



Le Point Sur



➤ Pr Arnaud Villers Urologue, CHRU Claude Huriez - Lille

Utilisation du PSA Libre

Dans le sérum, la forme libre du PSA représente en moyenne 30% du PSA total et la forme complexée 70%. Son taux, rapporté au taux du PSA total, est exprimé en pourcentage (de PSA libre/PSA total) La répartition du rapport de PSA libre est montrée dans la **figure 1**.

Il a été montré que la proportion de PSA complexé était plus élevée chez des hommes avec un cancer que chez ceux avec une HBP (1). Le pourcentage du PSA libre/PSA total s'abaisse donc en cas de cancer.

Dans une série où le PSA total était entre 4 et 10 ng/ml, le taux global de détection de cancer par biopsie était de 25%. Ce taux de détection était de 56% en cas de rapport de PSA libre < 10% et de 8% en cas de rapport de PSA >

25% (2). La spécificité du rapport du PSA libre est meilleure que celle du PSA total, et des études sont en cours pour évaluer si les isoformes du PSA libre (**Figure 2**) (3) n'ont pas une spécificité encore meilleure.

Pourtant, **l'intérêt du dosage associé du PSA libre** et du calcul du rapport PSA libre/PSA total, pour la détection du cancer **en première intention** n'est toujours pas validée.

Les deux raisons principales sont :

1. Les variations importantes des résultats du PSA libre et donc du rapport PSA libre/PSA total en fonction des fabricants des kits de dosage utilisés. Le PSA Total, la fraction libre et la fraction complexée sont dosables en routine. Chaque résultat de labora-

toire devrait indiquer la méthode de dosage et une valeur de normalité validée pour chaque test. En effet, près de 80 kits différents existent en Europe. En France sur les 31 kits de dosage disponibles, dont 15 dosent aussi le PSA libre, 13 sont surtout utilisés. L'utilisation clinique en routine est mise en défaut par des problèmes de standardisation des anticorps et des méthodes de l'analyse immunologique d'un test à l'autre. Des coefficients de variation du résultat entre deux méthodes de dosage sont de +/- 50% pour le PSA total et +/- 15% pour le PSA libre (4).

Des combinaisons arbitraires de tests de différents fabricants dosant le PSA total ou libre ne devraient pas être utilisées pour

Percentiles :	5%	25%	50%	75%	95%
	↓ _____	↓ _____	↓ _____	↓ _____	↓ _____
% PSA libre	15%	23%	30%	37%	48%

Figure 1 : Répartition des valeurs du % PSA libre dans une population (8). La médiane (30%) est observée au percentile 50%

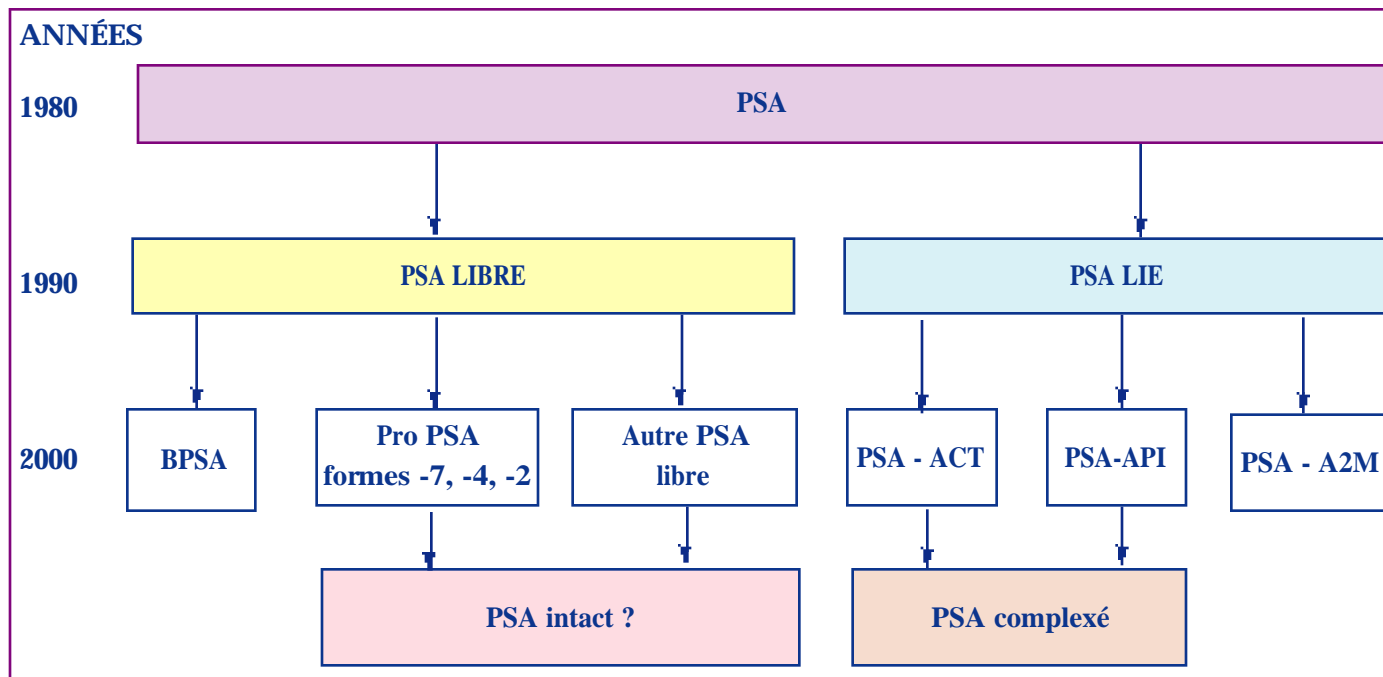


Figure 2 : Les nouvelles formes du PSA (3)

calculer le rapport PSA libre/PSA total, à moins que des études adéquates aient validé la performance diagnostique et la valeur seuil (5). Dans la plupart des études, un seuil de 25 % est nécessaire pour obtenir une sensibilité de 90 à 95%, avec des spécificités variables.

2. Les mauvaises performances de l'utilisation de ce rapport qui, s'il permet d'éviter 20 % des biopsies inutiles (spécificité de 20 %), le fait au prix de la non détection :10 % des cancers (sensibilité de 90 %) , ce qui n'est pas acceptable.

En première intention, chez un homme n'ayant pas eu de biopsies. L'étude de Catalona 1998 (6) a montré une spécificité de 20 % pour un PSA total entre 4 et 10ng/ml et une valeur seuil de 25% (tableau 1). Ce pourcentage

de biopsies inutiles évitées est de 20 à 30 % (spécificité), mais s'accompagne d'une perte de 5 à 10 % de cancers détectés (sensibilité de 90 à 95 %) par rapport à l'utilisation du PSA total seul. Ce risque de 5 à 10 % de méconnaître un cancer, de volume significatif chez un homme de moins de 65 ans, explique pourquoi l'utilisation du PSA libre pour indiquer des biopsies prostatiques n'est pas recommandé en routine.

Le gain en spécificité montre des variations importantes d'un test à l'autre de 78 à 100 % pour des valeurs seuil de 14 à 28 % (7) et d'un dosage à l'autre pour un même test (8). L'étude de Van Cangh et celle de Catalona (9,10) ont montré que le rapport PSA libre/PSA total pouvait avoir un intérêt pour une valeur de PSA < 4 ng/ml. Ces résultats doivent être confirmés.

L'utilisation en **deuxième intention du dosage du PSA libre** et du rapport PSA libre/PSA total associé à celui du PSA total apporte par contre un élément prédictif supplémentaire de la présence d'un cancer lors d'une deuxième série de biopsies chez un homme ayant eu une première série négative (11,12). Sa prescription par l'urologue uniquement dans cette situation est validée. Le but est de proposer une deuxième série de biopsies dans les trois mois ou de préciser le rythme de surveillance clinique et biologique. Une deuxième série de biopsies pourrait être indiquée si le pourcentage de PSA libre est inférieur à 15 % et qu'une première série de biopsies n'a pas mis en évidence de cancer (13).

Donc, **le dosage du PSA total reste le test biologique de référence** en première intention pour

Tableau 1 : Pourcentage de PSA libre, sensibilité et spécificité pour la détection du cancer de la prostate (6)

Valeur seuil du % de PSA libre	Sensibilité (nombre de cancers détectés)(nombre) [95% CI]	Spécificité (nombre de biopsies non nécessaires évitées) (nombre) [95% CI]
≤ 2 2 %	90 % (341/379) [86-93]	29 % (115-394) [25-34]
≤ 2 5 %	95 % (358/379) [92-97]	20 % (80-394) [16-24]

le dépistage et l'indication de biopsies :

La valeur de normalité du PSA total < à 4 ng/ml est classiquement admise. Mais ayant été fixée de façon arbitraire il y a deux décennies, elle doit être reconsidérée d'après les résultats des études récentes de dépistage.

Actuellement, il est préférable d'abaisser les valeurs seuil du PSA total à 3ng/ml plutôt que d'utiliser le rapport PSA libre/PSA total (par exemple < 25%) si le PSA total est < 4 ng/ml, pour indiquer une biopsie (14).

Ici encore, il n'y a pas de standardisation du dosage du PSA total, au moins en ce qui concerne la norme des calibrateurs. Un dosage de 3 ng/ml réalisé avec le kit (Tandem-R) correspond à un résultat à 2.6 ng/ml réalisé avec le kit Abbott AxSYM (15). La norme du Kit Tandem-R est celle utilisée dans l'étude de dépistage ERSPC (18).

Un abaissement de la valeur seuil à 2,5ng/ml avant 50 ans est aussi étudié (17).

Le dosage du PSA libre double le prix du dosage du PSA total passant de B70 à B140. Le PSA libre

doit être indiqué sur l'ordonnance de prescription pour être dosé en plus du PSA total, et dans ce cas ne doit être dosé que si le taux du PSA total est compris dans une zone réflexe entre 2 et 10 ng/ml.

Les conclusions du comité de cancérologie de l'AFU en 2000 (18) sont donc inchangées.

CE QU'IL FAUT RETENIR

- ⇒ Le dosage du PSA libre n'est toujours pas recommandé pour le dépistage du cancer de la prostate en première intention.
- ⇒ Les études concernant le dosage de la fraction libre du PSA total continuent, comme celles concernant les autres variations d'utilisation du PSA total, pour améliorer sa spécificité.
- ⇒ Mais toujours pas de niveau de preuve suffisamment élevé pour justifier l'inclusion du PSA libre dans les recommandations de pratiques cliniques.
- ⇒ Le dosage sérique du PSA total, en association au toucher rectal, reste le test biologique de référence pour le dépistage du cancer de la prostate qu'il s'agisse des recommandations de l'AFU ou celles de la majorité des autres pays.
- ⇒ L'utilisation en deuxième intention du rapport PSA libre/PSA total associé à celui du PSA total apporte par contre un élément prédictif supplémentaire de la présence d'un cancer lors d'une deuxième série de biopsies chez un homme ayant eu une première série négative.

RÉFÉRENCES

- 1 STENMAN U.H., LEINONEN J., ALFTHAN H., RANNIKKO S., TUHKANEN K., ALFTHAN O.: A complex between prostate-specific antigen and alpha 1- antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res*, 51, 222-226 ; 1991.
- 2 CATALONA W.J., PARTIN A.W., SLAWIN K.M., et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial [see comments]. *Jama*, 279, 1542-1547 ;1998,.
- 3 STEPHAN et al Prostate-spécific antigen, its moléculaire forms and other kallikrein markers for detection of prostate cancer *Urology* 59 :2-8 ;2002.
- 4 DAVER A., DALIFARD I.: Quel avenir pour les marqueurs tumoraux sériques ? Mise à jour des systèmes et techniques de dosage. *Spectra Biologie*, 18, 28-38 ; 1999.
- 5 OBERPENNING F, WEINING C, BRANDT B, et al. Combining free and total PSA assays from different manufacturers : the pitfalls . *Eur Urol* 42 : 577-582 ;2002
- 6 CATALONA W.J., PARTIN A.W., SLAWIN K.M., et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial [see comments]. *Jama*, 279, 1542-1547 ;1998.
- 7 WOODRUM DL, BRAWER MK, PARTIN AW, CATALONA WJ, SOUTHWICK PC. Interpretation of free prostate-specific antigen: clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 159:5-12 ; 1998.
- 8 ROTH HJ, CHRISTENSEN-STEWARD S, BRAWER MK. A comparison of three free and total PSA assays. *PCPD* 1:326-331 ;1998.
- 9 VAN CANGH P. Free to total prostate-specific antigen [PSA] ratio improves the discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia [BPH] in the diagnostic gray zone of 1.8 to 10 ng/ml total PSA. *Urology* 1996; 48:67-70.
- 10 CATALONA WJ, SMITH DS, ORNSTEIN DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostatic examination: Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 277:1452-1455 ; 1997.
- 11 FOWLER JJ, BIGLER S, MILES D, YULKUT D. Predictors of first repeat biopsy cancer detection with suspected local stage prostate cancer. *J-Urol* 163:813-818 ; 2000..
- 12 DJAVAN B, REMZI M, PARTIN AW, ET AL. Optimal predicators of prostate cancer in repeat biopsy: A prospective study in 1051 men. *J Urol* 163:1144-1148 ; 2000..
- 13 LETRAN J.L., BLASE A.B., LOBERI-ZA F.R., MEYER G.E., RANSOM S.D., BRAWER M.K.: Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: use of free-to-total prostate specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma. *J Urol*, 160, 426-429 ;1998..
- 14 in Prostate cancer. 3d Edition International Consultation on Prostate cancer. Editors MURPHY G, KHOURY S, PARTIN A, DENIS L. Chapitre Markers and Prognostic Factors. RESNICK MI. et al . sous-presse 2003
- 15 LEEWANSANGTONG S, GOKTAS S, LEPOFF R, et al. Comparability of serum PSA measurement between the hybritech Tandem-R and ABBOTT AxSYM assays. *Urology* 52 : 467-469 ; 1998.
- 16 FH SCHRÖDER, M ROOBOL-BOUTS, AN VIS, T VAN DER KWAST, R KRANSE. Prostate specific antigen based early detection of prostate cancer - validation of screening without rectal examination. *Urology* 57,83-90, 2001.
- 17 RJ BABAIAN, DA JOHSTON, W NACCARATO, A AYALA, VA BHADKAMKAR, HA FRISCHE. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2,5 and 4,0 ng/ml : relation to biopsy strategy. *J Urol* 165, 757-760, 2001.
- 18 A.VILLERS, D. CHAUTARD : PSA libre : l'utilisation en routine est prématurée pour le dépistage du cancer de prostate. *Progrès en Urologie*, 10 618-621, 2000
- 19 OESTERLING J.E., JACOBSEN S.J., KLEE G.G., PETERSSON K., PIIRONEN T., ABRAHAMSSON P.A., STENMAN U.H., DOWELL B., LOVGREN T., LILJA H.: Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J. Urol*, 1995, 154, 1090-1095 ■