

Place du PSA dans le dépistage du cancer de la prostate en 2006

Screening for prostate cancer : role of PSA in 2006

T. Roumeguère¹ et A. Peltier²

¹Service d'Urologie, Hôpital Erasme et ²Service d'Urologie, Institut Jules Bordet

RESUME

Le PSA permet une détection précoce du cancer de la prostate. L'essor de son utilisation conduit à diagnostiquer des tumeurs localisées dont le pronostic est plus favorable. L'intérêt du PSA est aujourd'hui discuté dans le cadre d'un dépistage de masse et se pose la problématique de la valeur seuil de PSA. Abaisser cette valeur conduirait à mettre en évidence plus de cancers mais induirait le risque de détecter des tumeurs latentes au potentiel évolutif très faible. Les valeurs de PSA ne permettent pas d'identifier les tumeurs agressives à haut risque de progression car on en retrouve aussi pour des PSA peu élevés < 3 ng/ml. L'objectif est d'obtenir, avec une excellente sensibilité et spécificité, le diagnostic des cancers de prostate agressifs, permettant un traitement à visée curative. De nouvelles stratégies de diagnostic précoce sont évoquées et les auteurs revoient l'intérêt du PSA en 2006 pour le dépistage du cancer de prostate.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : S 225-31

ABSTRACT

PSA is the best tool for prostate cancer diagnosis. The wide use of PSA with time leads to localized tumour detection with better prognostic factors. The role of PSA for screening is debatable with a doubt on the traditional cut-off of 4 ng/ml. Lowering PSA levels leads to a higher detection rate but also increases the risk of overdiagnosis. Potentially aggressive tumours can not be identified by appropriate PSA cut-off level. Even with low value of PSA < 3 ng/ml, aggressive cancers are diagnosed. The goal is to identify aggressive but still curable diseases with an acceptable accuracy. News strategies for early diagnose are reviewed with the interest of PSA for screening in 2006.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : S 225-31

Key words : prostate cancer, PSA, screening, overdiagnosis

Le cancer de prostate constitue la deuxième cause de décès par cancer (10 %) et représente le nombre le plus élevé de nouveaux cancers chez l'homme¹. Un programme de dépistage de masse ne peut être d'application que s'il débouche sur une possibilité de traitement efficace. Le groupe scandinave d'étude du cancer de prostate a démontré une diminution significative de la mortalité spécifique liée au cancer, de l'apparition de métastases et des progressions locales chez les patients opérés par rapport à ceux bénéficiant d'une surveillance active². Le programme de dépistage au Tyrol est actuellement la seule étude épidémiologique à grande échelle à avoir montré une diminution de la mortalité spécifique du cancer de prostate grâce à une politique de dépistage³.

Les auteurs se proposent de discuter de la place du PSA dans le dépistage et la détection précoce du cancer de prostate en 2006.

LATENCE DU CANCER DE PROSTATE

Le cancer latent de prostate est défini comme un cancer non diagnostiqué au cours de la vie mais retrouvé lors d'une autopsie ou à l'examen du spécimen de cystoprostatectomie obtenu après cure chirurgicale d'un cancer de vessie.

La littérature nous donne des informations sur la prévalence des cancers de prostate retrouvée dans les différents groupes d'âge. A la lecture de différentes études observationnelles, environ 21 % de cancers latents sont ainsi retrouvés. Entre 30 et 40 ans, on retrouve des foyers de néoplasies prostatiques chez 27 % des patients victimes d'accident de la voie publique⁴. Franks rapporte des moyennes de 15, 21 et 26 % pour les 6^{ème}, 7^{ème} et 8^{ème} décennies respectivement⁵.

Il semble que la prévalence de ces lésions ne varie pas en fonction des zones géographiques de plus ou moins grande incidence de cancer de la prostate⁶. Ces études rapportent également des informations sur les différents facteurs pronostiques tumoraux comme le volume tumoral et surtout le score de Gleason qui reflète la différenciation cellulaire. 63 % à 100 % des cancers identifiés ont un score de Gleason < 7, donc des tumeurs moyennement à bien différenciées^{7,8}. Dans 73 à 87 % des cas, on retrouve un volume tumoral total inférieur à 0,2 ml, ce qui est considéré cliniquement comme seuil significatif selon les critères définis par Epstein⁹.

La prostate contient donc des lésions néoplasiques qui dans la majorité des cas sont bien différenciées et de petit volume qui correspondent avec les définitions de maladies cliniquement non significatives ou peu agressives.

Ces résultats recueillis après autopsie ou après chirurgie peuvent être comparés au risque clinique de développer un cancer de la prostate et au risque de mortalité due à ce cancer. Ainsi, Jemal a évalué à 17,8 % le risque d'avoir un diagnostic de cancer de prostate au cours de sa vie et à moins de 3,5 % la probabilité de mourir de ce dernier¹⁰.

Les outils diagnostiques actuels du cancer de la prostate sont capables de mettre en évidence la plupart de ces cancers découverts sur autopsie.

Avant l'usage courant du PSA, le rapport du risque de diagnostic de cancer comparé au risque de mourir du cancer de la prostate était globalement de 2 sur 1. Actuellement, aux Etats-Unis, ce rapport est de 7 pour 1. Toutefois, il est impossible actuellement d'identifier avec certitude les cancers qui resteront " latents " jusqu'à remettre ce terme en doute⁷.

PSA ET DEPISTAGE : RISQUE DE DETECTER DES CANCERS CLINIQUEMENT INSIGNIFIANTS

Différentes données épidémiologiques et pathologiques suggèrent que l'utilisation du PSA dans un but de dépistage ou de " screening " peut conduire à la mise en évidence de " cancers non significatifs ".

L'étude européenne ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) incluant des hommes de 50 à 74 ans est en cours de réalisation dans 7 pays européens dont la Belgique. Après randomisation, les uns bénéficient d'un dépistage systématique du cancer de prostate, les autres d'une surveillance simple. Les résultats définitifs devraient être connus en 2008. Des biopsies sont réalisées systématiquement tous les 4 ans sans tenir compte du toucher rectal pour des taux de PSA > 3 ou 4 ng/ml en fonction des pays. Le taux moyen de détection dans tous les centres est de 3,8 %¹¹.

Dans une étude similaire réalisée aux Etats-Unis sur une période de 5 ans, chez des patients de mêmes

âges mais avec un dépistage annuel basé sur le toucher rectal et sur le taux de PSA, le taux de détection est de 1,4 %¹².

L'étude américaine PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*) a comparé les effets d'un inhibiteur de la 5- α réductase (finasteride, Proscar®) au placebo. Dans le groupe placebo, 9.459 hommes d'âge moyen de 62 ans, sans cancer de prostate et un PSA < 3 ng/ml, ont été suivis pendant 7 ans. Ceux qui ont présenté un toucher rectal anormal ou un PSA augmenté au-delà de 4 ng/ml ont été biopsiés. 4.692 patients ont ainsi subi ces biopsies avec la mise en évidence de 571 cancers. Le taux de détection est donc de 12,2 % avec une valeur prédictive positive de 41,2 % (proportion des cancers retrouvés chez les patients qui avaient une indication de biopsie)¹³ (Tableau 1).

Indépendamment du toucher rectal ou du taux de PSA, les hommes qui n'avaient pas été biopsiés au cours de l'étude ont eu des biopsies systématiques 7 ans après leur inclusion dans l'étude. Un taux de détection de 24,4 % pour le groupe placebo est ainsi obtenu¹³. Ce taux approche la prévalence des cancers retrouvés lors d'autopsies mais ces résultats montrent également que 50 % de tous les cancers n'ont pas été diagnostiqués lors de la réalisation du premier set de biopsies en obéissant aux règles de bonne pratique.

Les valeurs basses de PSA ne permettent de diagnostiquer qu'une certaine proportion des cancers prostatiques retrouvés dans les séries d'autopsie !

La littérature rapporte que des cancers non significatifs sont présents, quel que soit le taux de PSA (même au-delà de 4 ng/ml) même après des biopsies de prostate répétées. Dans le cadre d'une politique de dépistage, l'identification de ces cas contribue approximativement à 50 % de surdiagnostic. Des marqueurs moléculaires pourront peut-être résoudre ce problème dans le futur.

LE PSA EST-IL UN BON INDICATEUR POUR LA REALISATION DES BIOPSIES ?

Sur base de sa valeur prédictive positive, un taux de PSA de 4 ng/ml est classiquement proposé comme valeur seuil pour justifier la réalisation de biopsies de la prostate. Catalona a réévalué cette valeur seuil associée ou non au toucher rectal dans une étude multicentrique et a trouvé un taux de détection du cancer de prostate de 3,2 % pour le toucher rectal et de 4,6 % pour le PSA utilisé seul¹⁴. Il en a conclu l'intérêt d'abaisser cette valeur seuil de PSA à 2,5 ng/ml de façon à améliorer la détection précoce de cancers potentiellement curables¹⁵.

L'étude ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) recommandait la réalisation de biopsies pour des PSA > 3 ng/ml. Le toucher rectal n'était pas considéré comme un outil

* D. Bostwick 2005, communication personnelle, Institut Bordet.

Tableau 1 : Prévalence du cancer de prostate lors des études randomisées de dépistage (d'après Schröder *et al* : PSA and the detection of prostate cancer after 2005. EAU-EBU Update series 2006 ; 4 : 2-12).

	Randomisation pour dépistage	Diagnostic de cancers - 1 ^{er} dépistage n (%)	Diagnostic de cancer au cours du suivi n (%)	Cancers n (%)
ERSPC				
Belgique	4.666	96 (2,3)	56	117 (2,5)
Finlande	32.000	634 (2,9)	224	858 (2,7)
Italie	7.518	87 (1,6)	26	113 (1,5)
Hollande	21.210	1.014 (5,1)	368	1.382 (6,5)
Espagne	2.416	40 (2,3)	12	52 (2,2)
Suède	9.972	205 (2,8)	263	468 (4,7)
Suisse	4.809	139 (3,2)	-	139 (3,2)
Total	82.591	2.215 (2,7)	949	3.129 (3,8)
PCPT*	4.692			571 (12,2)

* Biopsies réalisées sur un suivi de 7 ans.

diagnostique. Comparée aux taux de PSA compris entre 3 et 3,9 ng/ml, l'utilisation du toucher rectal comme seul indicateur de biopsie chez les patients présentant un PSA < 4 ng/ml aurait manqué environ 2/3 des cancers à ce stade¹⁶. Différentes études ont par ailleurs montré que les caractéristiques de détection du cancer prostatique changent si le PSA est antérieurement utilisé comme outil de dépistage. Ainsi, pour une valeur seuil de 3 et 4 ng/ml, dans l'étude ERSPC où les patients randomisés bénéficiaient d'un dépistage au temps 0 et après 4 ans, le PSA maintient sa valeur prédictive d'environ 20 % lors de la réalisation du 2^{ème} set de biopsies après 4 ans. L'augmentation de la valeur prédictive positive du test associée avec les plus hauts taux de PSA lors du 1^{er} set de biopsies est perdue lors du 2^{ème} set¹⁷ (Figure). Ceci est dû au fait que les taux de PSA élevés ne sont pas corrélés au

volume de cancer prostatique seul mais aussi avec le volume de l'hyperplasie bénigne de prostate. Ceci est également confirmé par les observations rapportées par Stamey¹⁸. Cette observation est retrouvée au sein de l'étude ERSPC (groupe néerlandais) chez 1.040 patients qui ont subi un 2^{ème} set de biopsies pour des taux de PSA > 3 ng/ml. La valeur prédictive positive était de 19 %. Par analyse multivariée, un volume prostatique supérieur ou égal au volume médian de la population et un antécédent de biopsie négative étaient des facteurs prédictifs négatifs quant à la mise en évidence d'un cancer de prostate¹⁹.

Ainsi, l'utilisation d'une valeur seuil de PSA pour poser l'indication de répéter des biopsies de dépistage va inclure les patients ayant une élévation du PSA due à l'augmentation de volume de leur prostate.

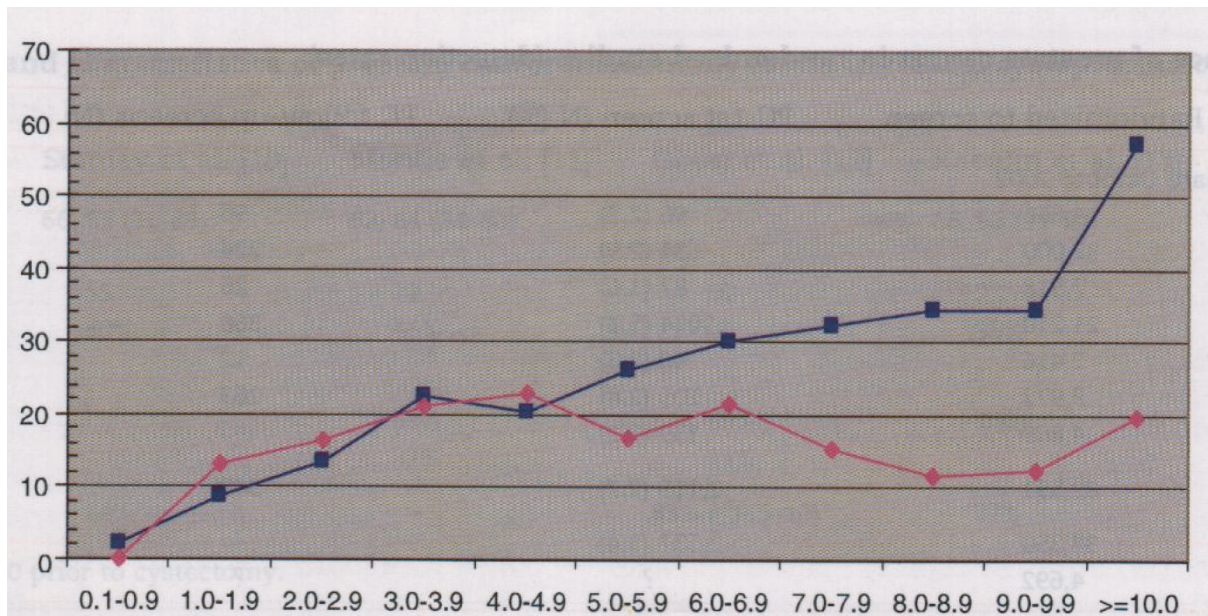


Figure : Valeur prédictive positive du dépistage basé sur le PSA déterminé à 4 ans d'intervalle (d'après Schröder *et al* : PSA and the detection of prostate cancer after 2005. EAU-EBU Update series 2006 ; 4 : 2-12) (courbe bleue : 1^{er} dépistage ; courbe rose : 2^{ème} dépistage).

Catalona a néanmoins montré sur 2.044 patients que le PSA restait directement corrélé avec le volume tumoral pour les prostates de moins de 55 cc²⁰.

Dans l'étude PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*), il était conseillé aux patients du groupe placebo, quels que soient leur taux de PSA et leur toucher rectal, de subir une biopsie 7 ans après la première. Si l'on s'intéresse aux patients avec une valeur seuil de PSA comprise entre 2,5 et 3 ng/ml, un cancer de prostate a été mis en évidence chez 15,1 % des patients ayant subi ce 2^{ème} set de biopsie. L'analyse des données met en évidence que le PSA n'était pas capable d'affirmer la présence ou l'absence du cancer ni de prévoir un score de Gleason inférieur ou supérieur à 7. Aucune valeur seuil de PSA n'a pu être identifiée pour augmenter de manière simultanée sa sensibilité et sa spécificité²¹.

INTERET DE LA CINETIQUE DU PSA

L'augmentation du PSA avec le temps peut s'exprimer par le temps nécessaire à son doublement (PSA *doubling time*, PSA DT) ou sa vélocité (PSAV), sur base de son augmentation annuelle. Ces deux expressions de la cinétique du PSA nécessitent plusieurs dosages du PSA sur une période de 1 an, de manière à compenser au mieux les variations biologiques de la sécrétion du marqueur. Carter a été le premier à mettre en évidence un changement de 0,75 ng/ml/an du PSA comme significatif de la survenue d'un cancer de prostate²². Dans une étude plus récente, Fang a montré qu'une vélocité du PSA de 0,5 ng/ml par an était associée avec un risque relatif de développer un cancer de prostate de 6,53 comparé aux patients qui avaient une plus faible vélocité²³. Une étude de l'ERSPC (bras néerlandais) n'a pas confirmé les valeurs de vélocité du PSA pour un 2^{ème} set de biopsie¹⁹. L'on peut expliquer ces résultats contradictoires sur la valeur de la vélocité du PSA par le fait que la plupart des cancers détectés après une 2^{ème} série de biopsies le sont à une phase infra-clinique (période pendant laquelle l'évolution tumorale est peu rapide) et donc non cliniquement diagnostiquables comme cela a été rapporté par les travaux de Carter²².

Compte tenu du temps d'évolution d'une tumeur précancéreuse vers un cancer cliniquement diagnostiquable, la vélocité du PSA pourrait être considérée comme un marqueur d'agressivité plus que comme un marqueur diagnostique.

Cette notion est confirmée par des observations récentes montrant qu'un temps de doublement du PSA court est en relation avec une maladie très agressive²⁴.

Les programmes de surveillance active (*watchful waiting*) et les indications de traitement tireront bénéfice de l'amélioration des connaissances concernant le doublement du taux de PSA.

PEUT-ON IDENTIFIER LES CANCERS DE PROSTATE AGRESSIFS ?

Le vrai problème n'est pas d'augmenter la sensibilité relative des biopsies mais d'identifier les cancers qui sont agressifs nécessitant un traitement et donc de réaliser un dépistage plus sélectif dans ce sens. Pour des taux de PSA compris entre 2 et 3,9 ng/ml, la mesure du rapport PSA libre / PSA total est d'un apport négligeable pour éviter la réalisation de biopsies inutiles. Néanmoins, ce rapport semble apporter une aide dans le choix thérapeutique devant une tumeur agressive sur les biopsies²⁵. Pour Catalona, la densité du PSA (taux de PSA rapporté au volume prostatique) est corrélée au volume tumoral, quel que soit le volume de la prostate et corrige le taux de PSA total sur hypertrophie prostatique¹.

L'étude PCPT ainsi que les résultats récents de l'étude ERSPC (Tableau 2) illustrent ce problème. Les cancers avec un score de Gleason ≥ 7 doivent devenir la cible future du dépistage. Dans l'étude PCPT, 67 cancers avec un Gleason ≥ 7 ont été diagnostiqués après biopsies de 2.950 hommes. La valeur prédictive positive des biopsies est de 2,3 %. 44 biopsies ont été nécessaires pour trouver un cas¹³.

Parmi tous les patients du bras placebo qui ont subi des biopsies pendant la période d'observation de 7 ans, 3,2 % avaient un cancer avec un score de Gleason ≥ 7 . Malheureusement, l'identification sélective du cancer de prostate avec un score de Gleason ≥ 7 n'est actuellement pas possible sans s'accompagner d'un très grand nombre de biopsies négatives. Dans les données concernant l'étude ERSPC, 18/736 cancers avec score de Gleason ≥ 7 ont été diagnostiqués (taux de 14,3 % comparables à l'étude PCPT)²⁵.

LA PLACE DU TOUCHER RECTAL

Avec l'extension de l'utilisation des différentes valeurs seuils de PSA de 2,5 à 4 ng/ml pour indiquer la réalisation de biopsies, le toucher rectal s'est peu à peu limité aux valeurs de PSA $< 2,5$. Un toucher rectal suspect sur dix va révéler un cancer de prostate à la biopsie¹⁴. La réalisation du toucher rectal a ainsi été éliminée de l'étude de screening européenne ERSPC. Le toucher rectal reste néanmoins un élément fondamental de la pratique urologique et un dépistage systématique par toucher rectal effectué par des médecins généralistes formés à cet examen pourra offrir un rendement de détection de 0,5 %. Plusieurs études ont également suggéré que les cancers de prostate mis en évidence suite à un toucher rectal pourraient avoir des caractéristiques plus agressives que les tumeurs détectées sur base d'un PSA élevé isolé²⁶.

Catalona dans une étude multicentrique comprenant 6.630 hommes de plus de 50 ans a réalisé des biopsies pour un PSA > 4 ng/ml (15 % de la population). 484 hommes ont également été biopsiés

Tableau 2 : Taux de cancer de prostate après biopsies pour PSA < 4. Comparaison des études PCPT¹³ et ERSPC²⁵.

PSA (ng/ml)	Thompson <i>et al</i> ³			Raaijmakers <i>et al</i> ⁵		
	Biopsies	CaP (%)	Gleason ≥ 7 (%)	Biopsies	CaP (%)	Gleason ≥ 7 (%)
< 0,5	486	32 (6,6)	4 (12,5)	-	-	-
0,6-1	791	80 (10,1)	8 (10)	-	-	-
1,1-2	998	170 (17)	20 (11,8)	-	-	-
2,1-3	482	115 (23,9)	22 (19,1)	478	75 (15,6)	6 (8)
3,1-4	193	52 (26,9)	13 (25)	258	51 (19,8)	12 (23,5)
Total	2.950	449 (15,2)	67 (14,9)	736	126 (17,1)	18 (14,3)

sur base d'un toucher rectal anormal comme seul indicateur de biopsie (8,6 %). 48 cancers de prostate ont été détectés pour une valeur prédictive positive de 10 %. 3 % d'entre eux étaient mal différenciés¹⁴.

Dans l'étude ERSPC (bras néerlandais), la moitié des 21.000 hommes randomisés pour le screening ont subi un toucher rectal à l'inclusion avec un seuil de PSA compris entre 3 et 3,9 ng/ml, l'autre moitié étant screenée sans toucher rectal chez des patients ayant un PSA compris entre 3 et 3,9 ng/ml. Trois fois plus de cancers ont été diagnostiqués dans le groupe sélectionné sur le PSA uniquement (121 *versus* 43). Par contre, la prévalence des scores de Gleason ≥ 7 était de 44 % dans le groupe recruté sur toucher rectal contre 18 % dans le groupe recruté uniquement sur le taux de PSA. Cette différence pourrait indiquer l'intérêt du toucher rectal dans la détection de cancers faiblement différenciés. Mais si l'on rapporte le nombre de cancers avec un score de Gleason élevé au nombre total de patients avec un PSA < 4 dans les deux groupes, le taux de détection de ces cancers est respectivement de 0,75 et 0,78 %²⁶.

Bien entendu le toucher rectal peut se modifier avec le temps. Nous ne disposons que de peu de données actuellement pouvant affirmer que le toucher rectal lors d'un premier tour de screening ou lors du suivi pourrait identifier de manière sélective des cancers agressifs. Il ne faut néanmoins pas exclure les patients qui se présentent avec un cancer localement avancé malgré un taux de PSA très bas, situation loin d'être exceptionnelle.

LE DILEMME DU PSA EN 2006

Comme l'a montré Stamey, le PSA modérément augmenté ne reflète pas le volume tumoral mais est plus volontiers corrélé au volume prostatique⁷. L'étude ERSPC a montré que le volume prostatique dans le cas d'un 2^{ème} tour de dépistage est un facteur prédictif négatif de trouver un cancer aux biopsies. Néanmoins la valeur prédictive du PSA pendant un 2^{ème} tour de dépistage chez des hommes qui n'ont pas eu de biopsie lors du 1^{er} dépistage reste élevée à 26,3 %¹⁹.

Le deuxième aspect du dilemme représenté par l'usage du PSA vient du fait que, même avec un taux

de PSA très bas, on retrouve une proportion substantielle de cancers de prostate, d'agressivité importante. Cette grande prévalence du cancer de prostate chez les hommes avec un taux de PSA < 4 a été confirmée par l'étude du bras contrôle de l'étude PCPT. Ainsi, avec une valeur seuil de PSA > 4 ng/ml, 79,5 % des cancers de prostate et 59,6 % des cancers avec un score de Gleason ≥ 7 ne sont pas diagnostiqués. Pour une valeur seuil de PSA ≥ 2 ng/ml, s'échappent 47,4 % de cancers et 24,4 % de cancers avec un score de Gleason ≥ 7²¹.

Comme la valeur seuil de PSA ayant à la fois une grande sensibilité et une grande spécificité ne peut être identifiée, une discussion attentive du risque individuel est nécessaire. L'information au patient est indispensable.

LE RISQUE DE SURDIAGNOSTIC ET DE SURTRAITEMENT

Récemment Montironi a comparé des cancers de prostate retrouvés après cystoprostatectomie aux spécimens recueillis après prostatectomie radicale. 42 % de cancers prostatiques ont été mis en évidence de manière fortuite avec des caractéristiques d'agressivité moindre (score de Gleason plus bas, stade pathologique moins avancé et moins de marges de résection positives)²⁷. Cette proportion de cancers de prostate diffère radicalement des résultats rapportés par l'étude ERSPC (1^{er} taux de détection à 5,3 %) et par l'étude PCPT (21,9 %) ^{11,13}. Cette prévalence contraste avec le risque de décéder du cancer de prostate évalué entre 3 et 3,5 %¹⁰. Là encore, la sensibilité du test PSA reste à déterminer afin d'éviter un surdiagnostic. Ce risque de surdiagnostic a été étudié lors de l'étude ERSPC (bras néerlandais). Pour une valeur seuil de PSA de 3 ng/ml et un intervalle de dépistage de 4 ans chez les patients d'âge compris entre 55 et 74 ans, un cancer a été diagnostiqué chez 53 % des hommes alors qu'il n'aurait pas été identifié en l'absence d'un dépistage²⁸.

Aux USA, pour 21,3 millions d'hommes âgés entre 50 et 69 ans, 2,74 millions ont un taux de PSA > 2,5²⁹. En utilisant les données du groupe contrôle de l'étude PCPT, une valeur prédictive positive de 28,3 % pour les hommes avec un PSA de plus de 2 ng/ml peut

être calculée. Cela permet d'estimer que sur 2,74 millions d'hommes avec un PSA à plus de 2,5, si tous étaient biopsiés, 775.000 cancers seraient diagnostiqués. Cela représente 543.000 cas de plus que l'estimation de 232.000 réalisée en 2005 aux Etats-Unis. La mortalité estimée due au cancer de prostate serait également largement dépassée d'un facteur 25¹⁰. La même estimation ne peut être réalisée pour des PSA < 2,5 ng/ml en l'absence de données suffisantes. La crainte d'un surdiagnostic allant jusque 30 à 50 % des cas semble exagérée et repose en partie sur des estimations dérivées de populations plus âgées avec une espérance de vie d'autant plus réduite³⁰.

Chez les hommes plus jeunes, susceptibles de bénéficier d'un diagnostic précoce, les critères de surdiagnostic ne se rencontrent que dans 15 % des cas³¹. De plus, en analysant les pièces de prostatectomie chez les patients opérés suite à un dépistage, Catalona ne retrouve que chez 0,4 % des 1.410 opérés, les critères de cancers " insignifiants " tels que définis par Epstein (< 0,2 cm³, confiné à l'organe, score de Gleason < 7)¹.

LE CHALLENGE : DIMINUER LE SURDIAGNOSTIC ET LE SURTRAITEMENT

L'utilité des cinétiques du PSA dans le diagnostic du cancer de prostate est actuellement investiguée. Plusieurs auteurs ont rapporté l'intérêt de l'augmentation du PSA avec le temps. Ainsi l'étude ERSPC rapporte que sur une période de 4 ans, chez des patients présentant un PSA < 1 ou compris entre 1 et 1,9, la probabilité d'avoir une indication de biopsies avec un PSA ≥ 3 ng/ml est seulement de 0,9 et 9,3 % respectivement¹⁹. Par ailleurs il semble qu'un premier dépistage basé sur le PSA +/- le toucher rectal permette de dépister la majorité des cancers qui ont un fort potentiel de progression³².

Le délai pour un nouveau dépistage devrait être individualisé et basé sur le taux initial de PSA.

CONCLUSION

Le PSA avec une valeur seuil de 3 ou 4 ng/ml reste un moyen sûr dans une politique de dépistage de consultation chez des patients informés des conséquences potentielles et qui veulent être dépistés sur la base d'une décision comprise. Même si le PSA est un marqueur non spécifique de tumeur, et donc un outil de dépistage imparfait, il reste le meilleur marqueur disponible en clinique actuellement. Il est important de disposer de tests capables d'identifier les tumeurs cancéreuses agressives et surtout d'exclure le surdiagnostic de cancer de prostate vis-à-vis de tumeur à faible potentiel évolutif. Dans l'attente du développement de nouveaux marqueurs plus spécifiques et plus sensibles, l'apport des notions de vélocité du PSA, densité du PSA, proportion du PSA libre ou complexé par rapport au PSA total reste appréciable, couplé avec des stratégies de diagnostic,

et de biopsies plus adéquates pour assurer un diagnostic précoce.

BIBLIOGRAPHIE

1. Catalona WJ, Loeb S : The PSA era is not over for prostate cancer. *Eur Urol* 2005 ; 48 : 541-5
2. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M *et al* : Scandinavian Prostate Cancer Group Study n° 4. Radical prostatectomy *versus* watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1977-84
3. Bartsch G, Horninger W, Klocker H *et al* : Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001 ; 58 : 417-24
4. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD : The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993 ; 150 : 379-85
5. Franks LM : Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol* 1954 ; 68 : 603-16
6. Breslow N, Chan CW, Dhom G *et al* : Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 1977 ; 20 : 680-8
7. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP : Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993 ; 71 (Suppl 3) : 933-8
8. Wood DP Jr, Montie JE, Pontes JE, Levin HS : Identification of transitional cell carcinoma of the prostate in bladder cancer patients : a prospective study. *J Urol* 1989 ; 142 : 83-5
9. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB : Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994 ; 271 : 368-74
10. Jemal A, Murray T, Ward E *et al* : Cancer statistics 2005. *Cancer J Clin* 2005 ; 55 : 10-30
11. Schröder FH, Denis LJ, Roobol M *et al* : The story of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *BJU Int* 2003 ; 92 (Suppl 2) : 1-13
12. Pinsky PF, Andriole GL, Kramer BS, Hayes RB, Prorok PC, Gohagan JK : Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Project Team. Prostate biopsy following a positive screen in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *J Urol* 2005 ; 173 : 746-50
13. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM *et al* : The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 215-24
14. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR *et al* : Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994 ; 151 : 1283-90
15. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y : Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 2000 ; 55 : 791-5
16. Schroder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der Kwast T, Kranse R : Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer-validation of screening without rectal examination. *Urology* 2001 ; 57 : 83-90
17. Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K *et al* : Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology* 2004 ; 63 : 316-20

18. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J : The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer : what happened in the last 20 years ? J Urol 2004 ; 172 : 1297-301
19. Schröder FH, Raaijmakers R, Postma R, van der Kwast TH, Roobol MJ : 4-year prostate specific antigen progression and diagnosis of prostate cancer in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. J Urol 2005 ; 174 : 489-94
20. Catalona *et al* : J Urol 2005 : 173 (Suppl 4) : 257
21. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ : Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. JAMA 2005 ; 294 : 66-70
22. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ *et al* : Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992 ; 267 : 2215-20
23. Fang J, Metter EJ, Landis P, Carter HB : PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml. Urology 2002 ; 59 : 889-93
24. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ : Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med 2004 ; 351 : 125-35
25. Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA *et al* : Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml : value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. J Urol 2004 ; 171 : 2245-9
26. Vis AN, Hoedemaeker RF, Roobol M, van der Kwast TH, Schroder FH : Tumor characteristics in screening for prostate cancer with and without rectal examination as an initial screening test at low PSA (0.0-3.9 ng/ml). Prostate 2001 ; 47 : 252-61
27. Montironi R, Mazzucchelli R, Santinelli A, Scarpelli M, Beltran AL, Bostwick DG : Incidentally detected prostate cancer in cystoprostatectomies : pathological and morphometric comparison with clinically detected cancer in totally embedded specimens. Hum Pathol 2005 ; 36 : 646-54
28. Draisma G, Boer R, Otto SJ *et al* : Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening : estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95 : 868-78
29. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S : Prostate-specific antigen levels in the United States : implications of various definitions for abnormal. J Natl Cancer Inst 2005 ; 97 : 1132-7
30. Etzioni R, Penson DF, Legler JM *et al* : Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening : lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. J Natl Cancer Inst 2002 ; 94 : 981-90
31. Draisma G, Boer R, Otto SJ *et al* : Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening : estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95 : 868-78
32. van der Crujisen-Koeter IW, van der Kwast TH, Schroder FH : Interval carcinomas in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)-Rotterdam. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95 : 1462-6

Correspondance et tirés à part :

T. ROUMEGUERE
Hôpital Erasme
Service d'Urologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 11 mai 2006 ; accepté dans sa version définitive le 7 juillet 2006.