

AVIS DE LA BAU (BELGIAN ASSOCIATION OF UROLOGY) CONCERNANT LE DEPISTAGE DU CANCER DE PROSTATE PAR LE DOSAGE DU PSA

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) a émis en Avril 2006 un rapport intitulé :

« l'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le dépistage du cancer de la prostate »(1). Ce rapport a troublé plus d'un patient et d'un praticien et jeté le doute sur l'importance du diagnostic précoce du cancer de la prostate.

A l'occasion du second Prostate Awareness Day, organisé à l'initiative de l'European Society of Urology (EAU), il nous paraissait important de proposer au public et aux médecins omnipraticiens une relecture balancée du rapport du KCE et de la littérature qui le soutient.

Le rapport du KCE émet un avis négatif sur l'utilisation du PSA comme outil de dépistage de masse du Cancer de la Prostate, et ce d'autant plus chez des patients non informés. La Belgian Association for Urology (BAU) soutien cette position, d'ailleurs en ligne avec les « Guidelines de l'EAU ». Par ailleurs, le KCE met en garde contre une utilisation opportuniste massive du PSA, qui s'apparente à un dépistage de facto. Le BAU insiste sur le fait qu'aucune des sociétés nationales, SBU et BVU, n'ont émis dans le passé d'incitant actifs ou tacites à ce sujet. Les initiatives mentionnées par le rapport du KCE sont des initiatives locales qui n'ont pas reçu le soutien des sociétés.

L'avis du KCE est un avis émis à l'échelle de la population qui ne tient que peu compte des bénéfices et désavantages réels d'un individu.

Impact des maladies prostatiques.

La prostate une source potentielle d'ennui de santé pour l'homme âgé de 40 ans et plus. L'hyperplasie bénigne de la prostate, la prostatite et le cancer de la prostate sont des conditions invalidantes qui peuvent nuire à la qualité de la vie. Ces pathologies sont traitables, aujourd'hui le plus souvent sans avoir recours à la chirurgie. La présence de symptômes tels que brûlures mictionnelles, impériosité, pollakiurie, nycturie, hématurie, dysurie et incontinence sont des symptômes alarmants qui doivent inciter le patient à consulter leur généraliste ou leur urologue.

Ces conditions peuvent aussi révéler la présence d'un cancer de la prostate. Le cancer de la prostate est une maladie mortelle s'il n'est pas détecté suffisamment tôt, avant la survenue des symptômes. Le cancer est la première cause de mortalité en Belgique chez les hommes âgés de 50 à 75 ans, et le cancer de la prostate la troisième cause de mortalité par cancer. Ces chiffres sont ceux du rapport du KCE.

Les hommes ont le droit d'être informé sur les avantages et les dangers de se soumettre à un test de diagnostic précoce du cancer de la prostate

Les avantages et bénéfices potentiels d'un diagnostic précoce du cancer de la prostate sont :

- Seuls les cancers diagnostiqués à un stade précoces sont curables. Les cancers avancés et métastatiques ne sont pas curables.
- La majorité des cancers symptomatiques sont incurables.
- Les traitements radicaux (chirurgie – radiothérapie) appliqués à un stade précoce permettent de guérir la maladie. Les techniques visant à réduire les effets secondaires des traitements radicaux ne s’appliquent qu’aux tumeurs localisées.

Les désavantages et dangers d’un diagnostic précoce sont:

- Beaucoup d’hommes sont porteurs de cancers de prostate appelés indolents parce qu’ils ne donneront jamais de symptômes ou de métastases, et n’entraîneront jamais le décès du patient.
- Les techniques de diagnostic actuelles (toucher rectal, PSA et diagnostic) risquent de mettre en évidence des cancers indolents et de « rater » une faible proportion de cancers agressifs. De plus, des examens tels que la biopsie prostatique peuvent causer un inconfort mineur et transitoire.
 - Les traitements du cancer de la prostate entraînent des effets secondaires : incontinence et autres troubles urinaires, impuissance et troubles digestifs. Avant de choisir un traitement le patient devra s’assurer que ce traitement est bien nécessaire et bien adapté à sa situation particulière.

Le sur-diagnostic et le sur-traitement.

De nombreux patients présentant des cancers indolents ont subi dans les dernières années des traitements inutiles et ont été exposés inutilement à des complications invalidantes. Sur base des données du SEER et d’une définition très strictes des cancers à faibles risques (Gleason 2-4 / tout âge ou Gleason 5-7 et âge < 70 ans), Miller et al démontrent que 55% des patients sont traités inutilement 10% par chirurgie et 45% par radiothérapie (2). Dans une revue des 1014 patients diagnostiqués dans l’ERSPC, Roemeling et al ont identifié 293 (28.9%) de patients candidats à une surveillance active : Gleason sur la biopsie = 3 + 3, au maximum 2 carottes de biopsies positive, stade cT1c or cT2, densité de PSA <0.2 ng/ml/cc, et PSA = 15 ng/ml (3).

L’individualisation des thérapies, l’information du patient sur les bénéfices et risques des traitements, l’approche thérapeutique multidisciplinaire, et l’implémentation des protocoles de surveillance active des cancers indolent de la prostate sont des objectifs prioritaires majeurs des sociétés scientifiques impliquées dans le traitement du cancer de la prostate.

Aujourd’hui on peut mieux définir les cancers sur base sur l’interprétation des biopsies (1 à 2 carottes positives, Score de Gleason < 7), des données cliniques (stade = T2a) et biologiques (PSA < 10-15 ng/ml). Le suivi thérapeutique de ces cancers peut être effectué par dosage itératif du PSA et répétition des biopsies tous les un à deux ans (4). On peut ainsi éviter à une proportion importante des patients les effets secondaires des traitements.

Le PSA, instrument central au diagnostic du cancer de la prostate

L’introduction du PSA a permis d’identifier plus précocement les cancers de la prostate. Dans la publication récente de la branche hollandaise de l’ERSPC la proportion de cancers localement avancés et métastatiques est tombée de 10,1 % dans le bras contrôle à 2,3 %

dans le bras dépisté, et ce au profit des stades localisés (T1c-T2) qui passent de 49,3 % à 76,1% (5).

Le PSA permet aussi de prédire le risque de développer un cancer de prostate et d'adapter la fréquence des visites de dépistage.

Une chose est certaine, on dose le PSA trop souvent chez beaucoup trop de patient. Par exemple, dans leur version de 2005, les guidelines du NCCN recommande un premier dosage à 40 ans. Si ce premier PSA est < 0.6 ng/ml, il propose de postposer le prochain test à 45 ans. Si à 45 ans, le test est $= 0.6$ ng/ml, le test n'est pas répété avant 50 ans (6). Dans l'étude du bras Suédois de l'ERSPC, le risque de développer un cancer après 7 années de suivi dépend du PSA à l'entrée dans l'étude de dépistage (7) (voir table). L'étude d'Ulmert démontre que le risque de développer un cancer de la prostate dans une période de 13 à 25 ans dépend de la valeur initiale du PSA (8). Ainsi, le risque de développer un cancer de la prostate est 8,4 fois plus élevé pour un patient dont le PSA initial est de 1,5 à 2 ng/ml par rapport à un patient dont le PSA est $< 0,5$ ng/ml, et 13,9 fois élevé pour un patient dont le PSA est entre 2 et 3 ng/ml. Ces observations sont importantes car elles permettent de rédiger des conseils sur l'intervalle idéal de dépistage. Ainsi sur base des résultats de la branche Suédoise de l'ERSPC, G. Aus conclu que les patients dont le PSA de départ était < 1 ng/ml peuvent sans danger ne répéter le dépistage que tous les 3 ans alors que les patients dont le PSA est $> 1,5$ ng/ml devrait se présenter tous les ans. A noter que dans le cadre du dépistage d'un patient asymptomatique, il n'y a aucun intérêt à répéter les dosages plus d'une fois par an (9). L'application stricte de ces recommandations pourrait déjà limiter le nombre de PSA et de biopsies inutiles. En effet, dans l'étude ERSPC, 35% des patients ont un PSA < 1 ng/ml (10).

Vers une meilleure utilisation du PSA

Un des aspects relativement peu développé par le rapport du KCE est le développement de stratégies visant à une meilleure utilisation du PSA.

- Adaptation des valeurs seuils en fonction de l'âge. La valeur moyenne du PSA augmente avec l'âge, c'est un élément important à rappeler aux patients. Plusieurs valeurs de référence ont été produites, nous en donnons une ici pour information (11).
- La densité de PSA (PSAd), ou rapport entre la valeur du PSA et la taille de la prostate, permet de distinguer les augmentations liées à l'hyperplasie bénigne de la prostate, la cause la plus fréquente d'augmentation modérée du PSA (12). Une adaptation de ce marqueur est la densité du PSA de la zone transitionnelle (PSA TZ) (13).
- Les isoformes du PSA, telles que le PSA libre ou complexé, et le rapport PSA libre/total. Le PSA est sécrété sous forme d'une pré-protéine qui doit être activée par clivage protéolytique. Après activation, le PSA circule dans le sang fixé à des molécules porteuse, essentiellement l'anti-chymotrypsine (PSA-ACT) et l'a2-macroglobuline (PSA-AMG), seule une petite partie circule librement, c'est le PSA libre (FPSA). Aujourd'hui on peut doser individuellement toutes ces sous-fractions, à l'exclusion du PSA-AMG. Les rapports entre ces différentes sous-fractions varient en présence d'un cancer prostatique et peuvent être utilisée pour décider de réaliser des biopsies de la prostate (14,15).
- L'étude de la cinétique d'évolution du PSA (vélocité ou temps de doublement) est récemment apparue comme l'évolution diagnostique majeure de ces dernières années. La

cinétique du PSA un outil de prédiction important chez le patient atteint d'un cancer de prostate, tant pour le suivi que pour la prédiction de la réponse et des récurrences lors d'un suivi sans traitement, d'une prostatectomie radicale ou d'une radiothérapie (4,16,17). Il est par ailleurs important de pouvoir posséder des valeurs sur une période de temps prolongée. A noter que l'utilité du calcul de la vitesse du PSA pour le diagnostic précoce est plus controversée, les études en cours ne démontrant pas d'avantage majeur sur le simple dosage du PSA (18,19).

En conclusion

La récente publication du KCE concerne essentiellement le rôle du PSA dans le dépistage de masse de la prostate chez des patients asymptomatiques non informés. La BAU soutient cette prise de position et recommande de ne pas pratiquer de dosage du PSA chez des patients asymptomatiques sans information préalable.

Mais la BAU soutient également que les patients ont le droit d'être informés sur le fait que le Cancer de la Prostate est une maladie fréquente, parfois mortelle mais curable si elle est diagnostiquée à des stades localisés. Les patients ont droit à cette information et ensuite choisir librement si ils souhaitent réaliser un dépistage.

Dans le cadre de ce choix informé, le PSA et ses dérivés sont en association avec le toucher rectal, l'échographie transrectale et, éventuellement, les biopsies de prostate: des outils capitaux pour le diagnostic et le traitement de cette affection urologique affligeante.

Références bibliographiques

1. Mambourg F, Van den Bruel A, Devriese S, et al: L'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le dépistage du cancer de la prostate. (15/05/2006), KCE reports 31B, 2006
2. Miller DC, Gruber SB, Hollenbeck BK, et al: Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 98:1134-41, 2006
3. Roemeling S, Roobol MJ, Postma R, et al: Management and Survival of Screen-Detected Prostate Cancer Patients who Might Have Been Suitable for Active Surveillance. *Eur Urol* 50:475-82, 2006
4. Klotz L: Active surveillance with selective delayed intervention using PSA doubling time for good risk prostate cancer. *Eur Urol* 47:16-21, 2005
5. Postma R, van Leenders AG, Roobol MJ, et al: Tumour features in the control and screening arm of a randomized trial of prostate cancer. *Eur Urol* 50:70-5, 2006
6. Scardino P: Update: NCCN prostate cancer Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 3 Suppl 1:S29-33, 2005
7. Hugosson J, Aus G, Lilja H, et al: Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. *Cancer* 100:1397-405, 2004
8. Ulmert D, Becker C, Nilsson JA, et al: Reproducibility and accuracy of measurements of free and total prostate-specific antigen in serum vs plasma after long-term storage at -20 degrees C. *Clin Chem* 52:235-9, 2006
9. Aus G, Damber JE, Khatami A, et al: Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized,

population-based study. Arch Intern Med 165:1857-61, 2005

10. Postma R, Schroder FH: Screening for prostate cancer. Eur J Cancer 41:825-33, 2005

11. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. Jama 270:860-4, 1993

12. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, et al: The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. Cancer 104:993-1003, 2005

13. Djavan B, Zlotta AR, Byttemier G, et al: Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. J Urol 160:411-8; discussion 418-9, 1998

14. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, et al: Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. Urology 60:4-9, 2002

15. Park J, Sokoll LJ, Bruzek DJ, et al: Comparison of total prostate-specific antigen and derivative levels in a screening population of black, white, and Korean-American men. Clin Prostate Cancer 2:173-6, 2003

16. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al: Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med 351:125-35, 2004

17. 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 294:440-7, 2005

18. Roobol MJ, Kranse R, de Koning HJ, et al: Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM). Urology 63:309-13; discussion 313-5, 2004

19. Schroder FH, Roobol MJ, van der Kwast TH, et al: Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? Eur Urol 49:460-5; discussion 465, 2006

Table 1	PSA (ng/ml)	% de patients qui ont développé un cancer endéans les 7 années de suivi
	< 0.5	0
	0.5 – 1.0	0.8
	1.0 – 1.5	4.8
	1.5 – 2.0	12.6
	> 2	> 20

Table 2	Catégorie d'âge	Valeurs de référence du PSA (ng/ml)
	40-49 ans	0.0 – 2.5
	50-59 ans	0.0 – 3.5
	60-69 ans	0.0 – 4.5
	70-79 ans	0.0 – 6.5