

## Surveillance biologique du PSA, des marqueurs neuro-endocrines et de la testostérone chez des patients porteurs de cancer localisé de la prostate traités par radiothérapie

A.M. Hersant<sup>1</sup>, H. Galinat<sup>1</sup>, C. Breton-Callu<sup>2</sup>, N. Mortazavi<sup>1</sup>, J.L. Floiras<sup>2</sup>, M.F. Pichon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire d'Oncobiologie, <sup>2</sup>Service de Radiothérapie, Centre René-Huguenin de Lutte Contre Le Cancer, Saint-Cloud, France

### RÉSUMÉ

Cent quatre cancers localisés de la prostate, traités soit par curiethérapie (CT, n=57) soit par radiothérapie externe conformationnelle (RTE, n=47) ont eu un suivi biologique régulier avant, pendant et après la radiothérapie, avec des dosages de PSA total (tPSA) et libre (fPSA), de chromogranine A (CgA), d'énolase neurone-spécifique (NSE) et de testostérone. Pendant une durée médiane de 5,3 ans, 5 récurrences biologiques, 10 récurrences locales et 5 métastases ont été observées. Des corrélations significatives ( $P < 0,0001$ ) ont été trouvées entre les concentrations de tPSA et de fPSA dans l'ensemble des sérums (n=740) et pour les concentrations au nadir, ainsi que pour les temps mis à les atteindre (n=104). En l'absence de traitement hormonal néoadjuvant (n=75), la demi-vie du tPSA était de 97 jours (étendue 8-360 jours) pour le groupe CT et de 113 jours (étendue 29-358 jours) pour le groupe RTE (différence non significative). L'hormonothérapie néoadjuvante raccourcit la demi-vie du tPSA, diminue ses concentrations au nadir ainsi que le temps mis pour l'atteindre. Les concentrations de CgA sérique ont été trouvées significativement plus élevées dans les tumeurs Gleason 6 et au-delà que dans le groupe opposé ( $P=0,012$ ). Aucun des paramètres biologiques étudiés n'a montré de valeur pronostique vis-à-vis de récurrences, excepté le tPSA avant radiothérapie en 2 groupes ( $< \text{ou} \geq 10 \text{ ng/ml}$ ,  $P=0,001$ ).

**Mots-Clés:** PSA; Chromogranine A; NSE; Cancer de la prostate; Radiothérapie

### RIASSUNTO

**Monitoraggio di PSA totale e libero, marcatori neuroendocrini e testostosterone in pazienti con tumore localizzato della prostata trattati con brachiterapia o radioterapia esterna conformazionale.** Sono stati esaminati 104 pazienti con tumore localizzato della prostata trattati con due diverse modalità di radioterapia: la brachiterapia con impianto di granuli di <sup>125</sup>I radioattivo (CT, n = 57) o la radioterapia esterna conformazionale con modulazione di intensità (RTE, n = 47). Tutti i pazienti sono stati seguiti regolarmente prima, durante e dopo la rispettiva terapia con dosaggi seriali di PSA totale (tPSA), PSA libero (fPSA), cromogranina A (CgA), enolase neurone specifica (NSE) e testostosterone. Durante il follow-up (durata mediana di 5,3 anni) si sono registrati: 5 casi di recidiva biochimica (evidenziata esclusivamente da un aumento dei marcatori), 10 casi di recidiva locale e 5 casi di metastasi a distanza. Considerando l'insieme dei campioni ottenuti si sono evidenziate correlazioni significative ( $p < 0,0001$ ) tra le concentrazioni di tPSA e fPSA (n = 740), le concentrazioni al nadir di tPSA e fPSA ed il punto di nadir (n = 104). Nei pazienti senza terapia ormonale neoadiuvante (n = 75) l'emivita del tPSA è risultata di 97 giorni (intervallo: 8-360 giorni) per i pazienti trattati con CT e di 113 giorni (intervallo: 29- 358 giorni) per i pazienti trattati con RTE (differenza ns). Il trattamento neoadiuvante ha determinato una riduzione dell'emivita del tPSA e delle sue concentrazioni al punto di nadir, per altro raggiunto in un tempo più breve. I livelli di CgA serica sono risultati significativamente più elevati nelle neoplasie con indice di Gleason  $\geq 6$  rispetto al gruppo con indice  $< 6$  ( $p = 0,012$ ). Nessuno dei parametri biologici studiati ha mostrato valori prognostici nei confronti della comparsa di recidive, escluso il valore di tPSA prima del trattamento considerando i due gruppi con tPSA inferiore o  $\geq 10 \text{ ng/mL}$  ( $p = 0,001$ ).

**Parole chiave:** PSA totale; PSA libero; Cromogranina A; NSE; Tumore della prostata; Radioterapia

### ABSTRACT

**Monitoring of total and free prostate-specific antigen, neuro-endocrine markers and testosterone in patients with localised prostate cancer treated by brachytherapy or conformal radiotherapy.** Localised prostate cancer patients treated by brachytherapy (CT, n=57) or conformal external beam radiotherapy (RTE, n=47) were followed before, during and after radiotherapy, with serial assays of total PSA (tPSA), free PSA (fPSA), chromogranin A (CgA), neuron-specific enolase (NSE) and testosterone. During follow-up (median 5.3 years), 5 biological failures, 10 local recurrences and 5 metastases were recorded. Overall, tPSA and fPSA concentrations were correlated (n=740), together with nadir tPSA and fPSA concentrations and times to nadir (n=104), all with  $P < 0.0001$ . In patients without neoadjuvant hormone therapy (n=75), tPSA half life was 97 days (range 8-360 days) for CT patients and 113 days (range 29-358 days) for RTE patients (non significant difference).

Riprodotta da Immunoanal Biol Spéc 2008;23:379-385 con l'autorizzazione del coordinatore di CORATA, Prof. B. Poggi

*Neoadjuvant treatment resulted in a shortened tPSA half-life and a lower tPSA nadir reached in a shorter time. Serum CgA was more elevated in Gleason  $\geq 6$  tumours than in the opposite group ( $P=0.012$ ). None of the biological parameters have shown a prognostic value for recurrences, with the exception of baseline tPSA dichotomised in 2 groups with 10 ng/ml as cut-off ( $P=0.001$ ).*

**Key words:** Total and free PSA; Chromogranin A; NSE; Prostate cancer; Radiotherapy

## INTRODUCTION

Une partie des cancers de la prostate devenus métastatiques et résistants aux traitements hormonaux montre une élévation importante de la chromogranine A (CgA) sérique, un marqueur de tumeurs à différenciation neuro-endocrine<sup>3-5</sup>. Les études cliniques ont montré qu'une concentration sérique élevée de CgA ou d'énolase neurone-spécifique (NSE) s'accompagne d'une survie des patients plus courte<sup>5,6</sup>. Cette différenciation neuro-endocrine d'une partie des cellules prostatiques existe déjà sur les coupes histologiques de certains cancers au moment de leur diagnostic<sup>1</sup>. Ces cellules neuro-endocrines sont dépourvues de récepteurs des androgènes, récepteurs indispensables à l'expression du gène du PSA, et sont résistantes aux traitements anti-androgéniques. Ainsi, la mise en évidence de marqueurs neuro-endocrines élevés en présence de PSA total normal, au cours du traitement initial ou de la surveillance des cancers localisés de la prostate, devrait permettre en théorie de détecter précocement des formes cliniques de mauvais pronostic<sup>9</sup>. Pour explorer cette hypothèse nous avons défini un protocole clinique prospectif étudiant des cancers de la prostate localisés, traités par deux modalités de radiothérapie: curiethérapie par implants de grains d'iode 125 radioactif (CT) ou radiothérapie externe conformationnelle avec modulation d'intensité (RTE). Dans ce protocole nous avons également inclus l'étude de la cinétique de décroissance exponentielle du PSA total et libre, plus lente et plus complexe qu'après chirurgie radicale, car incomplètement décrite au cours de ces traitements récents.

## PATIENTS ET MÉTHODES

### Patients

Cent quatre patients, 57 patients traités par CT et 47 patients traités par RTE, ont été inclus entre avril 2000 et mars 2004 dans le protocole. Ces patients ont été suivis jusqu'au 30 avril 2008. Des prélèvements de sang réguliers ont été programmés avant la radiothérapie, et à 30, 90, 180 et 270 jours après le début de celle-ci. La surveillance biologique a été poursuivie à 12, 18 et 24 mois après le traitement. L'évaluation pré-thérapeutique comprenait un examen clinique, une exploration endo-rectale par imagerie par résonance magnétique afin de détecter un envahissement des vésicules séminales ou une effraction capsulaire. Les patients avec des tumeurs de stade T1 ou T2, un score histopathologique de Gleason  $\leq 6$  et un PSA total (tPSA)  $\leq 10$  ng/ml ont été sélectionnés pour la curiethérapie. Les patients de stade T1 ou T2 avec un score de Gleason  $\leq 7$  et un tPSA initial compris entre 10 et

20 ng/ml ont été traités par RTE.

A l'exception des récurrences biologiques, l'existence d'une récurrence n'a été admise que sur la base de preuves cliniques, de biopsies ou d'imagerie. Pour éliminer les causes d'élévation de la CgA d'origine extra prostatique, la prise de traitements inhibiteurs de la pompe à protons, la présence de tumeurs neuro-endocrines, une insuffisance rénale ou une hypertension artérielle non contrôlée, ont été systématiquement recherchées dans les dossiers cliniques.

### Méthodes

Le PSA total et libre (fPSA) et la NSE ont été mesurés dans les échantillons de sérum par la technique Kryptor (Brahms Diagnostica GmbH, Hennigsdorf, RFA). La limite de détection était de 0,04 ng/ml pour le tPSA, de 0,02 ng/ml pour le fPSA, et de 0,8 ng/ml pour la NSE. La testostérone a été mesurée par une technique RIA et la chromogranine A par une technique IRMA (Testo-CT2 et CGA-RIA CT respectivement, Cis Bio International, Gif sur Yvette, France). La limite de détection était de 0,01 nmol/l pour la testostérone et de 1,5 ng/ml pour la CgA. L'ensemble des dosages a été effectué en double, avec des échantillons de contrôle de qualité à deux niveaux. Tous les résultats montrant une variation de plus de 10% entre doubles ont été re-dosés. Les valeurs-seuil utilisées ont été celles fournies par les fabricants:  $< 4,0$  ng/ml pour le tPSA,  $< 12,5$  ng/ml pour la NSE, 8 - 35 nmol/l pour la testostérone et  $< 100$  ng/ml pour la CgA.

### Cinétique du PSA

Les concentrations basales des différentes variables biologiques ont été mesurées avant le début des traitements, avec un intervalle moyen de  $-49 \pm -46$  jours avant celui-ci. Sept patients ayant eu un prélèvement basal plus de 95 jours avant le début du traitement ont été exclus des analyses. Le nadir des concentrations, c'est-à-dire la plus faible concentration atteinte pendant ou après la fin du traitement, ainsi que le temps nécessaire pour atteindre ce nadir ont également été étudiés. Les demi-vies apparentes ( $T_{1/2}$ ) du tPSA et du fPSA ont été calculées avec un modèle de décroissance exponentiel mono-compartmental et une droite de régression ( $T_{1/2} = \text{Ln } 2/s$ , où  $s$  est la pente de la droite de régression et  $\text{Ln}$  le logarithme népérien). Trois conditions ont été mises pour obtenir des valeurs non biaisées des demi-vies: une valeur basale du tPSA  $\geq 0,55$  ng/ml, un minimum de trois points successifs alignés parmi les six premiers prélèvements effectués avant et au cours de la radiothérapie, et un coefficient de régression  $r \geq 0,90$  avec une probabilité  $P \leq 0,05$ .

Les récurrences biologiques ont été définies selon les critères de l'ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology)<sup>2</sup>, c'est-à-dire trois élévations successives du tPSA après le nadir post-radiothérapie.

### Méthodes statistiques

Les résultats ont été analysés à l'aide des logiciels Statview v.5.0 (Cary, NC, USA) et MedCalc v.9.3 (Mariakerke, Belgique). Les variables biologiques n'étant pas distribuées selon une loi de Gauss, des tests non paramétriques ont été utilisés et les distributions sont décrites par les médianes et l'étendue. Les données de survie ont été étudiées par la méthode de Kaplan-Meier. Pour tous les tests, une probabilité  $\leq 0,05$  a été retenue comme limite de signification.

## RÉSULTATS

### Patients

Les données cliniques de la série sont résumées dans le tableau 1. L'âge moyen des patients était de  $64,9 \pm 6,7$  ans, avec des valeurs extrêmes entre 48,0 et 77,0 ans. Les patients traités par CT (n=57,  $63,5 \pm 6,6$  ans) étaient significativement plus jeunes que ceux traités par RTE (n=47,  $66,7 \pm 6,5$  ans) (P = 0,015). Le groupe CT ne comprenait que des stades T1c, T2a et T2b, tandis que dans le groupe RTE les stades s'étendaient entre T1a et T3b (P = 0,014). Les scores histopathologiques de Gleason étaient également différemment répartis selon les groupes de traitement: de 2 à 7 dans le groupe CT, avec une majorité de Gleason 3, et de 5 à 8 dans le groupe RTE avec une majorité de Gleason 7 (P < 0,0001). Un traitement néoadjuvant hormono-suppressif a été donné à 13/104 (12,5%) patients traités par CT et 16/104 (15,4%) patients traités par RTE. Quatorze (13,5%) de ces derniers ont également reçu un traitement hormonal adjuvant, pour une durée moyenne de  $8,8 \pm 3,8$  mois (étendue 3 -18 mois).

Pendant la période d'observation (médiane 5,3 ans, étendue 0,5 - 7,1 ans) 5 récurrences biologiques, 10 récurrences locales et 6 métastases dont 5 dues au cancer de la prostate ont été observées. Par ailleurs, 3 tumeurs bénignes (1 tumeur neuro-endocrine, 1 tumeur bénigne de la vessie et 1 tumeur carcinoïde) ont été diagnostiquées. Six cas de cancers non prostatiques (2 cancers du colon, 1 mélanome, 1 tumeur de la vessie, 1 leucémie et 1 lymphome à cellules B) ont été observés pendant la surveillance des patients. Tous les patients, hormis un seul cas, avaient un second cancer associé à un cancer prostatique non évolutif. Trois patients sont décédés, dont deux de leur second cancer et un de mort subite inexplicable.

Pour l'analyse des marqueurs neuro-endocrines, six patients traités par inhibiteurs de la pompe à protons et un patient porteur d'une tumeur neuro-endocrine ont été exclus des tests statistiques.

### Relations statistiques dans l'ensemble des variables biologiques

Au cours des traitements et de la surveillance ultérieure, une moyenne de  $8,6 \pm 2,1$  prélèvements sanguins par patient a été obtenue. Des corrélations significatives ont été observées entre les concentrations de tPSA et de fPSA (n=740, Spearman rho = 0,87, P < 0,0001), entre les nadirs de tPSA et de fPSA (n=104, rho = 0,73, P < 0,0001) et entre les temps mis pour atteindre ces nadirs (n=104, rho = 0,72, P < 0,0001). Une corrélation inverse mais faible (rho = 0,09) a été observée entre les concentrations de tPSA et de CgA (n=762, P < 0,011), tandis qu'aucune relation significative n'a été trouvée entre les concentrations de NSE et de tPSA.

### Relations entre les variables biologiques avant traitement et les éléments du bilan initial

Les résultats sont résumés dans le tableau 2. Compte tenu des conditions définies, les demi-vies du tPSA n'ont

**Table 1**  
Caractéristiques tumorales des patients (n=104).

	categories	Curi thérapie (n=57)	RTE (n=47)	P ( $\chi^2$ test)
Stade T	T1b	0 (0,0%)	1 (2,1%)	0,014
	T1c	32 (56,1%)	16 (34,1%)	
	T2a	24 (42,1%)	21 (44,7%)	
	T2b	1 (1,8%)	7 (14,9%)	
	T3a	0 (0,0%)	1 (2,1%)	
	T3b	0 (0,0%)	1 (2,1%)	
	Score de Gleason	2	1 (1,8%)	
3		1 (1,8%)	0 (0,0%)	
4		5 (8,9%)	0 (0,0%)	
5		17 (30,4%)	2 (4,4%)	
6		29 (51,8%)	19 (41,3%)	
7		3 (5,3%)	22 (47,8%)	
8		0 (0,0%)	3 (6,5%)	
unknown		2		

RTE= radiothérapie externe conformationnelle avec modulation d'intensité.

pu être validées que pour 69 (66,3%) patients. Aucune courbe de décroissance du fPSA sous traitement n'a pu être validée en raison de concentrations pré-thérapeutiques trop faibles.

Aucune relation statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le tPSA basal et les stades T ou les scores de Gleason. Les autres variables: demi-vie du tPSA, nadir du tPSA ou concentration du fPSA avant traitement n'ont pas non plus montré de relations statistiques avec les données du bilan initial.

### Influence du type de radiothérapie sur la cinétique du PSA total et libre

Les cinétiques du tPSA et du fPSA ont été étudiées dans un sous-groupe de patients n'ayant reçu aucun traitement hormonal néoadjuvant ou adjuvant (n=75, Table 3). Les médianes des concentrations pré-thérapeutiques du tPSA et du fPSA n'ont pas montré de différences significatives selon le type de radiothérapie. De même, aucune différence significative pour la demi-vie du tPSA n'a été mise en évidence selon le type de radiothérapie. Par contre, les concentrations de tPSA et de fPSA au nadir différaient significativement, le groupe de patients traité par RTE ayant des concentrations plus élevées de tPSA et de fPSA au nadir (P = 0,008 et P < 0,0001, respectivement, Table 3). Le temps mis pour atteindre le nadir des concentrations de tPSA est également différent selon le type de radiothérapie (P = 0,015); la différence est à la limite de la signification pour le fPSA.

### Influence des traitements hormonaux sur la cinétique du tPSA et du fPSA

Vingt-neuf patients ont reçu une hormonothérapie néoadjuvante, dont 13 dans le groupe CT et 16 dans le groupe RTE. Quatorze patients du groupe RTE ont reçu également une hormonothérapie adjuvante. Le test de Kruskal-Wallis a montré que les concentrations médianes de tPSA avant radiothérapie étaient significativement plus basses chez les patients qui avaient reçu un traitement néoadjuvant (6,86 ng/ml, étendue 1,31 - 18,90 ng/ml en l'absence de traitement contre 4,54 ng/ml, étendue 0,12 - 34,18 ng/ml chez les patients traités) (P = 0,018). Les cinétiques du tPSA et du fPSA durant le traitement et au cours de la surveillance ultérieure ont également été significativement influencées par l'existence ou non d'une hormonothérapie néoadjuvante: les patients traités ont montré une demi-vie du tPSA plus courte, une concentration plus faible de tPSA au nadir ainsi qu'un temps plus court pour atteindre ce nadir (Table 4).

Les patients ayant reçu un traitement hormonal adjuvant, tous du groupe RTE, avaient eu d'abord un traitement néoadjuvant. Nous avons donc étudié l'influence du traitement hormonal adjuvant au sein du groupe de 29 patients ayant reçu un traitement néoadjuvant dont 15 n'ont pas reçu ultérieurement d'hormonothérapie adjuvante et 14 en ont reçu. Aucune différence significative dans les paramètres cinétiques du tPSA ou du fPSA n'a pu être mise en évidence en fonction de l'addition ou non d'une hormonothérapie adjuvante.

**Table 2**

Distributions (médianes et étendues) des variables biologiques durant le traitement et la surveillance des patients.

	n	Curiethérapie (n=57)	n	RTE (n=47)
tPSA (ng/ml) avant traitement	57	6,86 (1,20-18,90)	47	6,00 (0,12-34,18)
Demi-vie du tPSA (jours)	36	89 (8-360)	33	91 (2-440)
Nadir du tPSA (ng/ml)	57	0,22 (0,04-2,85)	47	0,48 (0,04-1,56)
Temps jusqu'au nadir du tPSA (jours)	57	835 (82-1688)	47	558 (36-1407)
fPSA (ng/ml) avant traitement	57	0,81 (0,20-11,04)	47	0,74 (0,03-4,00)
Nadir du fPSA (ng/ml)	57	0,02 (0,02-0,18)	47	0,05 (0,02-0,40)
Temps jusqu'au nadir du fPSA (jours)	57	743 (100-1363)	47	570 (43-1266)
NSE (ng/ml) avant traitement	56	9,0 (5,2-17,5)	42	9,2 (6,2-44,2)
CgA (ng/ml) avant traitement	56	54,0 (25,0-284,0)	43	68,0 (21,0-1180,0)
Testosterone avant traitement (nmol/l)	55	14,80 (1,40-37,80)	42	14,35 (0,02-33,10)

RTE= radiothérapie externe conformationnelle avec modulation d'intensité

**Table 3**

Cinétiques du tPSA et du fPSA selon le type de radiothérapie (patients sans hormonothérapie, n=75).

variables	n	Curiethérapie médiane (étendue)	n	RTE médiane (étendue)	P
tPSA avant traitement (ng/ml)	44	6,46 (2,10-18,90)	31	7,43 (1,31-14,29)	NS
Demi-vie du tPSA (jours)	31	97 (8-360)	23	113 (29-358)	NS
Nadir du tPSA (ng/ml)	44	0,27 (0,04-2,85)	31	0,69 (0,04-1,56)	0,008
Temps jusqu'au nadir du tPSA (jours)	44	841 (116-1582)	31	672 (282-1407)	0,015
fPSA avant traitement (ng/ml)	44	0,82 (0,21-11,04)	31	0,93 (0,28-2,78)	NS
Nadir du fPSA (ng/ml)	44	0,02 (0,02-0,18)	31	0,07 (0,02-0,27)	< 0,0001
Temps jusqu'au nadir du fPSA (jours)	44	776 (116-1363)	31	595 (282-1266)	0,058

RTE= radiothérapie externe conformationnelle avec modulation d'intensité, NS = différence non significative.

**Table 4**  
Influence du traitement hormonal néoadjuvant sur la cinétique du tPSA et du fPSA.

variables	n	Sans hormonothérapie médiane (étendue)	n	Avec hormonothérapie médiane (étendue)	P
tPSA (ng/ml) avant traitement	75	6,86 (1,31-18,90)	29	4,54 (0,12-34,18)	0,018
Demi-vie du tPSA (jours)	54	106 (8-360)	15	37 (2-440)	0,002
Nadir du tPSA (ng/ml)	75	0,38 (0,04-2,85)	29	0,10 (0,04-1,55)	0,001
Temps jusqu'au nadir du tPSA (jours)	75	798 (116-1582)	29	268 (36-1688)	< 0,0001
fPSA (ng/ml) avant traitement	75	0,84 (0,21-11,04)	29	0,55 (0,03-4,00)	0,017
Nadir du fPSA (ng/ml)	75	0,03 (0,02-0,27)	29	0,020 (0,02-0,40)	NS
Temps jusqu'au nadir du fPSA (jours)	75	710 (116-1363)	29	433 (43-1338)	0,002

NS = différence non significative.

### Expression de la chromogranine A et de la NSE au cours de la radiothérapie et de la surveillance ultérieure

Avant la radiothérapie, la CgA sérique était  $\leq 100$  ng/ml (valeur-seuil) chez 80/93 (86,0%) des patients. Les distributions des concentrations de CgA avant traitement n'ont pas montré de relations significatives avec l'âge des patients et le stade T. Par contre, une concentration médiane de CgA plus élevée a été observée dans les tumeurs ayant un score de Gleason  $\geq 6$ . Pour les scores de Gleason  $< 6$ , la médiane de CgA était de 55 ng/ml (étendue 25 - 284 ng/ml) contre 71 ng/ml (étendue 21 - 1180 ng/ml) pour les scores  $\geq 6$  ( $P = 0,012$ , Fig 1). En cours de traitement et de surveillance, la fréquence d'élévation de la CgA dans l'ensemble des prélèvements sériés de chaque patient ( $n=98$ ), variait entre 0 et 100% avec une moyenne de  $12,3 \pm 26,7\%$ . Aucune relation statistique n'a été mise en évidence entre les variations de la CgA et l'existence ou non de traitements hormonaux.

La NSE était en concentration normale dans 88/97 (90,7%) des sérums avant radiothérapie. Les concentrations basales de NSE n'ont pas montré de relations statistiques avec les stades T ou les scores de Gleason. Sous traitement et durant la surveillance, la moyenne par patient des sérums avec NSE anormale était de  $9,35 \pm 17,0\%$ .

Pour chaque patient, une corrélation significative a été trouvée entre les pourcentages de sérums ayant une CgA élevée et ceux ayant une NSE élevée ( $n=97$ , Spearman  $\rho = 0,27$ ,  $P = 0,009$ ).

### Testostérone

Une diminution de la concentration de testostérone pendant la radiothérapie a été souvent observée et la significativité des différences avant et après traitement a été testée. Pour les patients traités par CT, nous avons retenu un délai d'action de un an après l'implantation des grains d'iode radioactif pour situer le prélèvement post-thérapeutique. Chez ces patients, l'intervalle moyen depuis la curi-thérapie était de 383 jours. Pour les patients traités par RTE, l'intervalle moyen avant/après traitement était de 71 jours. Pour les deux types de radiothérapie, les différences observées, de  $-0,70$  nmol/l (étendue  $-10,8$  à  $17,0$  nmol/l) pour la CT ( $n=55$ ) et de  $-0,30$  nmol/l (étendue  $-19,8$  à  $19,6$  nmol/l) pour la RTE ( $n=47$ ) ne sont pas significatives.

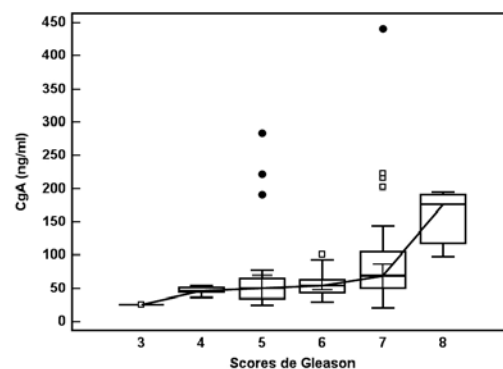
### Valeur pronostique des variables biologiques vis-à-vis des récidives et de la survie

L'absence de décès par cancer de la prostate dans notre série, due à une médiane d'observation trop faible compte tenu du bon pronostic des groupes, n'a pas permis de tester l'influence des différentes variables biologiques vis-à-vis de la survie globale.

En ce qui concerne les récidives locales, l'analyse univariée selon Kaplan-Meier et le Log-rank test montrent que les patients ayant un tPSA pré-thérapeutique  $\leq 10$  ng/ml ( $n=84$ ) avaient un risque de récidive locale moins important que ceux ayant un tPSA initial élevé ( $n=20$ ,  $P = 0,001$ ). Avec une répartition des sous groupes de patients basée sur les médianes des distributions des autres variables biologiques, les analyses de Kaplan-Meier n'ont pas montré de différences significatives en terme de risques de récidives, y compris en ce qui concerne la demi-vie du tPSA.

### DISCUSSION

Ce travail montre qu'il existe une corrélation entre le PSA total et le PSA libre sériques pendant et après le traitement initial des cancers de la prostate, ce qui, à notre connaissance, n'a pas été décrit antérieurement. Cependant, du fait de sa faible concentration sérique, la mesure du PSA libre et le calcul de sa cinétique ne présentent pas d'intérêt particulier pour la surveillance biologique des cancers de la prostate.



**Figure 1**  
Box plot (médianes et intervalle de confiance à 95 %) des concentrations de CgA avant radiothérapie selon les scores histopathologiques de Gleason ( $n=91$ ).

Les marqueurs neuro-endocrines, une fois les cas d'élévation non liés au cancer de la prostate écartés des tests, ont été peu fréquemment retrouvés en concentration anormale, et de plus, sans lien évident avec le stade tumoral ou l'évolution clinique, contrairement à ce qui a été observé dans les cancers de prostate métastatiques<sup>5</sup>. L'expression de ces marqueurs ayant été montrée dans les tumeurs primitives de la prostate par les techniques immunohistochimiques<sup>4</sup>, il existe probablement un effet de seuil qui ne permet pas d'en retrouver l'expression dans le sérum des patients en début de traitement, surtout s'ils sont de bon pronostic. Pour la CgA, nos résultats (14% de concentration initiales élevées) sont très proches des 16% rapportés par Lilleby sur une série de patients de stades T1 à T4<sup>7</sup>. Par contre, notre série a montré moins de NSE élevées (9% versus 20,5% pour Lilleby), la NSE avant traitement (et non la CgA) ayant une valeur pronostique pour ce dernier, probablement grâce à l'inclusion dans sa série de patients en stade T4. Au total, bien que n'ayant pas d'effet significatif sur la survie à 5 ans dans notre série de patients en raison de leur pronostic relativement bon, le fait que la concentration de la CgA sérique basale soit liée au score histologique de Gleason justifierait une réévaluation de ce marqueur dans une population de cancers de prostate à haut risque de récurrence.

Aucune relation entre la cinétique de décroissance du PSA total et le risque de récurrence n'a pu être mise en évidence dans notre série. Dans la littérature, une très grande variabilité de la demi-vie du PSA total (entre 11 et 275 jours) a été signalée, celle-ci dépendant à la fois des cellules tumorales résiduelles et des cellules sécrétant du PSA en dehors de la zone d'irradiation<sup>10</sup>. Zagars<sup>11</sup> et Ritter<sup>8</sup> ont par ailleurs rapporté une absence de relation entre la demi-vie du PSA total et le PSA pré-thérapeutique, le stade ou le grade tumoral. Cette absence de relation avec les éléments du bilan initial peut expliquer l'absence de valeur pronostique de la demi-vie du PSA total dans l'étude de Ritter<sup>8</sup> et dans la notre.

Ce travail montre par ailleurs que l'hormonothérapie néoadjuvante influence fortement la cinétique du PSA total, les patients ayant reçu ce traitement montrant une demi-vie plus courte, un nadir plus bas et un temps pour l'atteindre plus court. Par contre, il ne semble pas y avoir de modification significative de l'expression du PSA sous traitement hormonal adjuvant, les effets semblant avoir été acquis dès le traitement néoadjuvant. Ces résultats mériteraient d'être précisés sur de plus grandes séries, pour prévoir l'impact positif des traitements néoadjuvants sur l'évolution des tumeurs de la prostate.

Concernant la différence de concentration en PSA total au nadir et de délai pour l'atteindre selon les protocoles radiothérapeutiques, il est connu que la radiothérapie externe agit plus rapidement que la curiethérapie sur les cellules tumorales. D'autre part, les patients traités par curiethérapie montrent plus souvent des phénomènes de rebond du PSA (non liés à une récurrence) que ceux traités par RTE, ce qui rallongerait le temps nécessaire pour atteindre le nadir.

Au total, contrairement à d'autres marqueurs tumoraux circulants dans d'autres types de cancers, la cinétique du PSA total n'apporte pas d'information pronostique évidente au moment du traitement initial des patients. L'élévation de la CgA sérique semble rare dans les can-

cers de la prostate débutants, alors que sa fréquence est élevée dans ces cancers en fin d'évolution. Le rythme d'élévation de la CgA en cas de récurrence reste à décrire sur des séries longitudinales.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le GEFLUC (Groupement des Entreprises Françaises dans la Lutte Contre le Cancer) de Paris-Ile-de-France pour leur contribution financière à ce travail.

## RÉFÉRENCES

1. **Abrahamsson PA.** Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate. *Endocr Relat Cancer* 1999;6;503-19
2. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel: consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Intl J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37;1035-41
3. **Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, et al.** Potential clinical value of circulating chromogranin A in patients with prostate carcinoma. *Ann Oncol* 2001;12,suppl 2;S153-7
4. **Di Sant'Agnese PA, De Mesy Jensen KL.** Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Human Pathol* 1987;18;849-56
5. **Ferrero-Pous M, Hersant AM, Pecking A, et al.** Serum chromogranin-A in advanced prostate cancer. *Br J Urol* 2001;88;790-6
6. **Kamiya N, Akakura K, Suzuki H, et al.** Pretreatment serum level of neuron specific enolase (NSE) as a prognostic factor in metastatic prostate cancer patients treated with endocrine therapy. *Eur Urol* 2003;44;309-314
7. **Lilleby W, Paus E, Skovlund E, et al.** Prognostic value of neuroendocrine serum markers and PSA in irradiated patients with pN0 localized prostate cancer. *Prostate* 2001;46;126-33
8. **Ritter MA, Messing EM, Shanahan TG, et al.** Prostate-specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992;10;1208-17
9. **Tricoli JV, Schoenfeldt M, Conley BA.** Detection of prostate cancer and predicting progression: current and future diagnostic markers. *Clin Cancer Res* 2004;10;3943-53
10. **Vijayakumar S, Quadri SF, Karrison TG, et al.** Localised prostate cancer: use of serial prostate-specific antigen measurements during radiation therapy. *Radiology* 1992;184;271-4
11. **Zagars GK, Pollack A, Von Eschenbach AC.** Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997;79;1370-80

*Per corrispondenza:*

Dott. A.M. Hersant  
Laboratoire d'Oncobiologie  
Centre René-Huguenin de Lutte Contre Le Cancer  
92210 Saint-Cloud, France