Global Scientific JOURNALS

GSJ: Volume 8, Issue 12, December 2020, Online: ISSN 2320-9186
www.globalscientificjournal.com

ELEVATION DE PSAT EN POST RADIOTHERAPIE AU COURS DU CANCER DE PROSTATE : RECHUTE OU REBOND ?

Pr SAADI A-S [1,2]; Dr MEGDAD F-Z[1], Dr ZENDJABIL M [2,3], Dr BATOUCHE D[4]

1 : Service de Biochimie EHU-Oran, 2 : Faculté de Médecine d'Oran 3 : Service de Biochimie CHU-Oran , 4 : hôpital Kremlin Bicêtre

Email : saadisoulef31@hotmail.com tel : +213664002116

RESUME : Le PSA est le marqueur le plus sensible du cancer de la prostate. Si l'augmentation de la concentration sérique de PSAt peut correspondre à une rechute on observe dans certains cas une élévation transitoire de cette concentration sans rechute : phénomène appelé « bouncing » ou « rebond » qui correspond à une élévation transitoire de PSAt.

OBJECTIFS : nos principaux objectifs sont Différencier la récidive biologique du rebond de PSA et en évaluer la survie et Identifier les facteurs de risque de la récidive biologique.

MATERIEL ET METHODES : l'étude a porté sur 89 Patients atteints d'un cancer localisé de prostate (T1b à T2c selon la TNM et score de Gleason < 8) dont 87.6% avaient des adénocarcinomes. Tous les patients ont eu un dosage initial de PSAt puis 3mois après la radiothérapie avec un suivi régulier à 6, 9, 12, 18 et 24 mois. Age moyen étant de 62.69 ans sur une période du 11 octobre 2009 au 11 juin 2015. Les dosages sont effectués par méthode ECLIA sur automate Elecsys 2010 et Cobas e411 au niveau du service de biochimie CHU Oran.

RESULTATS : La médiane de survie est de 65 mois ou on a 65 patients en rémission complète et on note les rechutes jusqu'à 25 mois de suivi. En respectant la définition de Phoenix sur la récidive biochimique on note 24 cas sur les 89 patients de notre série ou la survie est bonne 73% à 15 mois. Dans notre série, l'intervalle qui a été retrouvé est de 0.2 ng/ml à 0.8 mg/ml avec un maximum de valeurs des rebonds à 0.4 ng/ml, le maximum des rebonds est retrouvé dans la 2eme classe de PSA à 24 mois. On note le maximum de rechutes à 6-7 mois (10 cas) et 9-11 mois (10 cas) après irradiation c'est dans la classe 4 qu'on retrouve la presque totalité des rechutes $p < 10\text{-}3$ .Tous les cas de rechute biochimique sont retrouvés dans les classifications T2c et au scores de Gleason 7 ($p = 0.004$). Dans notre série l'âge est un facteur significatif dans la récidive biochimique ($p < 10\ -3$) de même que la dose d'irradiation est fortement significative avec un $p = 0.025$

CONCLUSION : Le dosage des marqueurs tumoraux n'a de sens que s'il contribue à améliorer la survie et la qualité de vie. L'identification de rechute des rebonds devient un souci important car les rebonds sont fréquents et alarment le médecin et entrainent une anxiété chez le patient et une décision thérapeutique multidisciplinaire et très couteuse. La prise en charge des rechutes biologiques de PSAt doit être rapide et ciblée pour éviter les complications mais les rebonds doivent être interprétés avec soins.

Mots clefs : PSAt, rebond, récidive biochimique, cancer localisé de prostate

SUMMARY: PSA is the most sensitive marker for prostate cancer. If the increase in the serum PSAt concentration can correspond to a relapse we observe in some cases a transient elevation of this concentration without relapse: phenomenon called "bouncing" or "rebound" which corresponds to a transient elevation of PSAt.
OBJECTIVES: our main objectives are to differentiate the biological recurrence of the PSA rebound and assess its survival and identify the risk factors for biological recurrence.

MATERIALS AND METHODS: the study covered 89 Patients with localized prostate cancer (T1b to T2c according to TNM and Gleason score <8) of which 87.6% had adenocarcinomas. All patients had an initial dosage of PSAt then 3 months after radiotherapy with regular monitoring at 6, 9, 12, 18 and 24 months. Average age being 62.69 years over a period from

October 11, 2009 to June 11, 2015. The assays are carried out using the ECLIA method on the Elecsys 2010 and Cobas e411 automaton at the CHU Oran biochemistry department.

RESULTS: The median survival is 65 months or we have 65 patients in complete remission and we note relapses up to 25 months of follow-up. Respecting the Phoenix definition on biochemical recurrence, 24 cases out of the 89 patients in our series are noted, where survival is good 73% at 15 months. In our series, the interval which was found is from 0.2 ng / ml to 0.8 mg / ml with a maximum value of rebounds at 0.4 ng / ml, the maximum of rebounds is found in the 2nd class of PSA at 24 months . We note the maximum relapse at 6-7 months (10 cases) and 9-11 months (10 cases) after irradiation. It is in class 4 that we find almost all relapses p <10-3. cases of biochemical relapse are found in the T2c classifications and in Gleason 7 scores (p = 0.004). In our series, age is a significant factor in biochemical recurrence (p <10 -3), just as the radiation dose is highly significant with a p = 0.025

CONCLUSION: The assay of tumor markers only makes sense if it contributes to improving survival and quality of life. The identification of relapse of rebounds becomes an important concern because rebounds are frequent and alarm the doctor and cause anxiety in the patient and a multidisciplinary and very expensive therapeutic decision. The management of biological relapses of PSAt must be rapid and targeted to avoid complications, but rebounds must be interpreted with care.

Keywords: PSAt, rebound, biochemical recurrence, localized prostate cancer

INTRODUCTION:

Le cancer de la prostate est le 3ème cancer chez l'homme [1]. Il est le plus fréquent des cancers de l'homme de plus de 50 ans, le poumon représente 18% des cancers masculins suivit du colon-rectum15.7% et la prostate vient en 3eme position à 14.4% [1]. La répartition de ce cancer est inégale dans le monde. Les taux les plus élevés ont été observés chez les noirs aux Etats-Unis d'Amérique, Son incidence est en augmentation en Europe, elle est de 238000 nouveaux cas et 85000 décès par an. Cette augmentation d'incidence concerne les cancers de la prostate localisés, le plus souvent asymptomatiques et se traduit principalement par une élévation des PSAt [2]. En Algérie, l'incidence est de 8,2 pour 100 000 habitants, soit 1620 cas enregistrés en 2015. Un chiffre appelé à augmenter dans les prochaines années, selon les épidémiologistes, qui prévoient une incidence de 2032 cas en 2020 et 2061 cas en 2025 [1,3].

C'est une tumeur maligne qui se développe aux dépens du tissu prostatique chez l'homme de plus de 50 ans, le plus souvent asymptomatique jusqu'à un stade avancé, responsable d'une grande mortalité. Le type histologique fréquemment rencontré est l'adénocarcinome. L'augmentation de l'espérance de vie et l'amélioration des techniques de dépistage ont amené à une augmentation de son incidence. Différents traitements sont possibles : chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie, chimiothérapie ou une combinaison de plusieurs méthodes.

L'utilisation du PSAt s'est établie comme le standard de la surveillance après traitement à visée curative des cancers localisés de prostate en raison de sa forte sensibilité et de sa facilité de dosage. Au cours des dernières décennies, de multiples définitions de « rémission biochimique » après radiothérapie ont été proposée et corrélées avec la progression clinique et au devenir ce qui était censé permettre de déterminer l'impact des traitements sur la survie [4.5].

Si l'augmentation de la concentration sérique de PSAt peut correspondre à une rechute on observe dans certains cas une élévation transitoire de cette concentration sans rechute : phénomène appelé « bouncing » ou « Spike » ou « rebond » qui correspond à une élévation transitoire de PSAt, on considère les critères de PHOENIX et de l'ASTRO [6,7]. La prise en charge des rechutes biologiques de PSAt doit être rapide et ciblée pour éviter les complications mais les rebonds appellent à une certaine prudence dans l'interprétation des élévations des résultats dans le suivi et la prise en charge des patients afin d'être le plus objectif et d'éviter de tomber dans le piège de la récidive biochimique.

L'identification de rechute et des rebonds devient un souci important pour le clinicien car les rebonds sont fréquents et alarment le médecin surtout les rebonds multiples chez le même patient et entrainent une anxiété chez ce dernier, une décision thérapeutique multidisciplinaire et très couteuse.

Dans notre étude on essayera de se fixer 2 objectifs :

- Différencier la récidive biologique du rebond de PSA et en évaluer la survie.
- Identifier les facteurs de risque de la récidive biologique.

MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique avec recueille rétrospectif, réalisée dans le service de biochimie du CHU-Oran, chez des patients adultes de sexe masculin porteurs de tumeurs prostatiques localement localisées après radiothérapie allant du 11 octobre 2009 au 11juin 2015.Le nombre de patients est de 89 malades de sexe masculin. Les structures de provenance sont le service d'urologie du CHU-Oran, de L'EHU-Oran, les praticiens libéraux et les services de radiothérapie du CHU-ORAN et du Centre anti cancer CAC.

Critères d'inclusion

âge ≥ à 50 ans
cancer localisé sans métastases
classe TNM : T0 à T2c N0M0
score de Gleason inférieur à 8
protocole de radiothérapie
patients ayant subi une biopsie

Critères d'exclusion

cancers métastasés
stades TNM 3 et 4
scores de Gleason supérieur à 8
patients ayant bénéficiés d'un traitement radical (prostatectomie totale).

Tous les patients ont eu un dosage initial de PSAt sur tube sec puis 3mois après la radiothérapie externe (70 -76 grays) avec un suivi régulier à 6, 9, 12, 18 et 24 mois, sur automate Cobas e411 ROCHE par éléctro-chimiluminescence sur automate dite méthode ECLIA .Les dosages sont effectués avec des contrôles de qualité PCU1 et lePCU2 .

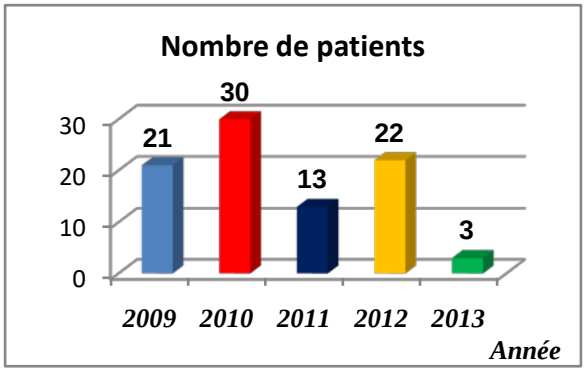
Tous les patients ont reçu un traitement radio thérapeutique (tableau1)

Tableau1 : Répartition des patients par doses de traitement

	TRAITEMENT			
	70 Gray		76 Gray	
Répartition du traitement des patients	1ere partie	2eme partie	1ere partie	2eme partie
	50Gray	20 Gray	56 Gray	20 Gray
Nombre de patients	24		75	

Le recrutement fut difficile car la majorité des cancers prostatiques sont diagnostiqués au stade avancé voir métastatique. (fig1)

La tranche d'âge de nos patients varie d'un minimum de 50 ans à un maximum de 76 ans avec un âge moyen de 62.69 ans et un écart-type de 6.54 sur les 89 patients retenus pour l'étude. On définit cinq tranches d'âge (fig2)



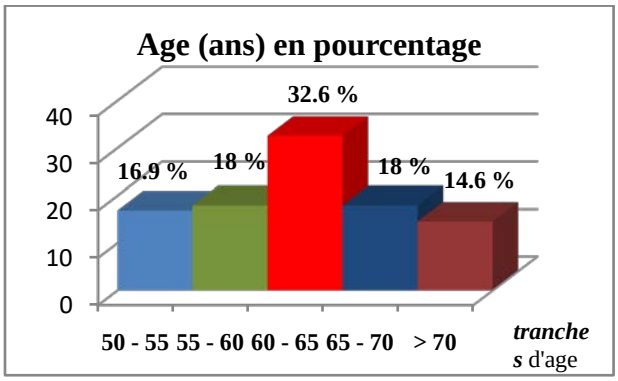


Fig1:*Répartition par nombre de patients et par année*

fig2.*Répartition selon l'âge (ans)*

La répartition des patients a était faite selon le type histologique (fig 3), selon le score de Gleason (fig4) et selon la classification TNM (fig 5)

fig3 : *Selon le type histologique*

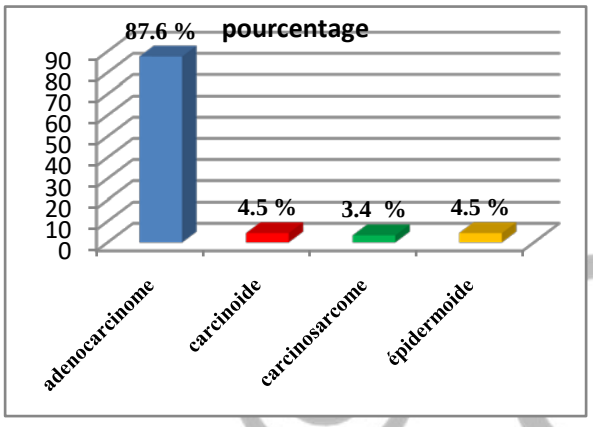
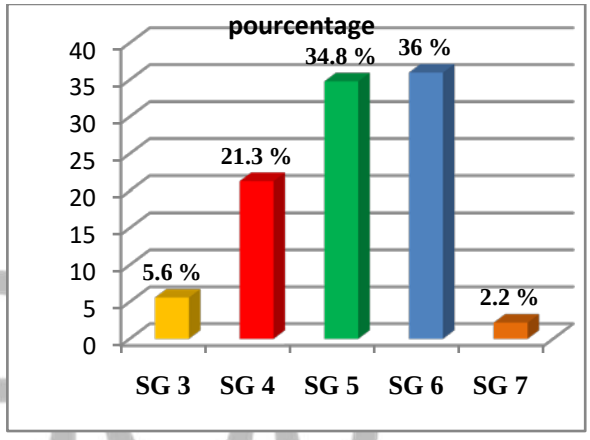


fig 4: *Selon le score de Gleason*



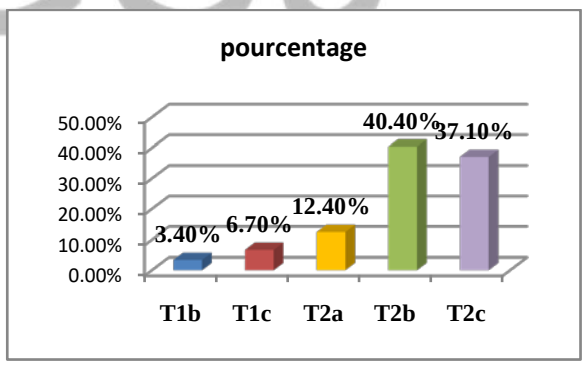


Fig 5: *Selon la classification TNM : NX0 et MX0*

Recueil de données :

Les données quantitatives : Ont étaient exprimées par leur : moyenne +/- écart-type. Le test T de comparaison de moyenne est utilisé pour comparer les moyennes des variables

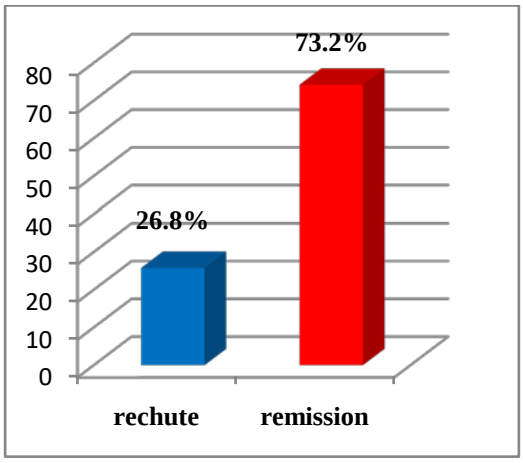
Les données qualitatives : La relation entre les variables a été recherchée en utilisant le test du khi-deux (x 2) de Pearson et le test de l'écart réduit (ε comparaison de deux pourcentages) avec un seuil de signification de α = 5%.

Analyse de la survie : Méthode de Kaplan-Meier : La comparaison des courbes a été faite avec le test de Log Rank, avec un seuil de signification à 5%. La survie globale correspond a la survenue d'un rebond, rebond multiple, rechute, pendant la période de notre étude.

Analyse multi-variée : Modèle de Cox : Ont été retenus dans le modèle final, les variables significatives à P ≤ 5%. La linéarité des variables quantitatives a été testée sur le logiciel Stata 12.Les données ont été traitées sur Epi-info version 3.5.3 january 26,2011, et sur SPSS version 20.0.

RESULTATS :

Fig 6 :*Etat des patients à la période de 24 mois en post-radiothérapie*

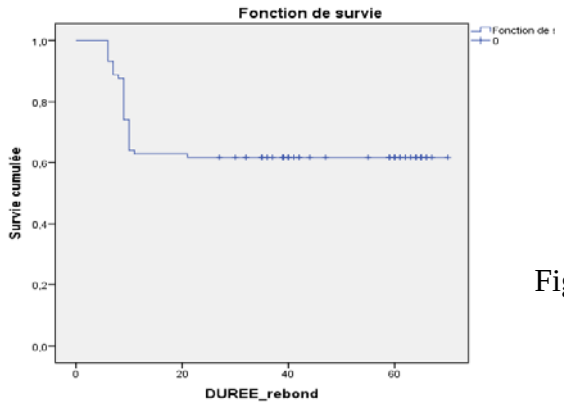


À 24 mois en post radiothérapie sur le total des 89 patients on note des états différents (fig 6) :

- 24 sont en rechutes biochimiques
- 30 sont en rémission complète
- 31 ont fait un rebond
- 4 ont fait des rebonds multiples (deux)

Sachant que les rebonds évoluent favorablement donc en finalité on les considère comme guéris on aura au total 65 patients en rémission

L'analyse de survie des rebonds



On a une survie bonne des patients puisqu'à 21 mois le taux de survie était de 61% n'ayant pas fait de rebond et 35 patients ont fait l'événement (rebond) (fig7)

Fig 7 : ***Courbe de survie des rebonds***

Analyse de survie sans rechutes :

Le nombre effectif est de 24 patients sur 89 sont en rechute. La survie est bonne elle est de 73% à 15 mois. Le derniers événement c'est produit à 15 mois.Les 65 patients restants sont en rémission (fig 8)

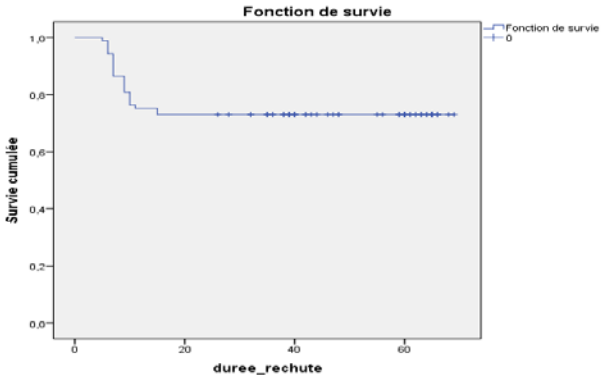
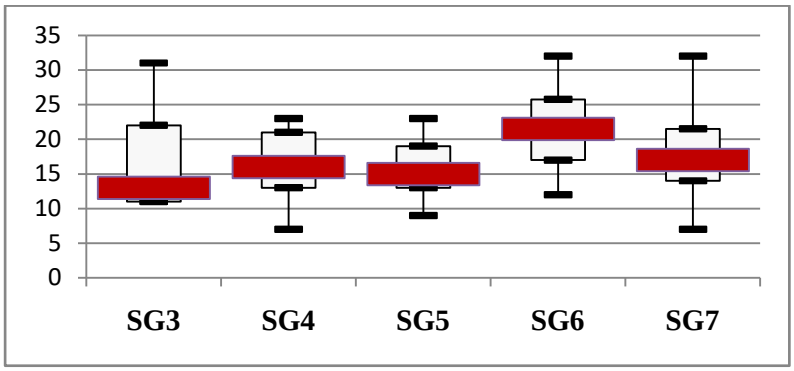


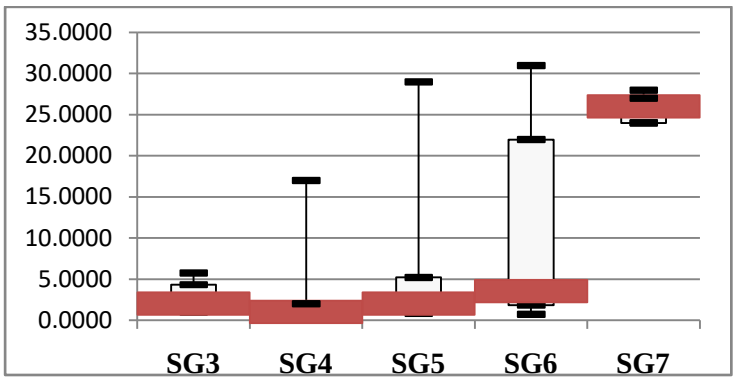
Fig 8 : Courbe de survie sans rechute

Fig 9 EN fonction du score de Gleason (box plot)



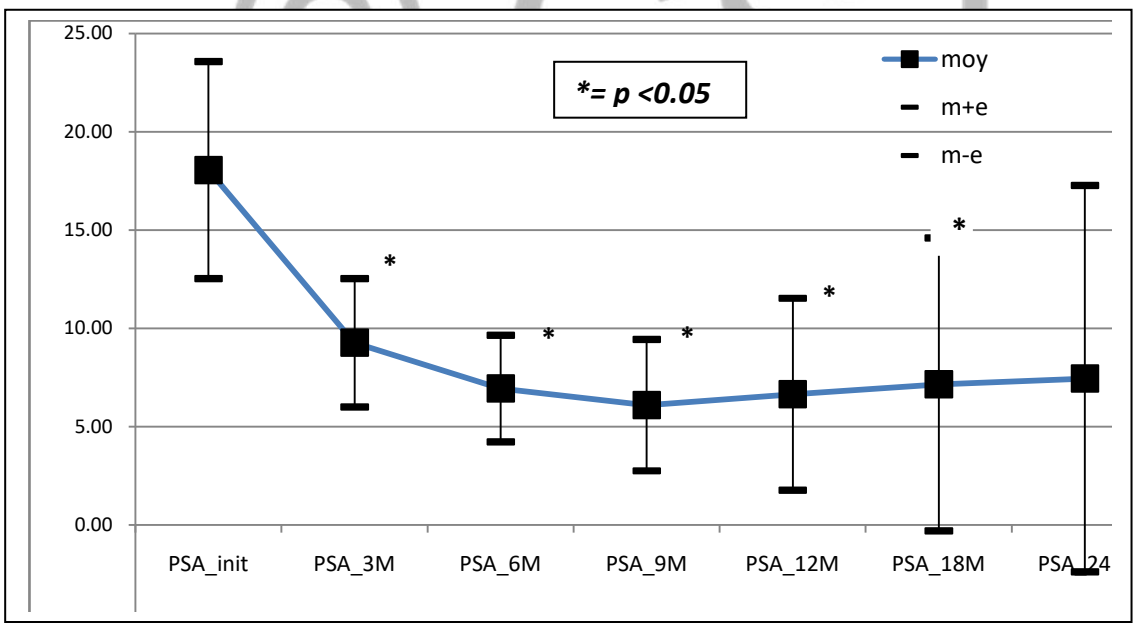
Les concentrations de PSAt au bilan initial ont une valeur pronostique importante car elles permettent d'évaluer par la suite leur régression pour atteindre le nadir. On note des concentrations variables en fonction du score de Gleason (fig 9)

Fig 10 La variation du PSAt à 24 mois en fonction du score de Gleason (box plot) :



Les paramètres cinétiques d'évolution de PSAt sont des critères pronostics déterminants car en dehors de toute récidive ils doivent se normaliser et se rapprocher du nadir**.** On note des concentrations variables en fonction du score de Gleason (fig 10)

Fig 11 : Les variations des moyennes de PSAt depuis les valeurs de PSAt initial jusqu'aux valeurs de PSAt à 24 mois en post radiothérapie :



La variation des moyennes de PSAt depuis les valeurs de PSAt initial jusqu'aux valeurs de PSAt à 24 mois en post radiothérapie est très importante et la variation est fortement significative avec $p < 0.05$. On note une baisse de la moyenne des valeurs de PSAt de façon graduelle depuis le control à 3 mois, puis 6 mois, 9mois, 12 mois 18 mois et 24 mois en post radiothérapie et cette valeur va en diminuant en faveur à la réponse thérapeutique et l'évolution favorable des états des patients (fig 11)

Tableau 2 : Comparaison des différents états des patients dans les différentes classes de PSA à 24 mois en post radiothérapie :

Classe PSA à 24 mois	*Etat en post radiothérapie*				*total*
	rechute	*rémission*	*rebond*	*Rebond multiple*	
≤ 1 ng/ml	*0*	*17*	*3*	*1*	*21*
1,1-3.9 ng/ml	*1*	*12*	*26*	*1*	*40*
≥ 4 ng/ml	*23*	*1*	*2*	*2*	*28*
total	*24*	*30*	*31*	*4*	*89*

L'analyse est très significative avec $p < 10^{-3}$ car dans chaque classe de PSA à 24 mois on remarque des états différents : Au total on a 31 rebonds, 30 guérisons, 24rechutes et 4 rebonds multiples. Mais on considère que tous les rebonds confondus sont des guérisons donc on a 24 rechutes contre 65 guérisons (Tableau 2)

De même on note que le maximum des rebonds est retrouvé dans la 2eme classe 1.1 – 3.9 ng/ml. Alors que c'est dans la classe ≤1ng/ml qu'on note les guérisons sans aucune rechute tandis que dans la classe ≥ 4ng/ml qu'on retrouve la presque totalité des rechutes (tableau 2)

ANALYSE DE REGRESSION DE COX : Dans le cadre de la recherche de facteurs pronostics des récidives biochimiques et des rebonds. On a considéré plusieurs facteurs : Age, La valeur du PSA initial, Classification TNM, Score de Gleason, Classification anatomo-pathologique, Dose d'irradiation reçue.

Analyse de COX pour la récidive biochimique :

1- Analyse unifactorielle de COX à 20% pour la récidive biochimique : Apres analyse unifactorielle l'âge est un facteur significatif dans la récidive biochimique avec un HR de 1.13, IC [1.06 – 1.21] et un $p < 10^{-3.}$ Plus jeune est l'âge, et meilleur est le taux de survie l'âge avancé est un facteur prédictif des récidives biochimiques.

© GSJ

De même la dose d'irradiation est fortement significative avec un p = 0.025, un HR de 1 et un IC [1.32 – 72.61]. Les patients traités à 76 Gy ont neuf fois plus de risque de faire une récidive biochimique que les patients traités à 70 Gy.

Le taux de PSA initial n'apparait pas comme facteur prédictif en analyse univariée.

2- Analyse multifactorielle de COX à 5 % pour la récidive biochimique : on remarque que l'âge est finalement retenu avec un HR ajusté de 1.10 un IC de [1.03 – 1.18] et un p = 0.005 donc plus l'âge augmente plus le risque augmente de 1.10 de faire une récidive biochimique. L'âge jeune est un signe de bon pronostic.

La dose d'irradiation malgré un HR = 0.18 et un IC = [1.03 – 1.18], est non significative et ne ressort pas en analyse multifactorielle comme facteur prédictif.

Analyse de COX pour les rebonds :

1- Analyse unifactorielle de COX à 20% des facteurs prédictifs des rebonds : Après analyse unifactorielle l'âge est un facteur prédictif hautement significatif $P < 10^{-3}$ avec HR brut =0.90, IC = [0.85 – 0.95]. L'âge jeune apparait comme élément favorisant des rebonds et plus il augmente moins est le risque de faire des rebonds. Le score de Gleason apparait également comme élément prédictif avec P = 0.03. Mais chaque score a son propre HR et son propre IC donc on étudie chaque score à part.

Les autres facteurs : le taux de PSA initial, la TNM, la classification anatomo-pathologique et la dose d'irradiation malgré les HR et les IC qui leur sont attribués, ils sont non significatifs.

2- *Analyse multifactorielle de COX à 5% des facteurs prédictifs des rebonds :* Seul l'âge est retenu. Les autres facteurs ne ressortent pas dans l'analyse multivariée même le score de Gleason qui était significatif en analyse univariée il n'apparait dans l'analyse multivariée. L'âge est un facteur protecteur HR = 0.87 et IC = [0.81 - 0.94] donc plus l'âge est jeune plus le risque de faire des rebonds est élevé et fortement significatif avec $P < 10^{-3}$.

DISCUSSION

89 patients étaient définitivement retenus comme répondants aux critères d'inclusion et réguliers sur leurs contrôles et prélèvements. L'âge moyen était de 62.69 ans avec un âge minimum de 50 ans et un âge maximum de 76 ans. Les adénocarcinomes étaient majoritaires à 87.6%, le score de Gleason 6 était le plus retrouvé à 36 % et dans la classification TNM c'est la classe T2b qui était majoritaire à 40.40 %, à 24 mois après irradiation 73.2 % des patients sont en rémission (rebonds compris) et 26.8 % sont en récidive biochimique.

La médiane de survie est de 65 mois ou on a 65 patients en rémission complète et on note les rechutes jusqu'à 25 mois de suivi. Lors de l'analyse des variations de PSAt en fonction du score de Gleason par les représentations de box plot on note que les concentrations de PSAt au bilan initial ont une valeur pronostique importante car elles permettent d'évaluer par la suite leur régression pour atteindre le nadir. On note des concentrations variables en fonction du score de Gleason avec un intervalle des moyennes allant de 13ng/ml au score de Gleason 3 à 21.5ng/ml au score de Gleason 6 sachant que ces valeurs sont les limites de l'intervalle de tous les scores considérés. Ce qui va en accord avec la série de Hersant et al. [7].

Les paramètres cinétiques d'évolution de PSAt à 24 mois après traitement sont des critères pronostics déterminants car en dehors de toute récidive ils doivent se normaliser et se rapprocher du nadir. On note des concentrations variables en fonction du score de Gleason avec un intervalle des moyennes allant de 1ng/ml au score de Gleason 4 à 26 ng/ml au score de Gleason 7 sachant que ces valeurs sont les limites de l'intervalle de tous les scores considérés. C'est au score de Gleason 7 qu'on note les récidives biochimiques comme le montre l'augmentation de la valeur des PSA.

De même on note que le maximum des rebonds est retrouvé dans la 2eme classe de PSA à 24 mois après irradiation 1.1 – 3.9 ng/ml. Alors que c'est dans la classe ≤1ng/ml qu'on note les guérisons sans aucune rechute tandis que dans la classe ≥ 4ng/ml qu'on retrouve la presque totalité des rechutes et cela va avec l'approche du nadir plus en se rapproche plus la guérison est rapide et meilleure.

la variation des moyennes de PSAt depuis les valeurs de PSAt initial jusqu'aux valeurs de PSAt à 24 mois en post radiothérapie est très importante et la variation est fortement significative avec $p < 0.05$. On note une baisse de la moyenne des valeurs de PSAt de façon graduelle depuis le control à 3 mois ($p < 10^{-3}$), puis 6 mois($p < 10^{-3}$) , 9mois($p< 10^{-3}$), 12 mois($p< 10^{-3}$), 18 mois ($p< 10^{-3}$) et 24 mois ($p < 10^{-3}$) en post radiothérapie et cette valeur va en diminuant en faveur à la réponse thérapeutique et l'évolution favorable des états des patients et le rapprochement du nadir ce qui va avec ce que décrit la littérature. Le taux de rebond diffère donc en fonction de la définition choisie démontrant la nécessité d'une standardisation de la définition du rebond [8]. Dans notre série, l'intervalle qui a été retrouvé est de 0.2 ng/ml à 0.8 mg/ml avec un maximum de valeurs des rebonds pour 0.4 ng/ml suivie de la valeur de 0.5 ng/ml entre le control et le suivant donc nos résultats ne différent pas de la littérature. Le rebond survient dans environ un tiers des cas après radiothérapie ou curiethérapie [5]. La diversité des données publiées souligne la nécessité d'homogénéiser la définition du rebond entre les différentes séries pour pouvoir les comparer entre elles et mieux étudier ce phénomène [9]. Dans notre série on a retenue 35 cas de rebonds sur les 89 patients. Le rebond de PSAt s'observe en moyenne autour de 18 mois après traitement. Environ 90% des rebonds s'observent dans les trois premières années après traitement. Des rebonds très tardifs existent et il n'est pas rare d'observer plusieurs rebonds chez le même patient [5]. Le délai médian d'apparition du rebond est pour certains auteurs similaires à celui qu'il faut pour développer une rectite radique et des dysfonctionnements érectiles [8].

Dans notre série On a une survie bonne des patients puisqu'à 21 mois le taux de survie était de 61% sans rebond et 35 patients ont fait le rebond mais à des dates différentes. On observe le maximum de rebonds chez 22 patients entre 9 et 10 mois après le traitement, chez 10 patients après 6 et 7 mois après traitement, un patient à 21 mois, un autre à 8 mois et enfin un dernier après 11 mois au total on a noté 35 rebonds sur les 89 patients retenus pour l'étude. Certains patients ont même présenté des rebonds multiples (4 cas).

Lors de l'analyse des rebonds en fonction des différents paramètres on constate que :

- l'analyse des rebonds en fonction du score de Gleason, les résultats sont différents en fonction des scores considérés ou la différence est fortement significative avec p = 0.008 on note que le score 4 de Gleason a la meilleur survie. Effectivement, plus le score est bas plus la fréquence des rebonds est élevée on ne note pas de rebonds au score Gleason 7.
- l'analyse des rebonds en fonction de la classification TNM, les résultats sont différents selon les différents groupes de la classification TNM, l'analyse montre que la courbe est très significative avec p = 0.018. C'est dans la classe TNM T2b qu'on note le maximum de rebonds 47.05%. Dans la classe T1b on a aucun événement et une bonne évolution.
- l'analyse des rebonds en fonction de la classification TNM dans chaque score de Gleason est fortement significative avec $p < 10^{-3}$ avec le maximum au score 5 avec 20 cas de rebonds alors que dans le score 3 aucun cas (guérisons complètes) et aussi au score 7 (récidive biochimique).
- l'état des patients dans les différentes classes de PSA à 24 mois a un sens très significatif avec $< 10^{-3}$ ou on note un maximum de rebonds (27 cas) dans la classe 1.1 - 3.9 ng/ml car dans la classe supérieure on retrouve des rechutes et dans la classe inferieure on note des guérison comme le montre la littérature [5] et comme le montre clairement les différentes études notamment la série de Richaud et al.et de Hersant et al.

L'âge jeune ($P < 10^{-3}$) et le bas score de Gleason (p= 0.03) sont apparus comme éléments prédictifs et favorisant des rebonds d'au moins 0.4 ng/ml mais en analyse multivariée seul l'âge jeune est retenu comme élément prédictif ce qui concordent avec les résultats de la littérature [8,9].

Le rôle de l'âge : L'âge jeune est souvent corrélé à la survenue du rebond [5]. Nos résultats convergent avec ceux de Stock et al. , Patel et al. , Merrick et al., qui retrouvaient que plus les patients étaient jeunes plus importante était la probabilité d'observer un rebond de PSA [10 - 12].

Le PSA initial est un facteur de prédiction de rebond pour certains mais dans notre étude ce facteur n'est pas retenu comme prédictif.

Rôle de la dose : Les résultats de Hanlon et al. Trouvaient que les patients qui recevaient de faibles doses de radiothérapie inférieure à 74 Gy, avaient plus le risque de présenter des rebonds que ceux qui avaient reçu une dose plus importante [13]. Dans notre série on a retrouvé cette notion mais on note aux fortes dose d'irradiation on retrouve une récidive biochimique.

Dans notre série 24 patients sur 89 sont en rechute biochimique en considérant les critères de l'ASTRO et de PHOENIX. La survie est bonne elle est de 73% à 15 mois. Le dernier événement s'est produit à 15 mois. En comparant à l'étude de A. Toledano et al (institut Curie) en réalité, il avait une surestimation du taux de rechutes biochimique [14]. D'autres études ont constaté que la définition de L'ASTRO surestimait le taux de rechutes biochimiques de 20 à 30 % après radiothérapie et blocage hormonal par comparaison à 5 % avec irradiation seule [15 ,16].

En respectant la définition de Phoenix sur la récidive biochimique on note 24 cas sur les 89 patients de notre série ou la survie est bonne. On note le maximum de rechutes à 6-7 mois (10 cas) et 9-11 mois (10 cas) après irradiation.

La rechute biochimique n'a pas été retrouvée corrélée à la classification TNM. Malgré cela elle garde une importance au diagnostic initial car on note que tous les cas de rechute biochimique sont retrouvés dans les

classifications T2c. Par contre les rechutes sont fortement importantes aux scores de Gleason (p = 0.004) car plus le score augment plus le risque de rechute biochimique est important.

Après radiothérapie pour un stade localisé le délai court de moins d'un an avant récidive biologique, L'Elévation rapide du taux de PSA avec une vélocité élevée (en ng /ml par an) ou un PSADT court serait plus en en faveur d'une récidive métastatique à distance alors qu'une élévation lente et retardée à plus d'un an du PSA prédirait plutôt une récidive locale. Une valeur seuil de PSADT à dix mois est observée le plus souvent.la présence de grade de Gleason en majorité 4 ou 5 est en faveur d'une récidive métastatique par contre un score de Gleason inférieur ou égal à 7 (3+4) un stade T2, N0, une reascension du PSAt après un délai supérieur à un an et un PSAt supérieur à dix mois sont en faveur d'une récidive locale (tableau 3). Après radiothérapie, la valeur du nadir du PSAt, le délai de son obtention et le PSADT sont des facteurs prédictifs de localisation de la récidive [17].

	Nadir du PSAt (ng/ml)	*Délai du nadir du PSAt (mois)*	*PSADT*
Asymptomatique	*0.4 – 0.5*	*22 – 33*	*NC*
Récidive locale	*1 – 2*	*12 – 18*	*11 - 13 mois*
Récidive à distance	*> 2*	*< 12*	*3 – 6 mois*

Tableau 3:Orientation diagnostique du site de récidives après radiothérapie, en fonction de la valeur du nadir du PSAt, de son délai d'obtention et du PSADT

Au diagnostic initial la valeur du PSA i est très importante. On note dans la classe de PSAi > 30 ng/ml ou on retrouve après traitement et control les récidives biochimiques, par contre les valeurs de PSAi < 30 ng/ml ont vu une évolution favorable même si on a noté des rebonds.

La valeur Du PSA à 24 mois post irradiation à une grande valeur significative ($p < 10^{-3}$) ou on note le maximum de rechutes biochimiques (23 sur 24) dans la classe > 4 ng/ml ce qui rejoint ce que décrit la littérature [17- 19]

Le PSAt et le PSADT ont une valeur prédictive du délai et de la localisation des récidives. 40% des urologues interrogés débutent une hormonothérapie après échec de la radiothérapie lorsque le PSADT inferieur à six mois et 25% pour PSADT supérieur à 12 mois. Les 35% restant utilisent la définition d'échec thérapeutique de première ligne de l'ASTRO pour mettre en route l'hormonothérapie de rattrapage [17]. Les résultats de Benchikh El Fegoun et al. Ont montré que la pente de PSA (pourcentage d'augmentation par an) à 3 et 12 mois était un facteur prédictif indépendant de la survie sans récidive métastatique, L'étude rétrospective a montré que lorsque la pente du PSA était < à 5% la médiane de survie sans récidive biochimique était de 13 ans contre 3.5ans si elle était supérieure à 5 %. Les patients ayant un PSADT de moins de 8 mois avaient un taux de métastases de 54 contre 7% si le PSADT était supérieur [20].

Dans notre série l'âge est un facteur significatif dans la récidive biochimique ($p < 10^{-3}$). Plus jeune est le patient meilleur est le taux de survie l'âge avancé est un facteur prédictif des récidives biochimiques. De même la dose d'irradiation est fortement significative avec un p = 0.025, les patients traités à 76 Gy ont neuf fois plus de risque de faire une récidive biochimique que les patients traités à 70 Gy.. En analyse multifactorielle seul l'âge est retenu comme facteur prédictif (p = 0.005), donc plus l'âge augmente plus le risque augmente de 1.10 de faire une récidive biochimique. L'âge jeune est un signe de bon pronostic.

CONCLUSION :

Le dosage de la concentration de PSA doit être interprété en fonction de l'âge, du contexte et de l'environnement du patient. Il ne faut pas hésiter en cas de doute, à refaire un nouveau dosage de contrôle afin de confirmer ou d'infirmer une évolution biologique pouvant être lourde de conséquence.

L'analyse de la valeur de la concentration de PSA est actuellement renforcée par l'étude de la cinétique du PSA (PSADT et PSA vel) qui permet d'affiner l'interprétation d'une élévation brute du PSA car toute élévation n'est pas forcément suivie d'une sanction thérapique.

Le phénomène de rebond de PSA survient fréquemment après radiothérapie dans le traitement du cancer de prostate localisé, 39.32 %des patients de notre série ont eu une élévation transitoire du PSA en moyenne de 0.4 ng/ml suivie d'une décroissance spontanée de celui-ci. Ces résultats nous incitent à être vigilants sur les critères de rechutes biochimiques. De plus amples observations seront nécessaires pour déterminer la façon de différencier des rebonds des réelles rechutes biochimiques. Dans notre série 26.96 % des patients sont en rechute biochimique selon les critères de Phoenix. La survie est bonne73% à 15 mois, on note le maximum de rechutes à 6-7 mois (10 cas) et 9-11 mois (10 cas) après irradiation. L'Elévation rapide du taux de PSA avec une vélocité élevée (en ng /ml par an) ou un PSADT court serait plus en en faveur d'une récidive métastatique à distance alors qu'une élévation lente et retardée à plus d'un an du PSA prédirait plutôt une récidive locale [17].

Dans notre série l'âge est un facteur significatif dans la récidive biochimique. Plus jeune est le patient meilleur est le taux de survie l'âge avancé est un facteur prédictif des récidives biochimiques. Les patients traités à 76 Gy ont neuf fois plus de risque de faire une récidive biochimique que les patients traités à 70 Gy donc la dose d'irradiation à considérer dans les cas de récidive biochimique.

Les techniques de radiothérapie conformationnelle permettent d'irradier à dose curative la prostate avec une plus grande fiabilité tout en protégeant mieux les tissus sains environnant notamment le rectum et la préservation d'une qualité de vie ultérieure meilleure. Cette plus grande précision autorise une augmentation de la dose délivrée qui est susceptible d'améliorer le taux de contrôle local de 20 à 30 % dans les formes de pronostic intermédiaire ou défavorable. Les résultats des études en cours permettront de définir le niveau de dose maximale à ne pas dépasser [21].

Le dosage des marqueurs tumoraux n'a de sens que s'il contribue à améliorer la survie et la qualité de vie. Les recommandations les plus récentes des sociétés savantes accordent une place de plus en plus importante à l'utilisation des marqueurs tumoraux en particulier comme paramètre susceptible de modifier l'attitude thérapeutique [22].

© GSJ

Conflits d'intérêt : Les auteurs ne déclarent aucuns conflits d'intérêt

Références bibliographiques

[1] Cancer de prostate, une inquiétude des spécialistes. INSP 2016
[2] BERGER N. Epidémiologie du cancer de la prostate .Bulletin Division Française AIP
[3] registre du cancer de Sétif 2014
[4] S. FERLICOT, E. COMPERAT, G. FROMONT-HANKARD, X.LEROY.Histoseminaire carrefour pathologie 2016« CANCER DE PROSTATE : NOUVEAUTES OMS 2016 » 7 novembre 2016.
[5] A.Toledano, R.Chiche, H.Laurallem, A.Kanoui, S.Beley, F.Thibault, P.Sibe. Vol 18 n°9 pages 557-561 progrès en urologie 2008.
Elévation du PSA après irradiation prostatique : rebond ou récidive biologique.
[6] C.Carrier, P.Pommier. Vol 11 n°6-7 pages 370 – 372 cancer – radiothérapie 2007.
Indications et résultats de la radiothérapie de rattrapage dans les cancers de la prostate.
[7] N.Salem. Vol 6 n°3 pages 159-167 Cancer et Radiothérapie.
Surveillance clinique et biologique après radiothérapie pour cancer de la prostate localisé.
[8] Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:1019-1034.
[9] A. Oliver. Radiologies Bradois –adulte. Radio-Anatomie de la prostate.
[10] W.Cavanagh, JC.Blasko, PD.Grimm, JE.Sylverster. semin Urol Oncol 2000, 18: 160-5.
Transient elevation of serum PSA following (125)I/ (103)Pd brachytherapy for localized prostate cancer.
[11] C.Patel, MA.Elshaikh, K.Angermeier et al.urology 2004, 63 : 110-3.
PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine 125 prostate implant.

[12] GS.Merrick, WM.Butler, KD.Wallner, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002,54 : 450-6.
PSA spikes after permanent brachytherapy.
[13] AL.Hanlon, WH.Pinover, EM.Horwitz, GE.Hanks. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001, 50 : 845-9. Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-CRT.
[14] M.Bolla, H.Van Pappel, L.Collette. Vol 11 n°6-7 pages 363-369 Cancer-Radiothérapie 2007
Résultats préliminaires de l'essai EORTC 22911 : prostatectomie radicale suivie ou non de radiothérapie post-opératoire dans les cancers de la prostate à haut risque de récidive.
[15] Manuel de Prise en Charge. Du Cancer de la Prostate. FEVRIER 2016.
[16] F.Desgrand.Champ, P.Teillac. immuno-analyse/biologie spécialisée vol 18 issue 4, 1993 pages 234-239. Que peut attendre le clinicien aujourd'hui du dosage du PSA ?
[17] A.Benchikh El Fegoun, A.Villers, J-L.Moreau, P.Richaud, X.Rebillard, P.Benzedoc. Vol 18 n°3 pages 137-144 progrès en urologie 2008.
PSA et suivi après traitement du cancer de la prostate.
[18] P.Richaud, N.Salem, R.Gaston, L.Mauriac, B.Chacon, E.Boussiére. Vol 2 – n°1 pages 27-33 1998 Cancer/ Radiothérapie.
Evaluation clinique et biologique de la réponse à l'hormonothérapie néo adjuvante avant radiothérapie dans le cancer de la prostate non métastatique.
[19] A.Paul, M.Fourmanier, C.Cordonnier, J.Petit, J.Petit, F.Saint. Vol 18 n°5 pages 299-303 progrès en urologie 2008.
« BIG PSA » et prostatectomie totale : suivie spécifique et globale à 10 ans.
[20]D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, et al. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. Jama 2005;294:440-447.
[21] B.Chauvet, R.Oozer, P.Bey D.Pontvert, M.Bolli. Vol 3 – n° 5 page393-406
Radiothérapie conformationnelle des cancers de la prostate.
[22] M-F.Pichon, N.Eche, J-P.Basuyau, J-M.Riedinger. immuno-analyse/biologie spécialisée vol 21 issue 1 feb 2007 p 34-40.
Surveillance biologique en cancérologie : problèmes rencontrés avec les dosages des marqueurs tumoraux.