

## Cancer de la prostate: un pas en avant

# Dépistage individuel par dosage du PSA en fonction des risques

Franz Recker<sup>a</sup>, Marco Randazzo<sup>a,b</sup>, Stephen F. Wyler<sup>a</sup>, Andreas Huber<sup>c</sup>, Alexander Cornelius<sup>d</sup>, Burkhard Seifert<sup>e</sup>, Maciej Kwiatkowski<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Urologische Klinik und Prostatazentrum, Kantonsspital Aarau, Schweiz; <sup>b</sup> Urologische Klinik und Poliklinik, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz; <sup>c</sup> Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital Aarau, Schweiz; <sup>d</sup> Radiologische Klinik, Kantonsspital Aarau, Schweiz; <sup>e</sup> Institut für medizinische Biostatistik, Universität Zürich

Le cancer de la prostate se distingue des autres entités tumorales par le fait qu'il présente une prévalence élevée lorsque l'on se base sur des biopsies prostatiques, ce qui résulte en un grand nombre de surdiagnostics, soit de diagnostics de cancers de la prostate qui, en l'absence de dépistage, n'auraient affiché aucune pertinence clinique sur de nombreuses décennies. La validité du dosage du PSA a surtout été remise en cause par le biais du *Prostate Cancer Prevention Trial*. D'autres données montrent cependant que la hauteur du taux de PSA initial pourrait être un paramètre pronostique optimal de l'évolution au long cours d'un carcinome cliniquement pertinent et soulignent ainsi le rôle du PSA comme outil de stratification de risque à long terme. Des données suisses ont pour la première fois validé ces résultats de manière prospective.

## Introduction

Dans les discussions de politique sanitaire concernant les mesures de prévention, il existe une controverse portant sur le dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA (antigène prostatique spécifique), comparé par ex. au dépistage du cancer du sein ou du colon rarement remis en cause. Il en a résulté une analyse critique plus approfondie des données disponibles. D'une part, le dépistage par dosage du PSA présente un bénéfice pour la survie, qui augmente avec la durée de suivi [1]. Cependant, sur le plan quantitatif, l'étendue de ce bénéfice de réduction de la mortalité devrait être faussement réduite lors de la conduite d'études par plusieurs facteurs, notamment le pré-dépistage, l'effet de premier passage, le manque d'observance des participants à l'étude, la contamination du groupe de contrôle ainsi que par un «*healthy screening bias*». Néanmoins, la plus vaste étude de dépistage du cancer de la prostate, incontestée, la *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) avait suffisamment de puissance statistique – en raison de son grand nombre de participants – pour confirmer la question de la réduction de la mortalité après 9, 11 et 13 années (niveau de preuve A) [1, 2]. D'autre part, le cancer de la prostate est lui aussi confronté au problème inhérent à la médecine préventive, soit celui du surdia-



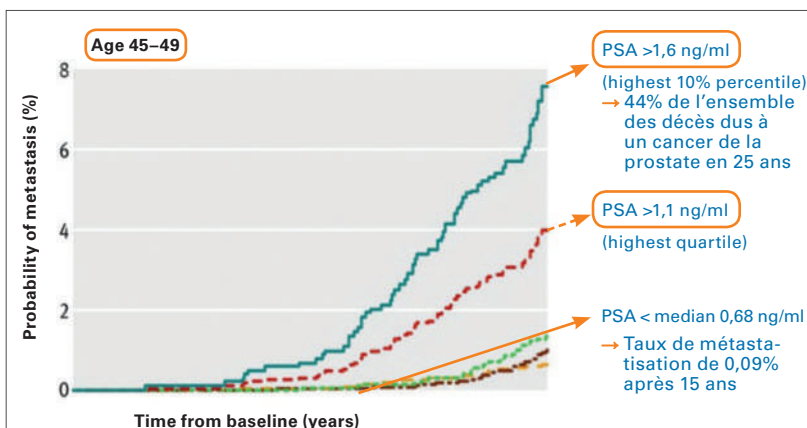
gnostic et du surtraitement, en fonction notamment de l'âge de la population de dépistage et de la fréquence de dépistage (30–52%). Des entraves inutiles à la qualité de vie de ces patients réduisent dès lors le bénéfice de survie et ont ainsi un impact négatif sur le rapport bénéfice/dommage. En 2014, Michael Barry exigeait:



Franz Recker

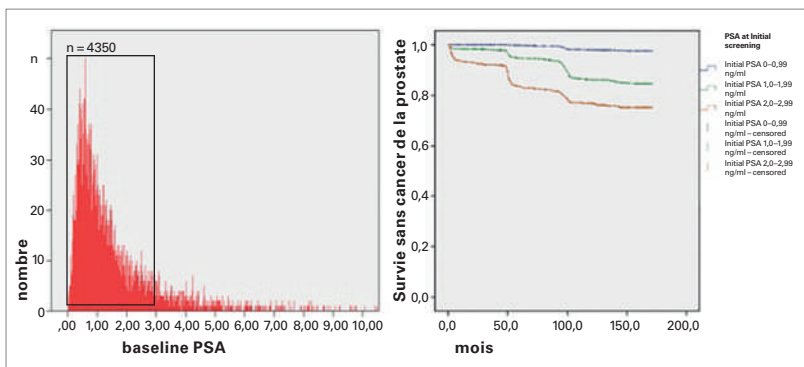


Marco Randazzo



**Figure 1:** Pronostic à long terme de métastatisation/décès par percentile de PSA. (Reproduit de Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate-specific antigen at age 40–55 and long-term risk of metastasis: case-control study. Vickers AJ, et al. *BMJ*. 2013;346:f2023; avec l'aimable permission de BMJ Publishing Group Ltd.)

“These recommendations include [...] increasing the interval between screening tests” [3], et Jonas Hugosson faisait référence aux principaux points nécessaires à l'amélioration du dépistage: “Avoid PSA tests in men with little to gain, do not treat those who do not need treatment” [4]. Ce dernier point forme la base de la surveillance contrôlée (stratégie de surveillance active) des tumeurs non pertinentes. Cette option sera abordée plus en détail dans le prochain numéro du *Forum Médical Suisse* (Iselin et al.). Sur la base des données prospectives multiparamétriques à long terme, principalement issues du bras suisse de l'ERSPC, une possibilité de stratification individuelle des risques est désormais disponible. Grâce à cette stratification, et comme pour la coloscopie, les intervalles entre les consultations de prévention peuvent être prolongés de manière significative chez une majorité des hommes et les surdiagnostics sont ainsi considérablement réduits. À l'inverse, des investigations sont à conduire plus tôt chez les patients appartenant aux groupes à risque.



**Figure 2:** Survie sans carcinome, en fonction du PSA initial. Reproduit avec l'aimable autorisation de Elsevier d'après Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. A «PSA Pyramid» for Men with Initial Prostate-specific Antigen  $\leq 3$  ng/ml: A Plea for Individualized Prostate Cancer Screening. *European urology*. 2014 Apr 18; epub ahead of print.

## Divergence entre la microscopie et la pertinence clinique

Le cancer de la prostate se distingue principalement des autres entités tumorales par le fait qu'il présente une prévalence autopsique élevée. Le phénomène du «cancer occulte de la prostate» a été décrit dès les années 1950 sur la base d'autopsies. Ce faisant, 40% des hommes âgés de 40 à 80 ans étaient porteurs de cellules prostatiques cancéreuses détectables au microscope [5]. Cette prévalence vérifiable par biopsie [6] a entraîné de nombreux surdiagnostics, c'est-à-dire de diagnostics de cancers de la prostate qui n'auraient eu aucune pertinence clinique pendant des décennies. Pour aucun autre cancer, la divergence entre les observations microscopiques et la pertinence clinique est aussi marquée: «seuls» 4–8% des hommes deviennent malades suite à la présence d'une tumeur! Néanmoins, le cancer de la prostate est la tumeur symptomatique la plus fréquente chez l'homme.

## Nouvelle valeur du test de PSA

La validité de la mesure de PSA a principalement été remise en cause par le biais du Prostate Cancer Prevention Trial [6]. Cette interprétation erronée de la mesure de PSA se basait sur des biopsies prostatiques réalisées chez des hommes dont les taux de PSA étaient  $\leq 4$  ng/ml et pour qui «un carcinome» avait été mis en évidence dans près de 9% des cas, même pour des valeurs de PSA  $< 1,0$  ng/ml. Malheureusement, il n'a pas été prêté attention au fait qu'il s'agissait ici d'une étude biopsique «statistique» de prévalence, sans suivi clinique. Dans ce contexte, comme il y a 50 ans déjà, seule la prévalence autopsique a été décrite (sans pertinence clinique). Les données rétrospectives du Malmö Preventive Project ont cependant permis une nouvelle analyse fondamentale de la valeur du taux de PSA, projet pour lequel des échantillons de sérum de 21 000 hommes ont été conservés entre les années 1974 et 1985 [7, 8]. Cette population n'a jamais été soumise à un processus de prévoyance, de telle manière qu'il a été possible, sur la base des carcinomes et des métastases qui se sont développés sur le plan clinique, d'évaluer le rapport entre le taux de PSA initial et l'évolution de la maladie sur une période de 27 ans. Ces données rétrospectives documentent que la hauteur du taux de PSA initial pourrait être un paramètre idéal pour prédire l'évolution à long terme vers un carcinome cliniquement pertinent et que le taux de PSA pourrait avoir un rôle à jouer dans la stratification du risque à long terme (fig. 1). Les données du bras suisse de l'ERSPC ont, pour la première fois, permis de valider ces résultats de manière prospective sur une période d'observation

de 14 ans [9]. La valeur prédictive négative permettant d'exclure des carcinomes cliniquement pertinents en cas de score de Gleason  $\geq 7$ , et ceci sur une période de 12 ans, était ainsi de 99,8% pour un PSA  $< 0,4$  ng/ml et de 99,2% pour un PSA compris entre 0,56 et 0,75 ng/ml. Il faut toutefois noter que la moitié des hommes âgés de 55 à 70 ans présentaient un taux de PSA initial de 0–1,0 ng/ml, ce qui devrait conduire à un allongement substantiel des intervalles entre les contrôles (jusqu'à env. 7 ans) [10]. L'évolution du carcinome sous 12 ans en cas de taux de PSA initiaux  $< 3$  ng/ml chez la population du canton d'Argovie est représenté dans la figure 2. Les données du bras néerlandais de l'ERSPC (Rotterdam) soutiennent ces résultats.

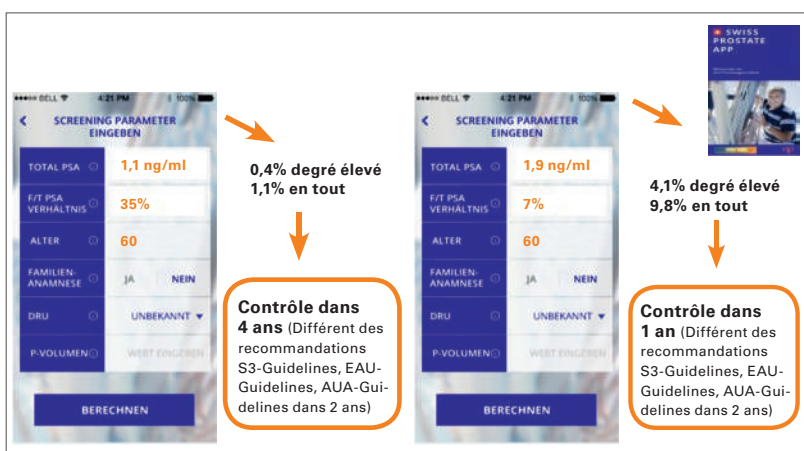
Concernant la fourchette d'un taux de PSA de 1 à 2 ng/ml, qui concerne près de 25% des hommes âgés de 55 à 70 ans, les données suisses ont montré que le taux de PSA libre s'avère être lui aussi un prédictif significatif du développement vers un carcinome agressif (hazard ratio = 2,9) [11]. Plus la prostate est petite, plus le pourcentage peu élevé de PSA libre, pas encore «caché» par le déficit en tissu prostatique bénin, constitue en fait un risque significatif! A l'inverse, une proportion élevée de PSA libre (par ex. 35%) pour de faibles taux de PSA total s'avère être un réducteur de risques, ce qui permet en pratique clinique d'allonger les intervalles entre les contrôles (fig. 3). Ces données ont été intégrées à un calculateur de risque disponible sous forme d'application («ProstateCheck»), au même titre que les résultats des biopsies basées sur le PSA ( $> 3,0$  ng/ml) issus du groupe de 5000 participants du bras suisse de l'ERSPC. Les taux de PSA total et de PSA libre ont en outre été complétés par l'anamnèse familiale, l'âge, le volume de la prostate et le résultat du toucher rectal.

## Stratification individuelle des risques sur la base du taux de PSA

Pour la stratification multiparamétrique des risques, une application sous forme de «ProstateCheck» est désormais disponible. Celle-ci permet d'une part de prolonger l'intervalle de temps entre les contrôles chez 75% des hommes, et ceci indépendamment du contrôle annuel, et d'autre part de poser de manière plus efficace l'indication d'une biopsie. Dorénavant, une valeur seuil statique de PSA (par ex. 4,0 ng/ml) unique n'est plus suffisante pour mener d'autres investigations; ces dernières dépendent davantage d'un pourcentage total d'env. 11% de risque calculé sur la base des paramètres mentionnés précédemment. La maxime «one size fits all» est donc obsolète. Lors de l'initiation d'investigations complémentaires, basée sur un résultat de 11% seulement, 17% des biopsies sont évitées, sans pour autant passer à côté d'un carcinome pertinent (fig. 4). Cette part diagnostique du calculateur est comparable à celle de l'outil de stratification de risque du groupe de travail de Rotterdam. Ce dernier outil ne prend cependant pas en compte le taux de PSA libre. Sur le plan statistique, cela se traduit par une aire sous la courbe (ASC) légèrement plus réduite pour les carcinomes agressifs, de l'ordre de 0,86 à Rotterdam par rapport à 0,89 dans le canton d'Argovie (tab. 1). Dans un diagramme (les Receiver Operating Characteristics), le taux de résultats «vrais positifs» est transposé par rapport au taux de résultats «faux positifs».

## «Smarter Medicine» au quotidien du cabinet médical

«Finissons-en avec les contrôles annuels pour tous, mais mettons plus en avant les contrôles pour les groupes à risque.» L'application «ProstateCheck» en Suisse et le calculateur de risque ERSPC du groupe de travail de Rotterdam supportent ce concept. En ce qui concerne la partie pronostique (PSA  $< 3$  ng/ml), l'application suisse dispose d'un paramètre supplémentaire, soit la prise en compte du PSA libre, ce qui est utile pour le praticien vu que ce taux lui permet de prolonger les intervalles entre les contrôles, entraînant ainsi une réduction de plus de 50% du nombre de tests PSA réalisés, et par là même une réduction des surdiagnostics. En ce qui concerne la partie diagnostique (PSA  $\geq 3$  ng/ml) de l'outil, l'application permet d'éviter de prescrire des investigations supplémentaires et de poser ainsi des indications plus ciblées. L'étendu dépend en fait du choix de la valeur seuil de risque. Avec une valeur seuil de 11%, le bras suisse de l'ERSPC n'est passé à côté d'aucune tumeur pertinente, tout en ayant évité 17% d'investigations. A titre d'information, les résultats individuels de



**Figure 3:** En cas de valeur de PSA de base de 1,1 ng/ml et de ratio PSA élevé (35%), le risque de cancer de la prostate est de 1,1%. Parmi tous les hommes, seuls 0,4% présentaient un carcinome agressif dans cet intervalle de PSA (intervalle situé entre 1 et 2 ng/ml au moment de l'inclusion dans l'étude). La situation est différente lorsque le ratio est faible, dans quel cas le risque de tumeur agressive augmente considérablement.



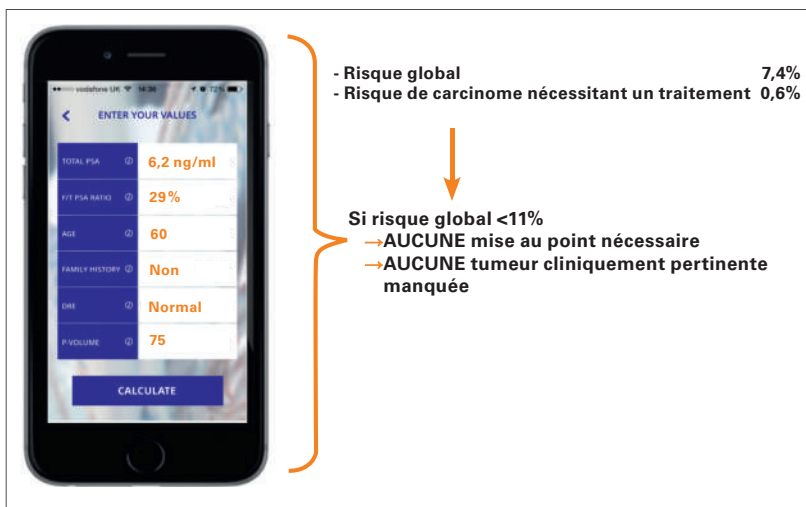


Figure 4: Nouvelle application pour la stratification des risques.

Correspondance:  
Franz Recker  
Urologische Klinik und  
Prostatazentrum – Zentrum  
Kantonsspital Aarau  
CH-5001 Aarau  
franz.recker[at]ksa.ch

l'application «ProstateCheck» seront envoyés par e-mail aux collègues qui le souhaitent.

Conformément à l'algorithme diagnostique implémenté au Centre pour la prostate de l'Hôpital cantonal d'Aarau, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la prostate est effectuée de manière routinière après dépassement de la valeur de 11% indiquée par l'applica-

Tableau 1: Calculateurs de risque diagnostiques PSA >3,0.

	Rotterdam	Argovie	
		Seuil supposé du risque calculé, avec répercussions correspondantes sur le nombre de biopsies évitées et de tumeurs non détectées, respectivement de 11% et 15%.	
Valeur seuil	12,5%	15%	11%
Biopsies évitées	33%	33%	(17%)
Cancers de la prostate non détectés	13%	14%	(8%)
dont indolents	70%	81%	(100%)
<b>ASC</b>			
Générale	0,79		0,74
Degré élevé	0,86		0,89

tion ProstateCheck. Si cet examen met en évidence des résultats laissant suspecter la présence d'un carcinome, on procède alors à une biopsie transrectale échoguidée de la ou des zones suspectes, par fusion d'images IRM/échographie.

Ainsi, la pratique jusqu'ici courante de biopsies échoguidées non ciblées est abandonnée, et seules la ou les lésions suspectes de la prostate sont encore biopsiées, de manière sélective et ciblée.

## Perspectives

À l'avenir, les outils destinés à la stratification des risques doivent pouvoir jouer un rôle encore plus essentiel, car de nouvelles kallicréines vont s'ajouter aux paramètres actuels. Par ailleurs, un nouveau champ de recherche s'ouvre avec les marqueurs génétiques (par ex. les polymorphismes nucléotidiques, les tests d'analyse du cycle cellulaire ou le PCA3), qui devraient nous permettre de mieux prédire le diagnostic ainsi que l'évaluation de l'agressivité de la tumeur.

### Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

### Photo de couverture

© Myrabella | Wikimedia Commons

### Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

## L'essentiel pour la pratique

- Le dépistage par dosage du PSA est une décision individuelle de l'homme éclairé. Ce type de dépistage permet de réduire nettement la mortalité du cancer de la prostate.
- Le nombre de sujets à traiter ainsi que celui de sujets à diagnostiquer afin de prévenir un décès s'avèrent être tous les deux élevés, comme pour les autres entités tumorales; il est donc souhaitable d'améliorer le rapport bénéfice-dommages.
- Les données à long terme du bras suisse de l'ERSPC ont montré, pour la première fois de manière prospective, que le taux PSA total et celui du PSA libre constituaient des paramètres indépendants pour prédire le développement (ou le NON-développement!) à long terme vers un cancer de la prostate (sur une période de suivi de 14 ans). Chez plus de 75% des hommes, il est désormais possible de prolonger jusqu'à 7 ans l'intervalle entre les visites de contrôle, ce qui permet de réduire nettement le nombre de surdiagnostics. Par ailleurs, un dépistage plus efficace des groupes à risque est lui aussi devenu possible.
- Les algorithmes de mise au point développés en collaboration avec l'Université de Zurich sont accessibles aux praticiens via une application («ProstateCheck»).

## Literatur / Références

- 1 Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014 Dec 6;384:2027–35.
- 2 Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *The New England journal of medicine*. 2009 Mar 26;360:1320–8.
- 3 Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *Jama*. 2014 Mar 19; 311:1143–9.
- 4 Carlsson S, Vickers AJ, Roobol M, et al. Prostate cancer screening: facts, statistics, and interpretation in response to the US Preventive Services Task Force Review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Jul 20; 30:2581–4.
- 5 Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. *The Journal of pathology and bacteriology*. 1954 Oct;68:603–16.
- 6 Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *The New England journal of medicine*. 2004 May 27;350:2239–46.
- 7 Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*. 2013;346:f2023.
- 8 Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ*. 2014; 348:g2296.
- 9 Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. A “PSA Pyramid” for Men with Initial Prostate-specific Antigen  $\leq$  3 ng/ml: A Plea for Individualized Prostate Cancer Screening. *European urology*. 2014 Apr 18: epub ahead of print.
- 10 Randazzo M, Beatrice J, Huber A, et al. Is further screening of men with baseline PSA  $<$  1 ng/ml worthwhile? The discussion continues – Results of the Swiss ERSPC (Aarau). *Int J Cancer*. 2015 Aug 1;137(3):553–9.
- 11 Randazzo M BJ, Huber A, Grobholz R, Manka L, Recker F, Kwiatkowski M. Future Risk for intermediate and high risk Prostate Cancer in Men with baseline PSA of 1–3 ng/ml and Low Free-to-total PSA-Ratio in a Prospective Population-Based Screening Trial (ERSPC Switzerland). *European Association of Urology, 29th Congress, Stockholm*. 2014: Poster Session 69, Monday, 14 April 2014; MP69–04.