

Temps de doublement du PSA et son calcul

Alain RUFFION (1), Xavier REBILLARD (2), François GRIMA (1)

(1) Service d'Urologie, Hôpital de Lyon Sud, Pierre Bénite, France, (2) Clinique Beausoleil, Montpellier, France

RESUME

Le Prostate Specific Antigen (PSA) est aujourd'hui le meilleur marqueur du cancer de la prostate, bien qu'il soit peu spécifique de cette pathologie. L'utilisation de sa cinétique, en plus de sa valeur absolue paraît intellectuellement très séduisante dans un grand nombre de situations cliniques. A partir d'une revue de la littérature, nous rapportons les différents moyens d'étudier cette cinétique, en insistant sur le plus abouti : le temps de doublement du PSA. Après avoir précisé les définitions et les moyens de calculer cette valeur, nous abordons les différentes situations cliniques dans lesquelles elle pourrait avoir un intérêt : surveillance de 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.

Mots clés : Prostate, PSA, temps de doublement, demi-vie, vitesse du PSA.

Depuis WANG en 1979, le PSA est considéré comme le meilleur marqueur du cancer prostatique [85], bien qu'il soit peu spécifique de cette pathologie. 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 [32].

MATERIEL ET METHODES

Nous avons effectué une recherche bibliographique sur plusieurs sites de bibliographie, de sociétés savantes et de bases de données sur internet : Embase, Copernic, Cochrane, Auanet (site de l'American Urological Association), Uroweb (site de l'European Association of Urology), Continet (site de l'International Continence Society). Nous avons volontairement exclu de l'analyse les présentations de congrès, afin d'avoir le maximum de critères précis pour permettre l'analyse des données. Lors de cette recherche, nous avons utilisé les termes suivants : "PSA doubling time" et "prostate cancer". La recherche bibliographique a ensuite été élargie à partir des références de chaque article. La grille de lecture de ces articles a utilisé les niveaux de preuve décrits dans le Tableau I.

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

En l'absence de pathologie, le PSA croît de façon linéaire [7] avec des fluctuations naturelles qui peuvent évoquer une accélération de la croissance si l'on ne regarde pas la tendance globale de l'évolution du PSA [21]. La demi-vie de décroissance de cette glycoprotéine de 34 kDa est de 2.6 jours [63]. 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.

Variations physiologiques, inflammatoires ou iatrogènes du PSA

Après prostatite aiguë bactérienne, il existe une élévation exponen-

tielle du PSA sanguin total pouvant atteindre 5 à 40 fois le taux de base [18]. Il diminue ensuite de façon exponentielle après traitement antibiotique avec un retour à la normale en 3 à 6 semaines [18]. La demi-vie du PSA après prostatite aiguë calculée à partir des données de la littérature est de 14 à 16 jours [25, 84]. Une prostatite chronique bactérienne peut également élever le taux de PSA total dans une moindre mesure [35, 88] alors qu'une inflammation prostatique infra clinique joue un rôle plus controversé [36, 51, 53, 55]. L'élévation du PSA serait due à l'association d'une hyper vascularisation d'origine inflammatoire de la prostate et d'une altération de la barrière entre le sang et la prostate et non à une augmentation de production du PSA par les cellules prostatiques [63].

Après rétention urinaire aiguë, le taux de PSA peut augmenter jusqu'à six fois son taux de base [76] pour retourner à la normale 48 heures après un drainage vésical. La rétention urinaire aiguë est associée à la présence de micro-infarctus prostatiques qui pourrait être responsable de l'élévation du PSA [5, 79].

Le toucher rectal, l'éjaculation, l'échographie endorectale, le sondage urinaire ou une cystoscopie non traumatique ne modifient pas de manière significative le taux de PSA [19, 27, 30, 39, 47, 63]. Par contre, le massage prostatique semble l'élever de façon transitoire avec un pic sérique maximale à une heure de deux fois le taux de base [22, 81]. Les ponctions biopsies ou la résection endo-urétrale de prostate provoquent une élévation de 4 à 57 fois le taux de base 5 minutes après la biopsie pour une durée de 2 à 4 semaines [63]. Chez les patients hospitalisés, le taux de PSA est plus faible et le stress physiologique pourrait être en cause [44].

Travail du CCAFU

Manuscrit reçu : juillet 2005, accepté : septembre 2005

Adresse pour correspondance : Dr. A. Ruffion, Service d'Urologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre Bénite Cedex

e-mail : alain.ruffion@chu-lyon.fr

Ref : RUFFION A., REBILLARD X., GRIMA F. Prog. Urol., 2005, 15, 1035-1041

Tableau I. Niveaux de preuves recommandés par l'ANAES [1].**Niveau 1 = Preuve scientifique établie**

- a. Essais comparatifs randomisés de forte puissance
- b. Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés
- c. Analyse de décision basée sur des études bien menées

Niveau 2 = Présomption scientifique

- a. Essais comparatifs randomisés de faible puissance
- b. Études comparatives non randomisées bien menées
- c. Études de cohorte

Niveau 3

Études cas-témoin

Niveau 4 : Faible niveau de preuve scientifique

- a. Études comparatives comportant des biais importants
- b. Études rétrospectives
- c. Séries de cas
- d. Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)
- e. Accord d'expert

N/A : non applicable**Variations du PSA dans l'hypertrophie bénigne de prostate**

L'évolution du PSA devient curvilinéaire en cas d'hyperplasie bénigne prostatique [7]. Un gramme d'adénome entraîne une élévation du PSA sanguin de 0,3 ng/ml [75]. Le PSADT attendu est très lent, de l'ordre de 25 ans [54]. La demi-vie du PSA après adénomectomie est de 3,4 jours alors qu'elle est de 2,4 jours après prostatectomie radicale [66]. La demi-vie plus courte du PSA après prostatectomie radicale est expliquée par l'ablation complète du tissu prostatique sans synthèse résiduelle de PSA [66]. Les glandes périurétrales résiduelles ont une production négligeable de PSA [63].

Variations du PSA dans le cancer de la prostate

En cas d'adénocarcinome prostatique, l'évolution est linéaire puis devient exponentielle [8, 46, 49, 58, 62]. L'apparition des signes cliniques survient entre 7 à 9 ans après le début de la phase de croissance exponentielle [58]. Un gramme de cancer élève de 3,5 ng/ml le PSA [75]. 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 [7]. La croissance du PSA devenant ensuite exponentielle, le PSADT devra être préférentiellement utilisé (cf. infra) [33, 48, 80].

Il existe une grande variabilité du taux de PSA chez un même patient au cours du temps du fait de l'hétérogénéité cellulaire tumorale [56], de la part d'adénome prostatique associée [11] et de l'histoire naturelle du cancer, variable d'un patient à un autre [41]. De même que les formes évolutives de cancer sont très variables en fonction de son degré de différenciation, il existe, au sein d'une cohorte une grande variabilité des PSADT dans une cohorte étudiée (15-994 mois) [26, 33].

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) qui s'applique 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). L'analyse des courbes d'évolution du PSA suivant la pathologie étudiée est donc importante.

Plus précisément, si l'évolution du PSA se fait de façon linéaire, on peut utiliser la PSAV, qui étudie la droite qui relie deux valeurs du PSA dosées à un intervalle de temps connu. Le PSAV se calcule selon la formule suivante : $PSAV = (PSA(1) - PSA(2)) / \Delta t$ [12]. En

revanche, si la courbe d'évolution du PSA prend une forme exponentielle (ce qui est le cas par exemple dans le cancer de la prostate), il faut alors utiliser des formules utilisant 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 [15, 29, 62]. 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 [11, 46]. 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 [57]) aboutit à une droite de pente K passant par l'axe des ordonnées au point PSA(0), dont l'équation est la suivante : $\ln(PSA) = \ln(PSA(0)) + Kt$ [11, 34]. La pente K de cette droite exprime la vitesse de croissance du PSA.

La méthode la plus classique de calcul n'utilise que le premier et le dernier point de la série et la pente qui les relie. La formule simplifiée est alors $PSADT = \frac{IT}{\ln(PSA_{final}) - \ln(PSA_{initial})}$ [62], où IT est l'intervalle de temps qui sépare la mesure du PSA final et initial. Une deuxième méthode publiée utilise la pente qui passe par tous les points de la série. Lorsque plus de deux valeurs sont utilisées, le calcul nécessite l'utilisation d'un logiciel [6]. Les résultats des deux méthodes sont comparables [62] même si pour certains, l'utilisation de tous les points diminue la variabilité du PSADT en prenant en compte la tendance globale de la croissance du PSA [29, 69]. Enfin, une méthode plus récente permet de calculer le PSADT d'une série présentant deux pentes différentes. Cette méthode trouve une application par exemple lorsque l'on mesure le PSA avant, pendant et après un traitement agissant sur la prostate [29]. Le modèle de régression appliqué est alors plus compliqué et prend en compte le temps t(0) du traitement. Elle nécessite l'utilisation de logiciels adaptés.

Dans le cadre de la pathologie cancéreuse ou le PSADT est souvent long, certains auteurs préconisent de n'utiliser que des valeurs de PSA mesurées à au moins 3 semaines d'intervalles avec une élévation d'au moins 0,4 ng/ml entre les lectures, en utilisant au moins 3 valeurs de PSA [46]. L'unité de temps est habituellement le mois en ce qui concerne la pathologie cancéreuse [6] alors qu'elle serait plutôt le jour dans le cadre de la pathologie inflammatoire de la prostate [25].

INTERETS CLINIQUE DU TEMPS DE DOUBLEMENT DU PSA DANS LE CADRE DU CANCER DE LA PROSTATE**PSADT et surveillance simple**

Les cancers non agressifs de la prostate (volume tumoral < 0,5 cm³, bas Gleason) peuvent être surveillés chez les personnes âgées. KATTAN propose un nomogramme pour prédire l'indolence du cancer [9, 38]. Le PSADT pourrait prendre tout son intérêt dans la politique de surveillance de ces cancers pour guider une indication de traitement plus agressif. Dans ce cadre, le PSADT peut être surestimé en cas d'hypertrophie bénigne de prostate associée [74]. Inférieur à 120 mois, il indiquerait une maladie qui progresse au toucher rectale ou aux biopsies itératives [48, 82]. Il existe également des arguments fondamentaux en faveur d'une utilisation du PSADT dans l'estimation de l'agressivité tumorale. Ainsi, l'expression de gènes de survie tumorale est plus élevée [40], la ploïdie nucléaire est plus importante [60] et le volume nucléaire est plus élevé [3] lorsque le PSADT est court. Or, il est classique de considérer pour

Tableau II. Revue de littérature (ANAES :Guide d'analyse de la littérature et gradation, 2000)

SERIE	ANNEE	N	CAS	ETUDE	CALCUL PSADT	NIVEAU PREUVE
Carter et al [7]	1992	16+20+18	sain+adénome+cancer	Rétrospective	?	4b
D'Amico et al [17]	1993	22	Radiothérapie	Rétrospective	?	4b
Hanks et al [32]	1993	?	Radiothérapie	Rétrospective	?	4b
Schmid et al [73]	1993	43	Cancer surveillé	Prospective	ln2/1	2c
Schmid et al [72]	1994	43+139	Cancer surveillé + cystoprostatectomie pour cancer de vessie	Prospective	?	4b
Trapasso et al [83]	1994	94	Prostatectomie	Rétrospective	?	4b
Schmid et al [74]	1995	43	Cancer surveillé	Prospective	ln2/1	2c
Akimoto et al [2]	1995	51	Hormonothérapie	Rétrospective	semilogarithme	4b
Lee et al [41]	1995	107	Radiothérapie	Rétrospective	ln2/1	4b
Hanks et al [33]	1996	99	Radiothérapie	Rétrospective	3 valeurs ou plus	4b
Goluboff et al [28]	1997	150	Prostatectomie	Rétrospective	3 valeurs ou plus	4b
Patel et al [57]	1997	77	Prostatectomie	Prospective	2 valeurs	2c
Pruthi et al [64]	1997	80	Prostatectomie	Rétrospective	?	4b
Sartor et al [70]	1997	400	Radiothérapie	Rétrospective	4 valeurs ou plus	4b
Leibman et al [43]	1998	96+42	Prostatectomie Radiothérapie	Rétrospective	?	4b
Mc Laren et al [48]	1998	113	Cancer surveillé	Prospective	?	2c
Ravery et al [66]	1998	27+27	Prostatectomie +adénomectomie	Prospective	moindre carré	2b
Pound et al [62]	1999	315	Prostatectomie	Rétrospective	?	4b
Ulleryd et al [84]	1999	70	Prostatite Aiguë	Prospective	non	2c
Nakata et al [52]	2000	55	Hormonothérapie	Rétrospective	log rank test	4b
Arai et al [3]	2001	71	Prostatectomie	Rétrospective	ln2/1	4b
Choo et al [10]	2001	134	Cancer surveillé	Rétrospective	tout les PSA	2c
Roberts et al [68]	2001	879	Prostatectomie	Rétrospective	ln2/1	4b
D'Amico et al [15]	2002	94	Radiothérapie	Rétrospective	?	4b
Stephenson et al [82]	2002	94	Cancer surveillé	Rétrospective	3 valeurs ou plus	4b
Cannon et al [6]	2003			REVUE		1c
Djavan et al [20]	2003			REVUE		1c
Guess et al [29]	2003	13	Cancer surveillé	Prospective	2 pentes (y=a+bt+cs(t))	2b
Game et al [25]	2003	31	Prostatite Aiguë	Prospective	non	2c
Loberg et al [46]	2003	249	Hormonothérapie	Rétrospective	3 valeurs ou plus 2 valeurs, tous les points, 3 premiers, 3 derniers	4b
Ross et al [69]	2004	108	Cancer surveillé	Prospectif		2c
Ward et al [86]	2004	211	Radiothérapie de rattrapage	Prospectif	2 valeurs ou plus	2c
Choo et al [11]	2004	231	Cancer surveillé	Prospectif	3 valeurs ou plus	2c
Hanlon et al [34]	2004	284	Radiothérapie	Rétrospectif	tout les PSA	4b
Schulman et al [77]	2004	375	Hormonothérapie	Rétrospectif	PSA initial et final	4b
Lin et al [45]	2005	205	Prostatectomie	Rétrospectif	2 valeurs ou plus	4b

la plupart des cancers que plus le noyau cellulaire est volumineux plus la tumeur est agressive [24, 78].

Il faut cependant rappeler que, certains cancers peuvent progresser malgré un PSA stable [82].

Utilisation du PSADT comme facteur pronostic avant traitement curatif

Le PSADT pourrait être un facteur pronostic pré-thérapeutique. Il pourrait permettre d'évaluer l'agressivité d'une tumeur et son potentiel métastatique [4]. 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 [11]. Ainsi, on retrouve un PSADT court lorsque le score de Gleason, le PSA pré-thérapeutique ou le stade TNM sont élevés [46, 72]. De même, chez les patients classés "à haut risque" selon d'Amico, le PSADT est inférieur à 6 mois [45]. Un envahissement des vésicules séminales, un score de Gleason entre 8 et 10, un envahissement capsulaire, un envahissement ganglionnaire ou la présence de marges positives seraient corrélés avec un PSADT court [28, 64].

Un PSADT court semble être un facteur significativement associé avec l'apparition d'une récurrence biologique [33, 62, 82]. Un

PSADT<12 mois serait ainsi corrélé à un temps avant récurrence biologique inférieur à deux ans [6, 45]. De même, le PSADT inférieur à 12 mois serait susceptible de prédire un risque plus élevé de décès spécifique par cancer de la prostate après traitement curatif [15, 32, 87].

Evaluation de l'efficacité d'un traitement curatif du cancer de la prostate

Après traitement curatif, la demi-vie du PSA étant courte, de l'ordre de 2,6 jours, le temps nécessaire pour obtenir un taux nadir dépendra du PSA initial. En moyenne, il est obtenu en 2 à 6 semaines [20, 63].

En cas de récurrence biologique après traitement curatif d'un cancer localisé de la prostate, la croissance du PSA est exponentielle [34].

Dans le cas particulier de la radiothérapie externe, le tissu prostatique et la tumeur restant en place, il existe tout d'abord une élévation du taux de PSA à la phase initiale du traitement. Après 3 semaines, une évolution biphasique est observée avec une décroissance rapide et précoce puis plus lente et soutenue [71, 89]. La demi-vie du PSA après radiothérapie est plus longue qu'après prostatectomie radicale et varie entre 1,4 et 3 mois [37, 50, 67]. Le nadir est obtenu

Tableau III. Les points à retenir concernant l'analyse de la cinétique du PSA avec leur niveau de preuve**Méthode d'analyse de la cinétique du PSA :**

- * Deux approches : le PSAV en cas d'élévation linéaire du PSA et le PSADT en cas d'élévation exponentielle.
- * L'analyse des articles portant sur le PSADT doit comporter une analyse de la méthode de calcul du PSADT.
- * L'intervalle de temps pour analyser le PSADT varie suivant la pathologie
- * Lorsque le PSA augmente, le PSADT sera positif. Lorsque le PSA diminue, le PSADT sera négatif. Enfin, si le PSA final est nul ou s'il est égal au initial, le PSADT ne sera pas défini (car cela entraînerait une équation ou le dénominateur serait égal à 0).

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

- * Une prostatite aiguë, 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 (NP 1c).
- * L'évolution du PSA dans l'HBP se fait de façon curvi-linéaire, avec un PSADT très long, de l'ordre de 25 ans (NP 1c).
- * L'évolution du PSA dans le cancer de la prostate, est exponentielle (NP 1c).

Intérêts clinique du temps de doublement du PSA dans le cadre du cancer de la prostate

- * L'utilisation du PSADT dans la surveillance de tumeurs prostatiques potentiellement indolentes après le diagnostic initial paraît séduisante. Il n'y a cependant pas aujourd'hui d'arguments dans la littérature pouvant apporter un niveau de preuve suffisant pour discuter cette attitude en dehors de protocoles.
- * Un PSADT court (inférieur à 12, ou, a fortiori, à 6 mois) (est un facteur de risque de récurrence biologique précoce après traitement curatif (NP 4b).
- * Un PSADT court pourrait être un facteur pronostique du risque de décès spécifique par cancer de la prostate après traitement curatif (NP 4b).
- * En cas de récurrence biologique, la croissance du PSA se fait de façon exponentielle (NP 1c). Après prostatectomie ou radiothérapie externe, un PSADT inférieur à 10 mois est en faveur d'une récurrence métastatique (NP 1c).
- * Dans le cadre du traitement hormonal, le PSADT est nettement augmenté chez les patients hormono-sensibles (environ 7,5mois, NP 4c).
- * Lorsque l'indication d'hormonothérapie est discutée (récurrence biologique après traitement curatif par exemple), le PSADT pourrait avoir un intérêt, afin de diminuer la durée de traitement pour éviter des effets secondaires sur le long terme. 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.

nu après un temps médian de 15 mois [71, 90]. La différence de cinétique après radiothérapie ou prostatectomie radicale est réelle pendant les deux premières années post-thérapeutique puis disparaît ensuite avec le temps [28, 43].

La cinétique du PSA après curiethérapie a été peu étudiée. La diminution la plus importante survient durant la première année, puis elle s'infléchirait entre 12 et 24 mois pour devenir insignifiante ensuite [63].

Après cryothérapie, on observerait une augmentation immédiate du taux de PSA puis une diminution jusqu'au nadir obtenu en 3 mois [63].

Utilisation du PSADT en cas de récurrence biologique après prostatectomie radicale

Historiquement, l'utilisation du PSADT a été proposée initialement au début des années 1990 par d'Amico et Hanks [17] dans le cadre de la surveillance de patient traités par radiothérapie. Ces auteurs avaient alors rapporté qu'un PSADT inférieur à 12mois était un facteur de risque d'une évolution métastatique de la maladie, lié à une maladie cancéreuse de haut risque et à une mort spécifique plus élevée. Ces résultats ont été confirmés par la même équipe, plus récemment [15]. Dans le cadre de la surveillance après prostatectomie radicale, Partin et al. s'étaient initialement intéressés à la vélocité du PSA [56]. En cas de récurrence biologique, un PSAV inférieur à 0,75 ng/ml/an était plutôt en faveur d'une récurrence locale. La valeur pronostique du PSAV était cependant plus faible que les données de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire. Trappasso et al ont comparé l'intérêt de l'analyse du PSADT par rapport au PSAV [83]. Leurs résultats confirmaient la supériorité pronostique du PSADT sur le PSAV. Au passage, ces données cliniques recourent les données fondamentales sur le calcul de ces valeurs, puisque dans le cadre d'une récurrence biologique, le PSA croît de façon exponentielle.

L'intérêt pronostique du PSADT a été depuis étudié dans de nombreux travaux qui ont des résultats concordants. Ainsi, un PSADT

court est en faveur d'une récurrence métastatique alors qu'un PSADT long semblerait plus en faveur d'une récurrence locale [70] ou biologique isolée [83]. Le seuil retenu par la plupart des auteurs dans ce cadre est un PSADT inférieur à 10 mois [6, 14, 15, 32, 57, 62, 68, 75, 80]. Assez logiquement, en diminuant le seuil de PSADT à 6 mois, [57], le PSADT était mieux corrélé au délai d'apparition des signes cliniques que le PSA préopératoire, le score de Gleason, le stade tumoral et le statut des marges d'exérèse.

PSADT et radiothérapie externe

Un PSADT pré-thérapeutique court associé à un taux élevé de PSA est un facteur pronostic de mauvaise réponse au traitement [6, 33, 41]. Les facteurs significativement associés avec un PSADT court sont, comme avant prostatectomie radicale, le PSA initial élevé, le stade clinique et le grade tumoral [17, 31, 61, 90]. Dans le cadre de la radiothérapie de rattrapage, le PSADT garde une valeur pronostique sur la récurrence clinique et biologique [86].

Après radiothérapie externe, le PSADT est d'autant plus lent que le score de Gleason est bas, que la récurrence biologique survient tard ou qu'une privation androgénique est utilisée [34]. En cas de récurrence biologique, comme après prostatectomie radicale, un PSADT court inférieur à 12 mois est un signe en faveur du développement de métastases à distance [42, 61]. Enfin, le PSADT pourrait avoir une valeur pronostique sur la survie spécifique liée au cancer de la prostate. En effet, d'Amico et al ont rapporté que lorsque le PSADT est inférieur à 3 mois, la médiane de survie après récurrence biologique serait de 6 ans [16].

PSADT et curiethérapie

Il existe encore peu de données sur la cinétique du PSA après brachythérapie. L'obtention d'un nadir à 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 [63].

PSADT et cryothérapie

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 [13].

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. Si l'on souhaite différer l'hormonothérapie chez un patient avec une tumeur localement avancée ou micro-métastatique, l'utilisation du PSADT pourrait être intéressante. Un PSADT inférieur à 12 mois serait ainsi un argument pour une hormonothérapie immédiate, du fait de son association à un risque évolutif accru [17, 59]. Cette manière de faire pourrait permettre d'augmenter la survie sans symptômes métastatiques [59].

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 [23].

Le PSADT, corrélé 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) [46]. Il est dix fois plus rapide chez les patients en échappement hormonal que chez les patients non traités [2]. 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 hormonorésistants [77].

L'hormonothérapie néoadjuvante, perturbe la cinétique du PSA, ce qui devrait inciter à ne l'utiliser qu'avec prudence chez ces patients. De plus, trop peu de travaux ont été faits dans ce cadre pour proposer une orientation [65].

CONCLUSION

L'utilisation du PSADT apporte une dimension dynamique à l'analyse du PSA, ce qui en fait un outil clinique très séduisant en théorie. L'étude des variations de la cinétique du PSA 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 plusieurs valeurs de PSA ne soit pas préjudiciable au patient. Il serait également souhaitable qu'un consensus s'établisse sur le mode de calcul du PSADT afin d'avoir des données comparables entre les différentes études.

REFERENCES

1. ANAES : Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. <http://www.anaes.fr>, 2000.
2. AKIMOTO S., MASAI M., AKAKURA K., SHIMAZAKI J. : Tumor marker doubling time in patients with prostate cancer: determination of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase doubling time. *Eur. Urol.*, 1995 ; 27 : 207-212.
3. ARAI Y., OKUBO K., TERADA N., MATSUTA Y., EGAWA S., KUWAO S., OGURA K. : Volume-weighted mean nuclear volume predicts tumor biology of clinically organ-confined prostate cancer. *Prostate*, 2001 ; 46 : 134-141.
4. BIDART J.M., THUILLIER F., AUGEREAU C., CHALAS J., DAVER A., JACOB N., LABROUSSE F., VOITOT H. : Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin. Chem.*, 1999 ; 45 : 1695-1707.
5. BRAWN P.N., FOSTER D.M., JAY D.W., KUHL D., SPEIGHTS V.O., JOHNSON E.H., COFFIELD K.S., LIND M.L., KARL R., WEAVER B. : Characteristics of prostatic infarcts and their effect on serum prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase. *Urology*, 1994 ; 44 : 71-75.
6. CANNON G.M. JR., WALSH P.C., PARTIN A.W., POUND C.R. : 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 : 2-8.
7. CARTER H.B., MORRELL C.H., PEARSON J.D., BRANT L.J., PLATO C.C., METTER E.J., CHAN D.W., FOZARD J.L. and WALSH P.C. : Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res.*, 1992 ; 52 : 3323-3328.
8. CARTER H.B., PEARSON J.D. : PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol. Clin. North Am.*, 1993 ; 20 : 665-670.
9. CARTER H.B., SAUVAGEOT J., WALSH P.C., EPSTEIN J.I. : Prospective evaluation of men with stage T1c adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 1997 ; 157 : 2206-2209.
10. CHOO R., DEBOER G., KLOTZ L., DANJOUX C., MORTON G. C., RAKOVITCH E., FLESHNER N., BUNTING P., KAPUSTA L., HRUBY G. : PSA doubling time of prostate carcinoma managed with watchful observation alone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001 ; 50 : 615-620.
11. CHOO R., KLOTZ L., DEBOER G., DANJOUX C., MORTON G.C. : Wide variation of prostate-specific antigen doubling time of untreated, clinically localized, low-to-intermediate grade, prostate carcinoma. *BJU Int.*, 2004 ; 94 : 295-298.
12. CIATTO S., BONARDI R., LOMBARDI C., ZAPPA M., GERVASI G. and CAPPELLI G. : Analysis of PSA velocity in 1666 healthy subjects undergoing total PSA determination at two consecutive screening rounds. *Int. J. Biol. Markers*, 2002 ; 17 : 79-83.
13. CONNOLLY J.A., SHINOHARA K., PRESTI J.C. JR., CARROLL P.R. : Prostate-specific antigen after cryosurgical ablation of the prostate. Defining the appropriate response. *Urol. Clin. North Am.*, 1997 ; 24 : 415-420.
14. CROOK J., ROBERTSON S., ESCHE B. : Proliferative cell nuclear antigen in postradiotherapy prostate biopsies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1994 ; 30 : 303-308.
15. D'AMICO A.V., COTE K., LOFFREDO M., RENSHAW A.A., SCHULTZ D. : Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2002 ; 20 : 4567-4573.
16. D'AMICO A.V., COTE K., LOFFREDO M., RENSHAW A.A., SCHULTZ D. : Determinants of prostate cancer specific survival following radiation therapy during the prostate specific antigen era. *J. Urol.*, 2003 ; 170 : S42-46.
17. D'AMICO A.V., HANKS G.E. : Linear regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer. *Cancer*, 1993 ; 72 : 2638-2643.
18. DALTON D.L. : Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology*, 1989 ; 33 : 465.
19. DELIVELIOTIS C., ALIVIZATOS G., STAVROPOULOS N. J., MAKRYCHORITIS K., KOUTSOKALIS G., KIRIAKAKIS Z., KOSTAKOPOULOS A., DIMOPOULOS C. : Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol. Int.*, 1994 ; 53 : 186-190.
20. DJAVAN B., MOUL J.W., ZLOTTA A., REMZI M., RAVERY V. : PSA progression following radical prostatectomy and radiation therapy : new standards in the new Millennium. *Eur. Urol.*, 2003 ; 43 : 12-27.
21. EASTHAM J.A., RIEDEL E., SCARDINO P.T., SHIKE M., FLEISHER M., SCHATZKIN A., LANZA E., LATKANY L., BEGG C.B. : Variation of serum prostate-specific antigen levels : an evaluation of year-to-year fluctuations. *Jama*, 2003 ; 289 : 2695-2700.
22. EL-SHIRBINY A.M., NILSON T., PAWAR H.N. : Serum prostate-specific antigen : hourly change/24 hours compared with prostatic acid phosphatase. *Urology*, 1990 ; 35 : 88-92.
23. FOWLER J.E. JR., PANDEY P., SEEVER L.E., FELIZ T.P., BRASWELL N.T. : Prostate specific antigen regression and progression after androgen deprivation for localized and metastatic prostate cancer. *J. Urol.*, 1995 ; 153 : 1860-1865.
24. FUJIKAWA K., SASAKI M., ARAI Y., YAMABE H., OGAWA O., YOSHIDA O. : Prognostic criteria in patients with prostate cancer : Gleason score versus volume-weighted mean nuclear volume. *Clin. Cancer Res.*, 1997 ; 3 : 613-618.

25. GAME X., VINCENTEAU S., PALASCAK R., MILCENT S., FOURNIER R. and HOULGATTE A. : Total and free serum prostate specific antigen levels during the first month of acute prostatitis. *Eur. Urol.*, 2003 ; 43 : 702-705.
26. GERBER G.S., GORNIK H.L., GOLDFISCHER E.R., CHODAK G.W., RUKSTALIS D.B. : Evaluation of changes in prostate specific antigen in clinically localized prostate cancer managed without initial therapy. *J. Urol.*, 1998 ; 159 : 1243-1246.
27. GLENSKI W.J., KLEE G.G., BERGSTRALH E.J., OESTERLING J.E. : Prostate-specific antigen : establishment of the reference range for the clinically normal prostate gland and the effect of digital rectal examination, ejaculation, and time on serum concentrations. *Prostate*, 1992 ; 21 : 99-110.
28. GOLUBOFF E.T., HEITJAN D.F., DEVRIES G.M., KATZ A.E., BENSON M.C., OLSSON C.A. : Pretreatment prostate specific antigen doubling times: use in patients before radical prostatectomy. *J. Urol.*, 1997 ; 158 : 1876-1878.
29. GUESS B., JENNRICH R., JOHNSON H., REDHEFFER R., SCHOLZ M. : Using splines to detect changes in PSA doubling times. *Prostate*, 2003 ; 54 : 88-94.
30. HAGOOD P.G., PARRA R.O., RAUSCHER J.A. : Nontraumatic elevation of prostate specific antigen following cardiac surgery and extracorporeal cardiopulmonary bypass. *J. Urol.*, 1994 ; 152 : 2043-2045.
31. HANCOCK S.L., COX R.S., BAGSHAW M.A. : 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 : 1412-1417.
32. HANKS G.E., D'AMICO A., EPSTEIN B.E., SCHULTHEISS T.E. : 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 : 125-127.
33. HANKS G.E., HANLON A.L., LEE W.R., SLIVJAK A., SCHULTHEISS T.E. : Pretreatment prostate-specific antigen doubling times : clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1996 ; 34 : 549-553.
34. HANLON A.L., HORWITZ E.M., HANKS G.E., 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.
35. HASUI Y., MARUTSUKA K., ASADA Y., IDE H., NISHI S., OSADA Y. : Relationship between serum prostate specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 1994 ; 25 : 91-96.
36. IRANI J., LEVILLAIN P., GOUJON J.M., BON D., DORE B., AUBERT J. : Inflammation in benign prostatic hyperplasia : correlation with prostate specific antigen value. *J. Urol.*, 1997 ; 157 : 1301-1303.
37. KAPLAN I.D., COX R.S., BAGSHAW M.A. : Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer : followup. *J. Urol.*, 1993 ; 149 : 519-522.
38. KATTAN M.W., EASTHAM J.A., WHEELER T.M., MARU N., SCARDINO P.T., ERBERSDOBLER A., GRAEFEN M., HULAND H., KOH H., SHARIAT S.F., SLAWIN K.M., OHORI M. : Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J. Urol.*, 2003 ; 170 : 1792-1797.
39. KIRKALI Z., KIRKALI G., ESEN A. : Effect of ejaculation on prostate-specific antigen levels in normal men. *Eur. Urol.*, 1995 ; 27 : 292-294.
40. KISHI H., IGAWA M., KIKUNO N., YOSHINO T., URAKAMI S., SHIINA H. : Expression of the survivin gene in prostate cancer: correlation with clinicopathological characteristics, proliferative activity and apoptosis. *J. Urol.*, 2004 ; 171 : 1855-1860.
41. LEE W.R., HANKS G.E., CORN B.W., SCHULTHEISS T.E. : Observations of pretreatment prostate-specific antigen doubling time in 107 patients referred for definitive radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995 ; 31 : 21-24.
42. LEE W.R., HANKS G.E., HANLON A. : Increasing prostate-specific antigen profile following definitive radiation therapy for localized prostate cancer : clinical observations. *J. Clin. Oncol.*, 1997 ; 15 : 230-238.
43. LEIBMAN B.D., DILLIOGLUGIL O., SCARDINO P.T., ABBAS F., ROGERS E., WOLFINGER R.D., KATTAN M.W. : Prostate-specific antigen doubling times are similar in patients with recurrence after radical prostatectomy or radiotherapy : a novel analysis. *J. Clin. Oncol.*, 1998 ; 16 : 2267-2271.
44. LEVENTHAL E.K., ROZANSKI T.A., MOREY A.F., RHOLL V. : The effects of exercise and activity on serum prostate specific antigen levels. *J. Urol.*, 1993 ; 150 : 893-894.
45. LIN D.D., SCHULTZ D., RENSHAW A.A., RUBIN M.A., RICHIE J.P., D'AMICO A.V. : Predictors of short postoperative prostate-specific antigen doubling time for patients diagnosed during PSA era. *Urology*, 2005 ; 65 : 528-532.
46. LOBERG R.D., FIELHAUER J.R., PIENTA B.A., DRESDEN S., CHRISTMAS P., KALIKIN L.M., OLSON K.B., PIENTA K.J. : Prostate-specific antigen doubling time and survival in patients with advanced metastatic prostate cancer. *Urology*, 2003 ; 62 : 128-133.
47. MCALEER J.K., GERSON L.W., MCMAHON D., GELLER L. : Effect of digital rectal examination (and ejaculation) on serum prostate-specific antigen after twenty-four hours. A randomized, prospective study. *Urology*, 1993 ; 41 : 111-112.
48. MCLAREN D.B., MCKENZIE M., DUNCAN G., PICKLES T. : Watchful waiting or watchful progression ? Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer*, 1998 ; 82 : 342-348.
49. MCNEAL J.E. : Origin and development of carcinoma of the prostate. *Aktuelle Urol.*, 2003 ; 34 : 81-82.
50. MEEK A.G., PARK T.L., 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 : 733-741.
51. NADLER R.B., HUMPHREY P.A., SMITH D.S., CATALONA W.J., RATLIFF T.L. : Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J. Urol.*, 1995 ; 154 : 407-413.
52. NAKATA S., TAKAHASHI H., TAKEZAWA Y., KOBAYASHI M., MATUMOTO K., KOSAKU N., KAWASHIMA K. : PSA doubling time in prostate cancer relapsed after endocrine therapy. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 2000 ; 91 : 584-588.
53. NICKEL J.C., DOWNEY J., YOUNG I., BOAG S. : Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 1999 ; 84 : 976-981.
54. OESTERLING J.E., JACOBSEN S.J., CHUTE C.G., GUESS H.A., GIRMANN C.J., PANSER L.A., LIEBER M.M. : Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*, 1993 ; 270 : 860-864.
55. ORNSTEIN D.K., OH J., HERSCHMAN J.D., ANDRIOLE G.L. : Evaluation and management of the man who has failed primary curative therapy for prostate cancer. *Urol. Clin. North Am.*, 1998 ; 25 : 591-601.
56. PARTIN A.W., PEARSON J.D., LANDIS P.K., CARTER H.B., POUND C.R., CLEMENS J.Q., EPSTEIN J.I., WALSH P.C. : Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology*, 1994 ; 43 : 649-659.
57. PATEL A., DOREY F., FRANKLIN J., DEKERNION J.B. : Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy : clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J. Urol.*, 1997 ; 158 : 1441-1445.
58. PEARSON J.D., CARTER H.B. : Natural history of changes in prostate specific antigen in early stage prostate cancer. *J. Urol.*, 1994 ; 152 : 1743-1748.
59. PINOVER W.H., HORWITZ E.M., HANLON A.L., UZZO R.G., HANKS G.E. : Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer*, 2003 ; 97 : 1127-1133.
60. POLLACK A., ZAGARS G.K., EL-NAGGAR A.K., TERRY N.H. : Relationship of tumor DNA-ploidy to serum prostate-specific antigen doubling time after radiotherapy for prostate cancer. *Urology*, 1994 ; 44 : 711-718.
61. POLLACK A., ZAGARS G.K., KAVADI V.S. : Prostate specific antigen doubling time and disease relapse after radiotherapy for prostate cancer. *Cancer*, 1994 ; 74 : 670-678.
62. POUND C.R., PARTIN A.W., EISENBERGER M.A., CHAN D.W., PEAR-

- SON J.D., WALSH P.C. : Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*, 1999 ; 281 : 1591-1597.
63. PRUTHI R.S., DERKSEN J.E., 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 : 275-278.
64. PRUTHI R.S., JOHNSTONE I., TU I.P., STAMEY T.A. : Prostate-specific antigen doubling times in patients who have failed radical prostatectomy : correlation with histologic characteristics of the primary cancer. *Urology*, 1997 ; 49 : 737-742.
65. RABBANI F., PERROTTI M., BASTAR A., FAIR W. R. : Prostate specific antigen doubling time after radical prostatectomy : effect of neoadjuvant androgen deprivation therapy. *J. Urol.*, 1999 ; 161 : 847-852.
66. RAVERY V., LAMOTTE F., HENNEQUIN C.H., TOUBLANC M., BOC-CON-GIBOD L., HERMIEU J.F. and DELMAS V. : Adjuvant radiation therapy for recurrent PSA after radical prostatectomy in T1-T2 prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 1998 ; 1 : 321-325.
67. RITTER M.A., MESSING E.M., SHANAHAN T.G., POTTS S., CHAPPELL R.J., KINSELLA T.J. : Prostate-specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1992 ; 10 : 1208-1217.
68. ROBERTS S.G., BLUTE M.L., BERGSTRALH E.J., SLEZAK J.M., ZINCKE H. : PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin. Proc.*, 2001 ; 76 : 576-581.
69. ROSS P.L., MAHMUD S., STEPHENSON A.J., SOUHAMI L., TANGUAY S., APRIKIAN A.G. : Variations in PSA doubling time in patients with prostate cancer on "watchful waiting" : value of short-term PSADT determinations. *Urology*, 2004 ; 64 : 323-328.
70. SARTOR C.I., STRAWDERMAN M.H., LIN X.H., KISH K.E., MCLAUGHLIN P.W., SANDLER H.M. : Rate of PSA rise predicts metastatic versus local recurrence after definitive radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1997 ; 38 : 941-947.
71. SCHAFER U., MICKE O., HAMPEL G., BRANDT B., BOVENSCHULTE A., SEMJONOW A., WILLICH N. : The use of prostate-specific antigen (PSA) for the monitoring of radiation therapy in prostate cancer. *Anticancer Res.*, 1997 ; 17 : 2983-2986.
72. SCHMID H.P. : The diagnostic and therapeutic window for localized carcinoma of the prostate. *Ann. Urol. (Paris)*, 1994 ; 28 : 178-183.
73. SCHMID H. P. : Natural follow-up of prostate cancer and consequences for early detection. *Schweiz Rundsch Med. Prax*, 1993 ; 82 : 1239-1243.
74. SCHMID H.P. : Tumour markers in patients on deferred treatment : prostate specific antigen doubling times. *Cancer Surv.*, 1995 ; 23 : 157-167.
75. SCHMID H.P., MCNEAL J.E., STAMEY T.A. : 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 : 2031-2040.
76. SEMJONOW A., ROTH S., HAMM M., RATHERT P. : Re : Nontraumatic elevation of prostate specific antigen following cardiac surgery and extracorporeal cardiopulmonary bypass. *J. Urol.*, 1996 ; 155 : 295-296.
77. SHULMAN M.J., KARAM J.A., BENAÏM E.A. : Prostate-specific antigen doubling time predicts response to deferred antiandrogen therapy in men with androgen-independent prostate cancer. *Urology*, 2004 ; 63 : 732-736.
78. SORENSEN F.B. : Quantitative analysis of nuclear size for objective malignancy grading : a review with emphasis on new, unbiased stereologic methods. *Lab. Invest.*, 1992 ; 66 : 4-23.
79. SPIRO L.H., LABAY G., ORKIN L.A. : Prostatic infarction. Role in acute urinary retention. *Urology*, 1974 ; 3, 345-7.
80. STAMEY T.A., KABALIN J.N., MCNEAL J.E., JOHNSTONE I.M., FREIHA F., REDWINE E.A., YANG N. : Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J. Urol.*, 1989 ; 141 : 1076-1083.
81. STAMEY T.A., YANG N., HAY A.R., MCNEAL J.E., FREIHA F.S., REDWINE E. : Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N. Engl. J. Med.*, 1987 ; 317 : 909-916.
82. STEPHENSON A.J., APRIKIAN A.G., SOUHAMI L., BEHLOULI H., JACOBSON A.I., BEGIN L.R., TANGUAY S. : Utility of PSA doubling time in follow-up of untreated patients with localized prostate cancer. *Urology*, 2002 ; 59 : 652-656.
83. TRAPASSO J.G., DEKERNION J.B., SMITH R.B., DOREY F. : The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J. Urol.*, 1994 ; 152 : 1821-1825.
84. ULLERYD P., ZACKRISSON B., AUS G., BERGDAHL S., HUGOSSON J., SANDBERG T. : Prostatic involvement in men with febrile urinary tract infection as measured by serum prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography. *BJU Int.*, 1999 ; 84 : 470-474.
85. WANG M.C., VALENZUELA L.A., MURPHY G.P., CHU T.M. : Purification of a human prostate specific antigen. *Invest. Urol.*, 1979 ; 17 : 159-163.
86. WARD J.F., ZINCKE H., BERGSTRALH E.J., SLEZAK J.M., BLUTE M.L. : Prostate specific antigen doubling time subsequent to radical prostatectomy as a prognosticator of outcome following salvage radiotherapy. *J. Urol.*, 2004 ; 172 : 2244-2248.
87. WIEDER J.A., BELLDEGRUN A.S. : The utility of PSA doubling time to monitor prostate cancer recurrence. *Mayo Clin. Proc.*, 2001 ; 76 : 571-572.
88. YAMAMOTO M., HIBI H., MIYAKE K. : Prostate-specific antigen levels in acute and chronic bacterial prostatitis. *Hinyokika Kyo*, 1993 ; 39 : 445-449.
89. ZAGARS G.K., 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 : 832-842.
90. ZAGARS G.K., POLLACK A. : Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother. Oncol.*, 1997 ; 44 : 213-221.

SUMMARY

PSA doubling time and method of calculation.

Prostate Specific Antigen (PSA) is currently the best marker for prostate cancer, although it is not very specific for this disease. The use of the PSA kinetic, in addition to its absolute value, is theoretically very attractive in a large number of clinical situations. Based on a review of the literature, the authors report the various methods used to study this kinetic, with particular emphasis on the most reliable method: the PSA doubling time. After describing the definitions and the methods used to calculate this parameter, the authors discuss the various clinical situations in which it could be useful: surveillance of prostatic tumours after the initial diagnosis in high-risk patients or patients refusing treatment, prognostic factor before curative treatment, evaluation of the efficacy of curative treatment, prognostic factor of tumour aggressiveness at the time of biochemical recurrence after curative treatment or during endocrine therapy.

Key-Words: Prostate, PSA, doubling time, half-life, PSA velocity.