études ont montré le bénéfice de l'association en termes de réduction du risque de récurrence et de survenue de métastases. L'hormonothérapie peut être commencée avant la radiothérapie (hormonothérapie néoadjuvante), être simultanée (hormonothérapie concomitante) ou débuter juste après la radiothérapie (hormonothérapie adjuvante). Elle peut être prescrite pour une durée de 6 mois ou de 3 ans en fonction de l'évaluation du risque évolutif. La radiothérapie interstitielle ou curiethérapie consiste à implanter au sein de la prostate des grains d'éléments radioactifs à court rayon d'action (iode 125, palladium 103, iridium 192). L'implantation se fait sous le contrôle d'une échographie endorectale et est soit définitive dans le cas des grains d'iode 125 ou de palladium 103 (curiethérapie à grains perdus) soit temporaire dans le cas des sources d'iridium 192.

Le choix du meilleur traitement à proposer au patient est guidé par les données carcinologiques fonctionnelles, les données générales du patient et les effets collatéraux des traitements [4]. L'affirmation du caractère localisé de l'affection impose la recherche, parfois chirurgicale, de l'absence d'envahissement ganglionnaire. Schématiquement, au stade localisé, la prostatectomie totale est le traitement de référence pour les patients jeunes. La curiethérapie est une alternative pour les patients ne désirant pas être opérés, pour lesquels tous les facteurs de bon pronostic sont réunis (petite tumeur peu agressive confinée à la prostate) et dont la fonction mictionnelle est bonne. La radiothérapie est proposée en alternative à la chirurgie pour les patients de plus de 70 ans avec une morbidité compétitive importante, s'il existe une contre indication à la chirurgie ou si le patient en exprime le souhait [5]. La radiothérapie conformationnelle doit être utilisée préférentiellement à la radiothérapie conventionnelle [5]. Au stade localement avancé, différentes stratégies d'association de la radiothérapie à l'hormonothérapie constituent les traitements de référence de ces tumeurs [5].

Après radiothérapie, l'analyse de la cinétique d'évolution du PSA s'est généralisée à tel point que le PSA est consi-

déré aujourd'hui comme un critère de jugement exclusif notamment en terme de survie sans évolution biologique. Le but de cet article est donc de décrire les principaux types de profils évolutifs de PSA observés après radiothérapie à la lumière des données cliniques et thérapeutiques actuelles.

Modalités de dosage et de rendu du PSA

Plusieurs facteurs relatifs au dosage du PSA peuvent influencer le résultat obtenu [3]. Les concentrations de PSA doivent être mesurées par la même technique si possible dans le même laboratoire [6]. Les redosages systématiques du PSA sur le même automate des sérums antérieurs ne sont pas recommandés [7].

Les traitements associés à la radiothérapie, qu'ils soient spécifiques ou non spécifiques du cancer, peuvent avoir une influence sur la concentration de PSA mesurée et l'aspect du profil évolutif du marqueur. Idéalement, la concentration sérique de testostérone doit être stable pendant la période de recueil des résultats et sa variation relative ne doit pas excéder 10 % [6]. Lorsqu'une hormonothérapie androgéno-suppressive est associée à la radiothérapie, il faut prendre en compte le fait que la récupération du taux d'androgènes circulants peut chez certains patients, notamment les sujets âgés, être retardée voire absente. Ainsi, la persistance d'une concentration de PSA indétectable plusieurs mois ou années après la fin d'une radiothérapie associée à un traitement par analogues LH-RH reflète l'absence de récupération de la sécrétion androgénique sans pouvoir préjuger de la guérison du cancer. Un dosage de la testostéronémie permet alors de confirmer cette hypothèse.

Chaque fois que la représentation graphique est informative (décroissance de PSA après traitement, récurrence biologique), un tracé en coordonnées semi-logarithmiques (axe des concentrations en échelle logarithmique et axe des temps en échelle arithmétique) intégrant les valeurs antérieures est indispensable [8]. L'analyse graphique de la cinétique d'évolution du PSA est en effet plus informative que la simple interprétation du marqueur par rapport à un seuil statistique unique très souvent inadapté aux caractéristiques physiologiques, cliniques et thérapeutiques de la situation individuelle envisagée [9].

Modalités d'analyse des courbes d'évolution du PSA

De nombreux modèles mathématiques ont été développés pour tenter de décrire la croissance spontanée des tumeurs.

Qu'ils soient simples ou compliqués, tous s'accordent pour admettre que, pendant la durée d'observation clinique, la croissance d'une tumeur (ou de sa récurrence) peut être considérée comme exponentielle.

Calcul du temps de doublement du PSA

Rapportée à la concentration sérique du PSA, l'évolution d'une tumeur ou de sa récurrence se traduit par une exponentielle croissante d'équation $PSA_t = PSA_0 \cdot e^{(\lambda \cdot t)}$ [10]. Dans cette formule PSA_0 est la concentration de PSA mesurée au temps 0, PSA_t est la concentration de PSA mesurée au temps t et λ est la pente de la croissance biologique du PSA.

La transformation logarithmique (logarithme népérien) des concentrations de PSA permet de linéariser le graphe lorsque celui-ci est tracé en coordonnées semi-logarithmiques. L'équation de la droite est alors $\ln[PSA_t] = \lambda \cdot t + \ln[PSA_0]$ où λ représente la pente de cette évolution. Le temps de doublement du PSA, calculé selon la formule $T_d = \ln(2)/\lambda$ doit être exprimé en mois, sauf dans les stades très évolutifs de la maladie et les cas de prostatite où la semaine voire le jour peut s'avérer être une unité plus adaptée à la vitesse de croissance du marqueur [6, 11].

Pour faciliter le calcul du temps de doublement, des méthodes graphiques ont été développées [12] ainsi que des calculateurs électroniques accessibles sur internet [13]. Des modèles mathématiques plus complexes que la croissance mono-exponentielle ont été proposés pour tenter de mieux décrire la cinétique apparente d'élévation du PSA sous traitement [14] ; ils ne sont pas utilisés en routine.

Un point délicat concerne le nombre minimal de points exigible pour le calcul du temps de doublement [15] et le délai optimal entre deux mesures [16]. Un article récent préconise un minimum de 3 concentrations croissantes de PSA (augmentation supérieure à 0,2 µg/L) avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre chaque mesure pour identifier correctement une croissance exponentielle du marqueur et calculer son temps de doublement [6]. On sait par ailleurs que la valeur de la pente de croissance du PSA est d'autant plus courte que l'intervalle entre deux mesures est réduit [17]. Ainsi l'intégration dans le calcul du temps de doublement des ultimes valeurs de PSA, plus fréquemment mesurées lorsque la récurrence biologique est connue, est de nature à raccourcir artificiellement le temps de doublement [18].

Analyse du type de décroissance du PSA

Quand une tumeur prostatique en croissance exponentielle est exposée à un traitement, la fraction de cellules tuées est constante, indépendamment du nombre de cellules présentes au moment de l'application du traitement. Ainsi

une séance de radiothérapie détruit une fraction cellulaire constante dont l'importance dépend de la radiosensibilité tumorale. La cinétique de diminution du PSA sérique associé à la tumeur est donc décrite mathématiquement par une exponentielle décroissante ou une combinaison d'exponentielles décroissantes.

En effet, il n'est pas certain que le modèle mono-exponentiel soit le modèle le plus adapté pour décrire la décroissance du PSA après radiothérapie. On sait qu'il subsiste après traitement une double libération résiduelle du marqueur, la première à partir des cellules tumorales dont la mort cellulaire est différée et la seconde à partir du tissu sain restant. La libération tumorale de PSA est transitoire alors que sa libération physiologique est pérenne. Cette libération résiduelle qui allonge la demi-vie du PSA sous traitement est également de nature à induire une seconde composante de décroissance du marqueur [9]. Cette hypothèse est d'ailleurs confirmée par l'aspect visiblement biphasique de différents profils évolutifs de PSA présentés en illustration d'articles et observés aussi bien après radiothérapie externe [18-20] qu'après curiethérapie [21-25].

A ce jour, une seule étude a montré que près de la moitié des cinétiques de décroissance de PSA observées après radiothérapie externe est de nature bi-exponentielle [18]. Plusieurs raisons peuvent être évoquées pour expliquer la sous-estimation potentielle des pentes de décroissance bi-exponentielles du PSA dans la littérature : absence de réelle analyse graphique par les auteurs qui font d'emblée l'hypothèse que la diminution de PSA est mono-exponentielle, désintérêt pour la seconde composante de décroissance du PSA en raison de sa caractérisation trop tardive et de sa signification ambiguë qui ne permet pas de trancher entre une origine tumorale ou physiologique, rythme de dosage du PSA insuffisant pour distinguer les deux composantes de décroissance, concentrations préthérapeutiques de PSA trop faibles pour identifier sans ambiguïté la seconde composante à des niveaux de concentrations peu supérieures au seuil de détection analytique de la trousse.

Calcul de la demi-vie apparente du PSA

Quel que soit le type de décroissance du PSA après traitement, la décroissance initiale du PSA obéit au modèle mono-exponentiel [9] dont l'équation est de la forme $PSA_t = PSA_0 \cdot e^{(-\lambda \cdot t)}$. Dans cette formule PSA_0 est la concentration préthérapeutique de PSA, PSA_t la concentration de PSA mesurée au temps t et λ la pente de décroissance biologique du marqueur.

La transformation logarithmique (logarithme népérien) des concentrations de PSA permet de linéariser le graphe tracé en coordonnées semi-logarithmiques. L'équation de

la droite est alors $\text{Ln}[\text{PSA}_t] = -\lambda \cdot t + \text{Ln}[\text{PSA}_0]$ et $-\lambda$ représente la pente de cette évolution. Le temps de demi-vie du PSA est calculé selon la formule $T_{1/2} = \text{Ln}(2)/\lambda$; il correspond au temps nécessaire pour que la concentration sérique du marqueur diminue de moitié.

Détermination du nadir

Le nadir est la concentration de PSA la plus faible atteinte après radiothérapie. Le délai nécessaire pour atteindre le nadir dépend de la concentration initiale du PSA, de sa vitesse de décroissance après radiothérapie et de l'existence ou non d'un effet rebond.

Profil du PSA post-thérapeutique

Nous envisagerons successivement les caractéristiques de la décroissance et d'obtention du nadir du PSA après radiothérapie.

Calendrier des dosages

Après radiothérapie externe, l'Association Française d'Urologie recommande un dosage sérique de PSA tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans.

Décroissance du PSA après radiothérapie externe

Une majorité d'auteurs décrit la cinétique de décroissance du PSA après radiothérapie externe par une fonction de type mono-exponentiel [26-32]. La demi-vie du PSA calculée à partir de ce modèle est de l'ordre de 2 mois et présente une très grande variabilité avec des extrêmes allant selon les études de 0,4 [28] à 63,8 mois [27]. Dans un récent travail, une équipe australienne observe chez 270 patients traités par irradiation externe que près de la moitié des cinétiques de décroissance de PSA sont bi-exponentielles [18]. Les décroissances mono-exponentielles du PSA sont préférentiellement observées pour des tumeurs moyennement ou peu différenciées (score de Gleason égal ou supérieur à 7) ou cliniquement étendues (T2C, T3, T4). À l'inverse, les décroissances bi-exponentielles sont plutôt le fait des tumeurs bien différenciées. La valeur pronostique associée à l'un ou l'autre type de décroissance n'est pas clairement établie.

La demi-vie du PSA après radiothérapie est beaucoup plus longue que la période biologique vraie du marqueur estimée à 3 jours environ après prostatectomie totale [33, 34]. La libération résiduelle de PSA après radiothérapie n'explique qu'en partie l'allongement de la demi-vie apparente du marqueur après radiothérapie. Le manque de rigueur dans le calcul de la demi-vie contribue également à allonger la valeur de ce paramètre. Pour que les conditions de calcul de la demi-vie, comme d'ailleurs du temps

de doublement du PSA après radiothérapie soient identiques à celles de la prostatectomie totale, il faudrait en effet soustraire de chaque concentration de PSA la valeur du nadir détectable. Le rythme des dosages du PSA parfois insuffisant et l'absence de réelle analyse graphique sont de nature à renforcer cette surestimation et à contribuer ainsi à la variabilité des valeurs calculées [9, 30].

En raison des insuffisances inhérentes au calcul de la demi-vie du PSA, il n'est pas surprenant de constater que la plupart des études ne décrivent pas la demi-vie du PSA après radiothérapie externe comme un facteur pronostique à long terme [29, 30].

Rebond de PSA

Après curiethérapie prostatique ou radiothérapie externe, de nombreux auteurs ont décrit un effet rebond qui correspond à une élévation transitoire de la concentration sérique du PSA suivie d'une décroissance spontanée (figure 1). Bien que n'ayant aucune signification péjorative établie, ces rebonds peuvent être anxiogènes et amener le médecin à proposer une intervention chirurgicale parfois inutile ou une castration hormonale préjudiciable en l'absence de cancer évolutif [35].

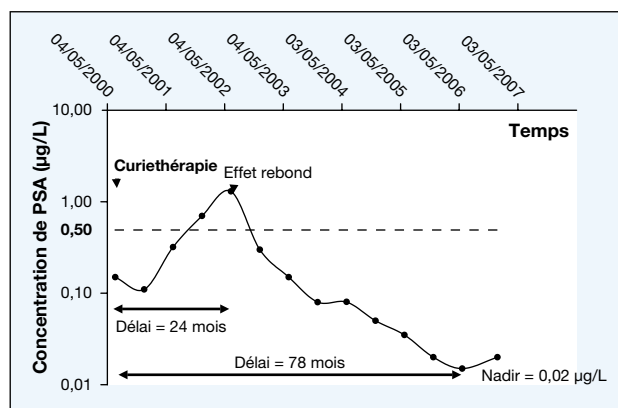


Figure 1. Profil évolutif du PSA après curiethérapie. Cinétique de PSA observée chez un patient de 68 ans traité par curiethérapie mai 2000. L'implantation de grains d'iode 125 a été réalisée après 3 mois d'hormonothérapie androgéno-suppressive afin de réduire le volume prostatique. Le PSA avant implantation est à 0,15 µg/L. Après implantation le PSA diminue à 6 mois (PSA = 0,11 µg/L) puis augmente jusqu'à 24 mois (PSA = 1,30 µg/L) avant de diminuer jusqu'à l'obtention du nadir à 78 mois (PSA = 0,02 µg/L). Chez ce patient l'effet rebond se traduit par une croissance exponentielle précoce du marqueur. Les critères de l'*American society for therapeutic radiology and oncology* (conférence de consensus de 1997) qui définissent la récurrence biologique ne sont donc pas adaptés au suivi biologique précoce après curiethérapie de prostate, et les résultats de la curiethérapie ne peuvent être évalués qu'avec un recul suffisant pour tenir compte du phénomène de rebond. Après curiethérapie, le mode de décroissance du PSA ne semble pas être de nature strictement mono-exponentielle.

Causes présumées du rebond de PSA

Biologiquement l'effet rebond pourrait correspondre à une prostatite inflammatoire radio-induite ou à une prostatite bactérienne [23, 36]. Si la cause idiopathique est la plus fréquemment proposée, d'autres causes de rebond de PSA ont également été évoquées telles que l'éjaculation, l'instrumentation (rectoscopie, cystoscopie) ou la rectite radique [37]. Plus récemment, les rebonds ont été rapportés à des réactions inflammatoires ou nécrotiques intra prostatiques après délivrance de fortes doses de radiothérapie externe ou de curiethérapie [38], surtout chez les patients jeunes et sexuellement actifs [39].

Définition du rebond de PSA

La littérature propose de multiples définitions de l'effet rebond qui diffèrent sur la valeur seuil d'élévation du PSA. Certaines définitions sont basées sur une élévation de PSA supérieure à 0,1 µg/L [23, 24] ou 0,2 µg/L [25, 36, 39-42] suivie d'un retour spontané du PSA à l'état basal. D'autres études préconisent d'utiliser le seuil de 0,4 µg/L [19, 43], 0,5 µg/L [44] voire 2,0 µg/L [45]. Enfin, certaines définitions du rebond sont basées sur une élévation de PSA supérieure ou égale à 15 % [37] ou 35 % [38] par rapport à la dernière concentration de PSA mesurée. En conséquence, la fréquence de survenue du phénomène de rebond de PSA après irradiation est d'autant plus élevée que le seuil est bas [35, 38, 46, 47]. Pour des valeurs du seuil fixées à 0,1 µg/L, 0,2 ou 0,4 µg/L, les fréquences du rebond de PSA sont de 40 %, 25 % et 13 % après une association radiothérapie externe - hormonothérapie et de 55 %, 49 % et 32 % après curiethérapie [35]. Ces observations démontrent la nécessité de fixer un seuil standard pour la définition du rebond.

Il est classique d'observer après radiothérapie externe [19], curiethérapie [25, 48] ou traitement combiné [45] plusieurs rebonds successifs de PSA chez un même patient.

Valeur pronostique du rebond de PSA

Les données concernant la valeur pronostique de l'effet rebond sont à ce jour contradictoires [19, 20, 23, 35, 36, 38, 42, 43, 46, 49]. La plupart des études ne trouvent aucune relation entre la survenue d'un effet rebond et l'émergence d'une récurrence biologique après radiothérapie externe ou curiethérapie [20, 23, 35, 36, 38, 43, 46, 49].

Rebond ou récurrence biologique ?

Il est parfois difficile de distinguer un « rebond du PSA » d'une rechute biologique. Les temps de doublement de PSA calculés lors d'un rebond de PSA ne diffèrent pas significativement de ceux calculés au moment de la récurrence biologique. Ces temps de doublement sont respecti-

vement de 9,6 mois et 11,7 mois pour Mitchell [41] et de 8,3 mois et 10,3 mois pour Ciezki [40].

En pratique, les délais de survenue d'un rebond de PSA qui sont significativement plus courts que les délais de survenue d'une récurrence (18 mois contre 30 mois) [23] et surtout l'adoption récente d'une définition de la rechute biochimique à « nadir + 2 µg/L » [50] ont permis de réduire à 2,1 % l'incidence des faux positifs liés au rebond [51].

Nadir de PSA après radiothérapie

Après radiothérapie externe, il n'y a pas, pour le nadir, de valeur seuil clairement définie dans la mesure où la persistance d'une concentration mesurable de PSA après traitement n'est pas pathognomonique d'une maladie résiduelle. Elle peut correspondre à du tissu sain résiduel. Seule l'évolution dans le temps de ce nadir va renseigner sur la nature tumorale ou non du tissu prostatique résiduel (figures 2 et 3).

Selon certaines études, un nadir de PSA supérieur à 0,5 µg/L serait le témoin d'une maladie persistante

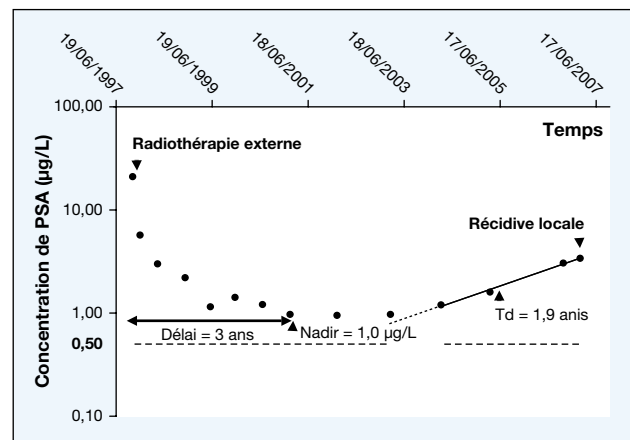


Figure 2. Profil évolutif du PSA évocateur d'une récurrence locale. Cinétique de PSA observée chez un patient de 62 ans ayant bénéficié d'une radiothérapie externe pour un adénocarcinome prostatique. Le compte rendu anatomopathologique fait état d'une tumeur de score VII de Gleason (3 + 4). La tumeur est classée T2b N0 M0 et le PSA initial est à 21,0 µg/L. Après radiothérapie, la décroissance du PSA est lente, visiblement biphasique avec apparition d'une seconde composante de décroissance juste après observation d'un petit effet rebond. Le nadir anormalement élevé est observé 3 ans après institution du traitement. Trois ans plus tard une croissance exponentielle de PSA ($r = 1,00$) de temps de doublement de 18 mois est observée. Les caractéristiques, biologique (cinétique de croissance de PSA lente et tardive), histologique (score de Gleason intermédiaire) et clinique (lésion localisée) initiales sont très évocatrices d'une récurrence locale. Celle-ci qui mesure 1 cm sur le lobe gauche est confirmée en mars 2007.

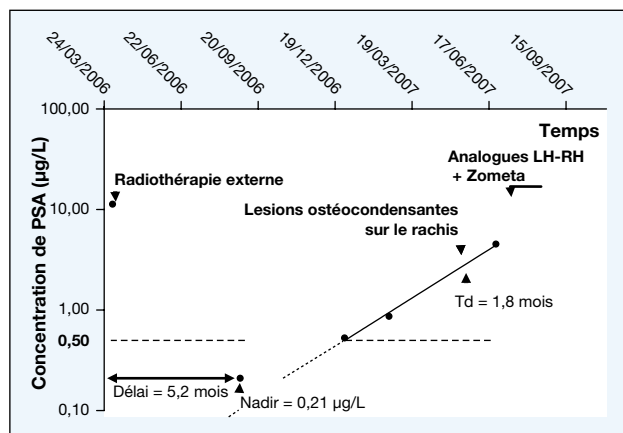


Figure 3. Profil évolutif du PSA évocateur d'une progression métastatique. Cinétique de PSA observée chez un patient de 68 ans ayant bénéficié d'une radiothérapie externe en avril - mai 2006 pour un adénocarcinome prostatique. Le compte rendu anatomopathologique fait état d'une tumeur de score VIII de Gleason avec envahissement ganglionnaire. La tumeur est classée T3 pN1 M0 et le PSA initial est à 11,43 µg/L. Après radiothérapie externe et 6 mois d'hormonothérapie androgéno-suppressive, le PSA diminue jusqu'à un nadir de 0,21 µg/L. Quatre mois plus tard, après récupération d'un taux normal d'androgènes circulants, une croissance exponentielle de PSA ($r = 1,00$) de temps de doublement de 1,8 mois est observée. Les caractéristiques, biologique (cinétique de croissance de PSA rapide et précoce), histologique (score de Gleason élevé) et clinique (lésion étendue) initiales sont très évocatrices d'une progression métastatique. Celle-ci est confirmée en juin 2007 par une scintigraphie osseuse qui objective des métastases osseuses sous forme de lésions ostéocondensantes sur le rachis. Une hormonothérapie est instituée. Td = temps de doublement.

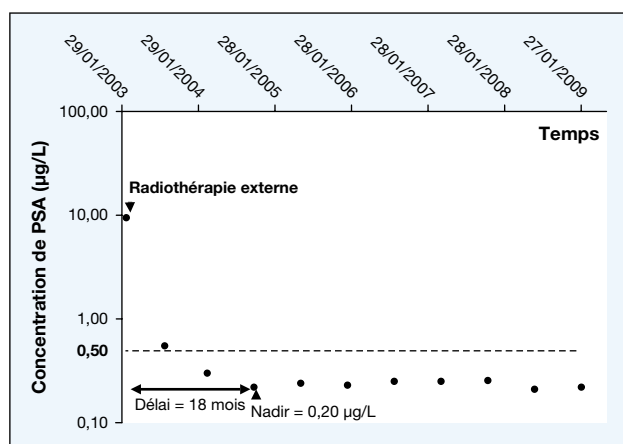


Figure 4. Profil évolutif du PSA évocateur d'une radiothérapie externe efficace. Cinétique de PSA observée chez un patient de 72 ans traité par radiothérapie externe en février - mars 2003 pour un adénocarcinome de la prostate classé initialement T2b. La tumeur est de score VII de Gleason et la concentration initiale de PSA est à 9,5 µg/L. La cinétique post-radiothérapie du PSA est rassurante : le nadir inférieur au seuil de 0,5 µg/L et obtenu en 18 mois est non évolutif. Ce patient est sans évolution à 5 ans.

[52-55]. Une équipe situe même à 0,2 µg/L le seuil d'efficacité biologique après traitement combiné radiothérapie externe - curiethérapie [56, 57].

La valeur du nadir est étroitement corrélée à la survie sans récurrence biologique, la survie sans récurrence et la survie sans métastase [58]. Chez 489 patients traités par curiethérapie ou radiothérapie externe, les pourcentages de récurrences biologiques sont de 8 %, 43 % et 100 % selon que le nadir est inférieur à 0,2 µg/L, compris entre 0,2 et 1 µg/L ou supérieur à 1 µg/L [56]. Des valeurs de nadir de PSA inférieures à 0,5 µg/L, comprises entre 0,6 et 0,9 µg/L, 1,0 et 1,9 µg/L et supérieures à 2 µg/L sont associées respectivement à des pourcentages de survie à 5 ans de 73 %, 68 %, 56 % et 28 % [59, 60].

Il apparaît de façon formelle que plus bas est le nadir, meilleur est le pronostic. Un PSA qui reste stable sous cette valeur signe une situation de guérison (figure 4).

Délai d'obtention du nadir

Le nadir de PSA peut ne survenir que tardivement, jusqu'à un voire deux ans après la fin de la radiothérapie (figure 4), le plein effet thérapeutique de l'irradiation étant obtenu plusieurs mois après la fin du traitement [31, 58, 61, 62]. Le délai médian d'atteinte du nadir est d'environ 15 mois [24, 59] mais avec des extrêmes allant jusqu'à 5 ans ou plus [39, 43, 63-65]. Il est, bien entendu, allongé lors de la survenue d'un effet rebond (figure 1) [43, 57]. Après curiethérapie, l'existence et le nombre de rebonds modifient de façon durable la cinétique de décroissance du PSA et il faut attendre 66 mois pour que ces profils convergent avec ceux des décroissances sans effet rebond vers une valeur commune de PSA inférieure à 0,1 µg/L [25].

Le délai d'obtention du nadir est inversement corrélé avec la durée de la survie sans récurrence. Les délais médians sont courts lors de progressions métastatiques (de 10 à 12 mois), intermédiaires en cas de récurrences locales (de 17 à 20 mois) et allongés chez les patients sans progression (de 22 à 33 mois) [58, 61]. En d'autres termes, une décroissance du marqueur qui se poursuit longtemps après la fin de la radiothérapie est de bon pronostic alors que la réaugmentation précoce du marqueur est en faveur d'une progression métastatique.

Récurrence biologique

Critères de progression

S'il existe des récurrences tardives qui peuvent s'observer 20 ans après radiothérapie externe [66, 67], la majorité des élévations de PSA se produit entre la deuxième et la troisième année après l'irradiation [58].

Le consensus de l'*American society of therapeutic radiation oncologist* (ASTRO) de 1997 avait défini l'échec du traitement à visée curatrice par radiothérapie externe par 3 augmentations successives de PSA à 3 mois d'intervalle, indépendamment de la valeur du nadir [54]. Cette approche individuelle était inapplicable en cas d'hormonothérapie adjuvante et était parfois indiscernable des effets rebond [68].

La seconde conférence de consensus de l'ASTRO définit en 2005 la progression après radiothérapie par une augmentation de PSA au-dessus du nadir d'amplitude égale au moins à 2 µg/L [50]. Cette définition s'applique à toute radiothérapie externe, qu'elle soit associée ou non à une hormonothérapie [50]. Après curiethérapie, il n'y a pas de consensus notamment en raison de la fréquence des rebonds du taux de PSA. L'augmentation de 2 µg/L au-dessus du nadir est le critère le plus communément admis.

Temps de doublement du PSA au moment de la récurrence biologique

Après radiothérapie, le calcul du temps de doublement se fait à partir de la première concentration de PSA supérieure au nadir [16]. La rigueur dans le calcul du temps de doublement est très importante. En effet, un nadir détectable, s'il n'est pas soustrait de toutes les valeurs de PSA obtenues lors du suivi post-radiothérapie entraîne mathématiquement une surestimation du temps de doublement. Pour être très rigoureux dans le calcul du temps de doublement, il faut soustraire à chaque concentration croissante de PSA la valeur du nadir observé [6].

La dispersion des valeurs des temps de doublement de PSA calculés après radiothérapie externe est très importante. La valeur la plus basse du temps de doublement de PSA relevée dans 12 études différentes [30, 31, 60, 61, 69-76] est de 0,8 mois, la plus élevée de 8 ans.

La valeur du temps de doublement est un bon indicateur de l'agressivité tumorale : il est d'autant plus court que le score de Gleason est élevé [30, 31, 69, 72, 74, 77], que le PSA pré thérapeutique est élevé [31, 71, 72, 75] et que la maladie initiale est étendue [31, 69, 71-75].

Pour Hanlon, l'association à la radiothérapie d'un traitement par suppression androgénique influence de façon significative la valeur du temps de doublement du PSA. Des temps de doublement de 25 mois sont observés pour les tumeurs de haut grade traitées par une association radiothérapie-hormonothérapie contre 7 mois pour les patients traités par radiothérapie exclusive [76]. L'efficacité de l'hormonothérapie adjuvante sur la survie sans récurrence et la survie globale résulterait en partie de l'allongement du temps de doublement.

Critères distinguant une récurrence locale d'une progression métastatique

Les élévations du PSA liées aux métastases (*figure 3*) sont significativement plus précoces que celles des récurrences locales (*figure 2*). Les premières surviennent en moyenne 9,0 mois après le début de l'irradiation alors que les secondes sont observées en moyenne 18,4 mois après le début du traitement [31].

Les temps de doublement du PSA associés à des évolutions métastatiques (*figure 3*) sont significativement plus courts que ceux des récurrences locorégionales isolées (*figure 2*) ou ceux des récurrences biologiques sans cible clinique associée. [31, 61, 73, 74] (*tableau 1*). La valeur moyenne du temps de doublement est de 16,2 à 21,8 mois pour les évolutions biologiques pures, de 8,7 à 14,0 mois pour les récurrences locales et de 3,2 à 6,2 mois pour les métastases à distance [30, 31, 61, 71-75]. La nature du traitement initial (prostatectomie ou radiothérapie externe) n'a pas d'influence significative sur la valeur des temps de doublement de PSA qui ne dépend que du type de récurrences biologiques, locales ou métastatiques [73].

Délai d'anticipation de l'événement clinique selon l'élévation du PSA

Le délai séparant l'augmentation de PSA de l'apparition des signes cliniques est appelé temps de latence clinique. Les temps de latence clinique sont d'autant plus longs que les temps de doublement du PSA sont allongés [69, 70, 76]. Pour D'Amico, le temps de latence clinique est en moyenne égal à 4,5 fois la valeur du temps de doublement du PSA [70]. Pour Zagars, les temps de latence clinique moyens sont de 11,5 mois (extrêmes = 1,4 à 54,7 mois) et 20,2 mois (extrêmes = 1,3 à 83,9 mois) selon que les temps de doublement du PSA sont inférieurs ou supérieurs à 8 mois [31]. Pour Hanlon, l'élévation du PSA anticipe le diagnostic clinique de métastase de 11 et

Tableau 1. Etudes ayant analysé la valeur du temps de doublement [Td] du PSA des récurrences après radiothérapie externe en fonction de la nature de la récurrence.

	Récurrences					
	Biologiques		Locales		Métastatiques	
	N	Td moyen (mois)	N	Td moyen (mois)	N	Td moyen (mois)
Zagars <i>et al.</i> [30]			7	10,8	5	6,0
Pollack <i>et al.</i> [72]	56	16,2	37	11,4	10	6,0
Zagars <i>et al.</i> [75]			35	14,0	4	3,2
Pollack <i>et al.</i> [71]			9	8,7	4	5,2
Fowler <i>et al.</i> [73]	15	21	28	14,0	12	6,2
Hancock <i>et al.</i> [74]			11	13,2	31	3,3
Zagars <i>et al.</i> [31]			105	16,2	40	5,8
Crook <i>et al.</i> [61]	5	21,8	30	12,6	30	5,2

36 mois selon que les temps de doublement du PSA sont inférieurs ou supérieurs à 12 mois [76].

Valeur pronostique du temps de doublement du PSA

Le temps de doublement du PSA est un puissant facteur pronostique de la survenue de métastases et un facteur pronostique indépendant des survies globales et sans récurrence [72, 76]. Pour Zagars, les pourcentages de progression métastatique à 7 ans sont de 68 % contre seulement 12 % selon que les temps de doublement du PSA sont inférieurs ou supérieurs à 8 mois ; la différence est significative ($p < 0,0001$) [31]. Pour Hanks, le pourcentage d'apparition des métastases est de 78 % et de 0 % selon que le temps de doublement du PSA est inférieur ou supérieur à 9 mois [69]. Selon Pollack, le temps de doublement du PSA est un facteur pronostique des survies sans évolution et sans métastases. Les pourcentages de survie sans évolution à 4 ans sont respectivement de 18 %, 35 % et 69 % selon que le temps de doublement du PSA est inférieur à 5 mois, compris entre 5 mois et 1 an ou supérieur à 1 an [72]. Dans ces mêmes groupes, les pourcentages de survie sans métastases à 4 ans sont respectivement de 62 %, 92 % et 100 %. Les travaux de Hanlon montrent que le temps de doublement du PSA est un facteur pronostique puissant et indépendant [76].

Conclusion

L'interprétation dynamique du PSA après radiothérapie est très séduisante car elle permet au clinicien une approche individuelle et une optimisation de la prise en charge thérapeutique du patient. Après radiothérapie externe la valeur du nadir, son délai d'obtention et la valeur du temps de doublement du PSA lors de la rechute biologique sont les facteurs prédictifs majeurs de la survenue de récurrence et de métastase ainsi que de la survie. Il serait souhaitable qu'un consensus s'établisse sur le rythme de dosage du PSA et sur le mode de calcul des paramètres cinétiques pour disposer enfin de données comparables entre diverses études et fixer des seuils de nadir et de temps de doublement qui pourraient être appliqués quel que soit le mode de traitement curatif des cancers de la prostate localisés.

Références

1. Hill C, Doyon F. The frequency of cancer in France in year 2000, and trends since 1950. *Bull Cancer* 2005 ; 92 : 7-11.
2. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008 ; 56 : 159-75.
3. Riedinger JM, Eche N, Fulla Y, Thuillier F. Cinétique du PSA après prostatectomie totale. *Ann Biol Clin* 2009 ; 67 : 37-46.
4. Lagrange JL, Guerif S. T1-T2 prostate cancer : treatment by radiation therapy. *Bull Cancer* 2007 ; 94 (7 Suppl) : F5-F14.
5. Soulié M, Barré C, Beuzeboc P, Chautard D, Cornud F, Eschwege P, *et al.* Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Prostatic cancer. *Prog Urol* 2004 ; 14 (4 Suppl 1) : 913, 915-55.
6. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, *et al.* Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008 ; 179 : 2181-5 ; discussion : 2185-6.
7. Richaud P, Moreau JL, Beuzeboc P, Rébillard X, Villers A, Peyromaure M, *et al.* Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Follow-up of prostate cancer. Guidelines of the Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. *Prog Urol* 2005 ; 15 : 586-92.
8. 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 ; 51 : 605-13 ; discussion : 613.
9. Riedinger JM, Eche N, Basuyau JP, Pichon MF. Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides. Cahier de formation BIOFORMA n° 32. Paris : EGOPRIM, mars 2005. Consultable sur le site www.bioforma.net.
10. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993 ; 71 : 2031-40.
11. Gamé X, Vincendeau S, Palascak R, Milcent S, Fournier R, Houlgatte A. Total and free serum prostate specific antigen levels during the first month of acute prostatitis. *Eur Urol* 2003 ; 43 : 702-5.
12. Sengupta S, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ. Simple graphic method for estimation of prostate-specific antigen doubling time. *Urology* 2006 ; 67 : 408-9.
13. PSA doubling time calculator. Available at URL : <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>.
14. Svatek RS, Shulman M, Choudhary PK, Benaim E. Critical analysis of prostate-specific antigen doubling time calculation methodology. *Cancer* 2006 ; 106 : 1047-53.
15. Bates AT, Pickles T, Paltiel C. PSA doubling time kinetics during prostate cancer biochemical relapse after external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 62 : 148-53.
16. Eastham JA. Prostate-specific antigen doubling time as a prognostic marker in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005 ; 2 : 482-91.
17. Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, Metter EJ, Chan DW, Guess HA, *et al.* Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer : effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology* 1995 ; 45 : 591-6.
18. Denham JW, Lamb DS, Joseph D, Matthews J, Atkinson C, Spry NA, *et al.* PSA response signatures a powerful new prognostic indicator after radiation for prostate cancer? *Radiother Oncol* 2009 ; 90 : 382-8.
19. 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.

20. Rosser CJ, Kuban DA, Levy LB, Chichakli R, Pollack A, Lee AK, *et al.* Prostate specific antigen bounce phenomenon after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2002 ; 168 : 2001-5.
21. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen Z, Adamovich E. Temporal effect of neoadjuvant androgen deprivation therapy on PSA kinetics following permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiation. *Brachytherapy* 2004 ; 3 : 141-6.
22. Bostancic C, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath RW, *et al.* Isotope and patient age predict for PSA spikes after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 68 : 1431-7.
23. 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.
24. Critz FA, Williams WH, Levinson AK, Benton JB, Schnell FJ, Holladay CT, *et al.* Prostate specific antigen bounce after simultaneous irradiation for prostate cancer : the relationship to patient age. *J Urol* 2003 ; 170 : 1864-7.
25. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL. Prostate-specific antigen spikes after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 54 : 450-6.
26. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. A model of prostatic carcinoma tumor kinetics based on prostate specific antigen levels after radiation therapy. *Cancer* 1991 ; 68 : 400-5.
27. Meek AG, Park TL, Oberman E, Wielopolski L. A prospective study of prostate specific antigen levels in patients receiving radiotherapy for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 ; 19 : 733-41.
28. Vijayakumar S, Quadri SF, Karrison TG, Trinidad CO, Chan SK, Halpern HJ. Localized prostate cancer : use of serial prostate-specific antigen measurements during radiation therapy. *Radiology* 1992 ; 184 : 271-4.
29. 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 : 1208-17.
30. Zagars GK, Pollack A. The fall and rise of prostate-specific antigen. Kinetics of serum prostate-specific antigen levels after radiation therapy for prostate cancer. *Cancer* 1993 ; 72 : 832-42.
31. Zagars GK, Pollack A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiation Oncol* 1997 ; 44 : 213-21.
32. Chautard D, Cellier P, Dalifard I, Pabot du Chatelard P, Chaussis F, Vielle B, *et al.* Biochemical monitoring of prostate cancer treated exclusively by radiotherapy : prognostic value of pretreatment PSA, PSA nadir and PSA half-life. *Prog Urol* 2002 ; 12 : 421-8.
33. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 909-16.
34. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, Kimball Jr AW, Bruzek DJ, Rock RC, *et al.* Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988 ; 139 : 766-72.
35. Toledano A, Chauveinc L, Flam T, Thiounn N, Solignac S, Timbert M, *et al.* PSA bounce after permanent implant prostate brachytherapy may mimic a biochemical failure : a study of 295 patients with a minimum 3-year followup. *Brachytherapy* 2006 ; 5 : 122-6.
36. 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.
37. Das P, Chen MH, Valentine K, Lopes L, Cormack RA, Renshaw AA, *et al.* Using the magnitude of PSA bounce after MRI-guided prostate brachytherapy to distinguish recurrence, benign precipitating factors, and idiopathic bounce. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 54 : 698-702.
38. 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 : 448-53.
39. Crook J, Gillan C, Yeung I, Austen L, McLean M, Lockwood G. PSA kinetics and PSA bounce following permanent seed prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 69 : 426-33.
40. Ciezki JP, Reddy CA, Garcia J, Angermeier K, Ulchaker J, Mahadevan A, *et al.* PSA kinetics after prostate brachytherapy : PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 64 : 512-7.
41. Mitchell DM, Swindell R, Elliott T, Wylie JP, Taylor CM, Logue JP. Analysis of prostate-specific antigen bounce after I(125) permanent seed implant for localised prostate cancer. *Radiation Oncol* 2008 ; 88 : 102-7.
42. Patel C, Elshaikh MA, Angermeier K, Ulchaker J, Klein EA, Chahade N, *et al.* PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. *Urology* 2004 ; 63 : 110-3.
43. Sengoz M, Abacioglu U, Cetin I, Turkeri L. PSA bouncing after external beam radiation for prostate cancer with or without hormonal treatment. *Eur Urol* 2003 ; 43 : 473-7.
44. Pruthi RS. Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2000 ; 164 : 2031.
45. Bachand F, Martin AG, Beaulieu L, Harel F, Vigneault E. An eight-year experience of HDR brachytherapy boost for localized prostate cancer : biopsy and PSA outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 ; 73 : 679-84.
46. Akyol F, Ozyigit G, Selek U, Karabulut E. PSA bouncing after short term androgen deprivation and 3D-conformal radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma and the relationship with the kinetics of testosterone. *Eur Urol* 2005 ; 48 : 40-5.
47. Satoh T, Ishiyama H, Matsumoto K, Tsumura H, Kitano M, Haya-kawa, *et al.* Prostate-specific antigen 'bounce' after permanent (125)I-implant brachytherapy in Japanese men : a multi-institutional pooled analysis. *BJU Int* 2009 ; 103 : 1064-8.
48. Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, *et al.* Comparison of biochemical failure definitions for permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 65 : 1487-93.
49. Rosser CJ, Kamat AM, Wang X, Do KA, Sanchez-Ortiz RF, Kuban DA, *et al.* 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.

50. Roach 3rd 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 ; 65 : 965-74.
51. Pickles T. Prostate-specific antigen (PSA) bounce and other fluctuations : which biochemical relapse definition is least prone to PSA false calls ? An analysis of 2030 men treated for prostate cancer with external beam or brachytherapy with or without adjuvant androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 64 : 1355-9.
52. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay DA, Holladay CT. The PSA nadir that indicates potential cure after radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 1997 ; 49 : 322-6.
53. Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer : the relationship between nadir level and disease-free survival. *J Urol* 1996 ; 156 : 450-3.
54. ASTRO. 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 : 1035-41.
55. Zietman AL, Tibbs MK, Dallow KC, Smith CT, Althausen AF, Zlotnicki RA, *et al.* Use of PSA nadir to predict subsequent biochemical outcome following external beam radiation therapy for T1-2 adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 1996 ; 40 : 159-62.
56. Critz FA, Williams WH, Holladay CT, Levinson AK, Benton JB, Holladay DA, *et al.* Post-treatment PSA \leq 0.2 ng/mL defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology* 1999 ; 54 : 968-71.
57. Critz FA. Time to achieve a prostate specific antigen nadir of 0.2 ng/ml. after simultaneous irradiation for prostate cancer. *J Urol* 2002 ; 168 : 2434-8.
58. 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.
59. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, Hanks GE, Zietman AL, Perez CA, *et al.* Radiation therapy for clinically localized prostate cancer : a multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999 ; 281 : 1598-604.
60. Zagars GK, von Eschenbach AC. Prostate-specific antigen. An important marker for prostate cancer treated by external beam radiation therapy. *Cancer* 1993 ; 72 : 538-48.
61. Crook JM, Choan E, Perry GA, Robertson S, Esche BA. Serum prostate-specific antigen profile following radiotherapy for prostate cancer : implications for patterns of failure and definition of cure. *Urology* 1998 ; 51 : 566-72.
62. Schäfer U, Micke O, Hampel G, Brandt B, Bovenschulte A, Semjonow A, *et al.* The use of prostate-specific antigen (PSA) for the monitoring of radiation therapy in prostate cancer. *Anticancer Res* 1997 ; 17 : 2983-6.
63. Iannuzzi CM, Stock RG, Stone NN. PSA kinetics following I-125 radioactive seed implantation in the treatment of T1-T2 prostate cancer. *Radiat Oncol Investig* 1999 ; 7 : 30-5.
64. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 51 : 31-40.
65. Aaltomaa SH, Kataja VV, Lahtinen T, Palmgren JE, Forsell T. Eight years experience of local prostate cancer treatment with permanent I (125) seed brachytherapy - Morbidity and outcome results. *Radiother Oncol* 2009 ; 91 : 213-6.
66. Swanson GP, Riggs MW, Earle JD. Long-term follow-up of radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 59 : 406-11.
67. Gray CL, Powell CR, Riffenburgh RH, Johnstone PA. 20-year outcome of patients with T1-3N0 surgically staged prostate cancer treated with external beam radiation therapy. *J Urol* 2001 ; 166 : 116-8.
68. Buyyounouski MK, Hanlon AL, Horwitz EM, Uzzo RG, Pollack A. Biochemical failure and the temporal kinetics of prostate-specific antigen after radiation therapy with androgen deprivation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 61 : 1291-8.
69. Hanks GE, D'Amico A, Epstein BE, Schultheiss TE. 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.
70. D'Amico AV, Hanks GE. near regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer. *Cancer* 1993 ; 72 : 2638-43.
71. Pollack A, Zagars GK, el-Naggar AK, Terry NH. Relationship of tumor DNA-ploidy to serum prostate-specific antigen doubling time after radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 1994 ; 44 : 711-8.
72. Pollack A, Zagars GK, Kavadi VS. Prostate specific antigen doubling time and disease relapse after radiotherapy for prostate cancer. *Cancer* 1994 ; 74 : 670-8.
73. Fowler JE Jr, Pandey P, Braswell NT, Seaver L. Prostate specific antigen progression rates after radical prostatectomy or radiation therapy for localized prostate cancer. *Surgery* 1994 ; 116 : 302-5 ; discussion : 305-6.
74. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer : a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995 ; 154 : 1412-7.
75. Zagars GK, Pollack A. Radiation therapy for T1 and T2 prostate cancer : prostate-specific antigen and disease outcome. *Urology* 1995 ; 45 : 476-83.
76. 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 ; 58 : 43-52.
77. Lee WR, Hanks GE, Hanlon A. Increasing prostate-specific antigen profile following definitive radiation therapy for localized prostate cancer : clinical observations. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 230-8.