

Hegel Vol. 1 N° 1 – 2011
DOI 10.4267/2042/38779

UROLOGIE

Place du PSA et des marqueurs prostatiques dans le dépistage et le diagnostic du cancer de la prostate

The role of PSA and prostate markers in screening and diagnosing prostate cancer

Philippe Mangin

Hôpital de la Cavale Blanche, CHU de Brest, Boulevard Tanguy Prigent, F-29609 Brest cedex 02
p.mangin@cerepp.org

Résumé

L'antigène prostatique spécifique est un marqueur du tissu prostatique et non du cancer. Néanmoins, son taux sanguin est corrélé à l'existence d'un cancer, ce qui en fait un marqueur de présomption indispensable dans le dépistage et le diagnostic précoce du cancer de la prostate. En cas de doute, son interprétation peut être affinée par la mesure de sa vélocité, de sa densité et du rapport fraction libre/totale. Il est l'élément principal de décision d'une biopsie prostatique. Par ailleurs, son taux est corrélé à l'agressivité du cancer et à son extension, ce qui fait de lui un outil précieux de pronostic et de choix thérapeutique.

Mots-clés

Cancer de la prostate ; Antigène Prostatique Spécifique ; Dépistage ; Diagnostic précoce

Abstract

PSA is a marker of the prostate tissue and not of the cancer. Nevertheless, there is a clear correlation between the serum PSA level and the existence of a cancer, which means that it is an indispensable marker indicating the risk of prostate cancer during screening and early diagnosis. When a doubt exists, the interpretation of the results can be improved by measuring velocity, density and free/total PSA. It is the major decision-making element in favour of a biopsy. Moreover, there is a clear correlation between the PSA level and the aggressiveness of the cancer and its spread. Therefore this is an indispensable tool to determine the prognosis of the cancer and the best therapy.

Keywords

Prostate cancer; Prostate specific antigen; Screening; Early diagnosis

L'Antigène Prostatique Spécifique (PSA) est une glycoprotéine produite par les cellules épithéliales qui bordent les acini et les canaux de la glande prostatique. Concentré dans le tissu prostatique et dans le sperme il est également présent dans le sang mais à des taux bas, proportionnels au volume de la prostate. Les « agressions » du parenchyme prostatique entraînent un passage de PSA dans la grande circulation soit provisoire (infection, biopsie, résection endoscopique) soit définitif et croissant (cancer de la prostate).

Il s'agit d'un marqueur du tissu prostatique et non du cancer. Néanmoins, son utilisation a révolutionné la prise en charge du cancer de la prostate à tous les stades : dépistage,

diagnostic précoce, pronostic, bilan d'extension, choix thérapeutique, efficacité des différents traitements et diagnostic de récurrence.

Dépistage et diagnostic précoce

L'objectif est de traiter le cancer de la prostate lorsqu'il est curable, c'est-à-dire localisé à la glande. Comme il ne donne jamais de symptôme à ce stade, le seul moyen d'y parvenir est de le rechercher avant qu'il ne se manifeste, c'est-à-dire de le « dépister », en réalisant dans un premier temps, un dosage du PSA et si possible un toucher rectal.

Taux normal du PSA et variations

Il varie avec la taille de la prostate et l'âge, les deux étant souvent liés (Tableau 1) [1]

Tableau 1. Normes de PSA en fonction de l'âge

Age	PSA
40 – 49 ans	0 – 2,5 ng/ml
50 – 59 ans	0 – 3,5 ng/ml
60 – 69 ans	0 – 4,5 ng/ml
70 – 79 ans	0 – 6,5 ng/ml

Certaines maladies ou traitements modifient ce taux soit en l'augmentant (hypertrophie bénigne de la prostate, prostatite, infection urinaire, biopsie ou résection endoscopique...) soit en le diminuant (l'obésité et le diabète l'abaissent d'environ 20 %, les inhibiteurs de la 5 alpha-réductase Dutastéride et Finastéride de 50 % et les traitements hormonaux ou la castration jusqu'à 100 %).

Par ailleurs, selon les méthodes de dosage, il peut exister des différences allant jusqu'à 25 %, impliquant qu'une même personne aille toujours dans le même laboratoire pour que ses dosages puissent être comparés [2].

Seuil de normalité

La réponse n'étant pas binaire « cancer »-« pas cancer », le taux de PSA nécessite d'être interprété. Il s'agit d'un marqueur de présomption qui, en fonction du niveau, donne une réponse que l'on peut schématiquement formuler de la manière suivante : cancer « très peu probable », « peu probable », « possible », « probable », « très probable », « quasi certain » (Tableau 2) [2-4].

Tableau 2. Pourcentage de cancers en fonction du PSA

PSA ng/ml	% cancers
< 0,5	6,6
0,6 - 1	10,1
1,2 - 2	17
2,1 - 3	23,9
3,1 - 4	26,9
4 - 10	17 - 32
7 - 30	66
30 - 100	90
> 100	100

Méthodes pour affiner l'interprétation du PSA [1,2,5]

Elles ont pour but d'améliorer sa sensibilité, c'est-à-dire de détecter plus de cancers, ainsi que sa spécificité, c'est-à-dire éviter le maximum de biopsies inutiles.

Abaissement du seuil à 3 ou 2,5 ng/ml

Cela permet de détecter plus de cancers dont certains agressifs mais en multipliant les biopsies inutiles avec découverte de nombreux mini-cancers non significatifs. La solution semble être de réserver cet abaissement du seuil aux hommes jeunes et aux populations à risque.

Etude de la cinétique du PSA

La « Vitesse du PSA » (**PSA-V**) représente la croissance du PSA à l'aide d'au moins 3 points espacés chacun de 6 mois minimum. Une élévation supérieure à 0,75 ng/ml/an est considérée comme suspecte, mais là aussi, la tendance est à la modulation du seuil en fonction de l'âge, par exemple : 0,25 entre 40 et 59 ans, 0,50 entre 60 et 69 ans et 0,75 après 70 ans. Une autre façon d'évaluer cette cinétique est d'étudier le Temps de Doublement du PSA (**PSA-DT**) mais il est plutôt utilisé dans un but pronostique post thérapeutique.

Ratio PSA Libre /Total

Le PSA existe dans le sang sous 2 formes, libre (30 %) et complexé (70 %). Un ratio L/T < 25 % commence à être suspect et d'autant plus suspect qu'il est bas, sauf chez les hommes dialysés.

Densité du PSA (PSA-D)

C'est le rapport du taux de PSA par rapport au volume prostatique. Le taux de PSA augmentant légèrement avec le volume de la prostate, une correction doit être faite en corrélant le PSA au volume. Hélas, la nécessité de pratiquer une échographie transrectale avec une variabilité inter-opérateur importante en limite l'utilisation pratique. Le PSA-D reste néanmoins un critère de bon sens plutôt qu'un critère arithmétique : à taux égal de PSA, plus la prostate est petite, plus il y a de risque de cancer ou en d'autres termes, lorsque le taux de PSA est limite, une petite prostate est suspecte alors qu'une grosse ne l'est pas.

Combinaison de facteurs

L'évolution actuelle est de ne pas faire de biopsie systématique en fonction du seul PSA Total et d'un seuil unique, mais d'intégrer d'autres facteurs : ratio PSA L/T, âge, PSA-V, PSA-D, ethnologie et famille, obésité, comorbidités... De nombreux algorithmes sont en cours de validation dans ce sens.

Autres marqueurs [1-6]

Le PCA3 urinaire

Il est obtenu dans les urines, après massage prostatique et consiste à mesurer l'ARNm du gène PCA3 surexprimé au sein du tissu prostatique cancéreux. Ce dernier, comme le PSA, ne donne pas de réponse binaire mais une probabilité plus ou moins grande de cancer de la prostate en fonction du score obtenu, le score seuil choisi étant habituellement 35. Il s'agit

donc d'un élément supplémentaire de présomption ou non, à réserver aux cas qui restent suspects après 1 ou 2 biopsies en sachant que le prix élevé de cet examen non remboursé est actuellement un obstacle.

De très nombreux *autres marqueurs* sanguins ou urinaires sont à l'étude : sarcosine, isoformes du PSA, kalllicréines, EPCA, Antigènes Spécifique de Membrane...

L'utilisation de *marqueurs génétiques* n'en est qu'à ses débuts. Les mutations BRCA2 sont à rechercher dans les familles à haut risque et ne représentent que 1 à 2 % des cancers à développement précoce. La majorité des cancers héréditaires impliquent une combinaison défavorable de variants génétiques issus du patrimoine génétique paternel et maternel. Une quinzaine de gènes ont été identifiés et vont être utilisés dans l'avenir pour quantifier le risque spécifique d'une personne, d'une famille ou d'un groupe de population.

La biopsie de prostate

Elle se fait par voie transrectale ou transpérinéale, sous écho-guidage et le plus souvent sans anesthésie ou avec anesthésie locale. Elle consiste à prélever en 1^{ère} intention 8 à 12 micro-cylindres de tissu prostatique dans les différents quadrants de la glande, et éventuellement plus de 20 fragments en cas de 2^{ème} ou de 3^{ème} biopsie (Tableau 3) [2].

Tableau 3. Résultat biopsies, hommes > 50 ans avec TR normal

PSA ng/ml	% cancers
0 - 2	10
2 - 4	15
4 - 10	17 - 32
>10	43 - 65

PSA : pronostic, bilan d'extension et choix thérapeutique

- **Il existe une relation entre le taux de PSA et l'agressivité du cancer** (Tableau 4) [3].
- **PSA et bilan d'extension** : le scanner et l'IRM sont à réserver aux cancers de haut risque avec PSA > 20 ou score de Gleason ≥ 8 , en sachant qu'il y a peu de corrélation entre le volume des ganglions et leur caractère métastatique. La scintigraphie osseuse est également réservée aux PSA > 20, Gleason ≥ 8 et aux stades T3-T4. Quant au curage ganglionnaire classique, il s'adresse aux PSA ≥ 10 ou aux scores de Gleason ≥ 7 . Le pourcentage de métastases ganglionnaires est de 5 % pour un PSA ≤ 10 , 18 % pour un PSA entre 10 et 20 et 36 % quand le PSA est > 20. L'intérêt des curages étendus en fonction du taux de PSA est en cours d'évaluation en fonction de la balance bénéfico-risque [2].
- **Choix thérapeutique.** Il se fait partiellement en s'aidant de la classification de D'AMICO en groupes à risque élevé, risque intermédiaire et risque faible, intégrant comme critère, entre autre, le PSA (Tableau 5) [7].

Tableau 4 : relation entre PSA et agressivité du cancer

PSA	% de Gleason ≥ 7
$\leq 0,5$	12,5
0,6 - 1	10
1,1 - 2	11,8
2,1 - 3	19,1
3,1 - 4	25

Tableau 5. Classification de D'AMICO

Risque faible	PSA ≤ 10 <u>et</u> Gleason ≤ 6 <u>et</u> T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA 11 – 20 <u>ou</u> Gleason 7 <u>ou</u> T2b
Risque élevé	PSA > 20 <u>ou</u> Gleason 8-10 <u>ou</u> T2C

- **Dans la discussion de la prostatectomie radicale**, le taux de PSA préopératoire intervient puisqu'il est corrélé au stade pathologique (80 % de localisations intra prostatiques pour PSA < 4 , 70 % pour PSA entre 4 et 10 et 50 % pour PSA > 10), ainsi qu'au taux de récurrences à 10 ans (Tableau 6) [2].

Tableau 6. Pourcentage de récurrences 10 ans après PR, en fonction du PSA pré-opératoire

PSA pré-opératoire	% récurrences
$< 2,6$	10
2,6 - 10	20
> 10	50

- **Les autres stratégies thérapeutiques** utilisent toujours dans leurs critères principaux le taux de PSA : < 10 pour la curiethérapie, ≤ 15 pour les Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU), ≤ 10 pour la stratégie de Surveillance Active... Par ailleurs, tous les nomogrammes pronostiques pré-thérapeutiques de type PARTIN utilisent le PSA comme l'un des critères principaux.

Recommandations

Association Française d'Urologie (AFU) nov. 2010

L'AFU recommande un dépistage individuel du cancer de la prostate entre 50 et 75 ans, si l'espérance de vie estimée est ≥ 10 ans. Le dépistage est annuel (*L'intervalle peut être rallongé chez des hommes ayant un PSA Total bas. Si à 45 ans le PSA T est $< 0,6$ ng/ml, le prochain dosage peut être réalisé 5 ans plus tard. Si après 50 ans le PSA T est < 1 ng/ml, le dépistage peut être espacé tous les 2 ans. A l'inverse, cet intervalle peut être raccourci à 6 mois en cas de suspicion persistante après biopsies négatives*). Il repose

sur le toucher rectal et le PSA Total sérique. Il commence à l'âge de 45 ans chez les hommes à risque (Afro-Antillais, antécédents familiaux).

Les études internationales en cours devraient permettre de montrer l'impact du dépistage sur la mortalité par cancer de prostate.

De nouvelles recommandations sont en cours d'élaboration après la publication des deux études ERSPC et PLCO.

American Urological Association (AUA) nov. 2009

L'AUA recommande un toucher rectal et un dosage du PSA dès l'âge de 40 ans puis en fonction du taux de PSA, un parcours de dépistage personnalisé est proposé. Ce dépistage n'est pas conseillé après 75 ans.

En cas de doute, un bilan multi critères est réalisé avant décision de biopsie, intégrant PSA Libre, âge, PSA-V, PSA-D, famille, ethnie, comorbidité. Ces nouvelles recommandations rédigées après les deux publications ERSPC et PLCO comportent deux modifications par rapport aux précédentes : le premier bilan est avancé à l'âge de 40 ans pour avoir un repaire et la décision de biopsie n'est plus faite sur le seul PSA Total et avec un seuil unique.

Références

1. Rebillard X, Mallavaud B, Rischmann P. Etude scientifique sur le dépistage individuel et le traitement précoce du cancer de la prostate. Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé. Mars 2009
2. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ et al. Prostate Specific Antigen Best Practice Statment: 2009 Update. J Urol 2009;182:2232-41.
3. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. N Engl J Med 2004;350:2239-46.
4. Coulange C. Du bon usage du PSA (Antigène Prostatique Spécifique) : Recommandations de l'Association Française d'Urologie. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie 2006;5(1):19-21.
5. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H et al. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/ml for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. Urology 2005;65:549-53.
6. Roobol MJ, Schröder FH, Crawford ED et al. A Framework for the identification of Men at increased Risk for Prostate Cancer. J Urol 2009;182:2112-22.
7. Association Française d'Urologie : Recommandations 2007 en Onco-Urologie. Prog Urol 2007;17(6):1157-84.



Réalisé avec le soutien institutionnel des Laboratoires Takeda

Le présent article n'engage que son(es) auteur(s) et ne saurait mettre en cause la responsabilité des Laboratoires Takeda.