

EDITORIAL

Chers lecteurs:

Vous trouverez dans ce numéro de ReFlections deux articles particulièrement intéressants et instructifs. Le premier fait le point des connaissances utiles sur le mélanome cutané et ses états précancéreux. Nous exposons de plus les grandes lignes des principales évolutions du nouveau système de classification par stades publié par l'American Joint Committee on Cancer pour le cancer de la peau, dans la 7e édition de son manuel de stadification du cancer (Cancer Staging Manual).

Le second article, signé par le Dr. Robert Coates, est la suite d'un premier volet sur le cancer de la prostate paru dans le Volume 22 de ReFlections qui traitait plus précisément des statistiques, des facteurs de risque et du degré de différenciation histologique. Vous allez découvrir cette fois les avantages et les enjeux du dépistage du cancer de la prostate par le PSA. Tous commentaires sur ces deux sujets sont bien entendu les bienvenus.

J. Carl Holowaty M.D., D.B.I.M.



J. Carl Holowaty
cholowaty@rgare.com

MÉLANOME CUTANÉ ET PRINCIPALES ÉVOLUTIONS DE LA NOUVELLE CLASSIFICATION PAR STADES

Dr. J. Carl Holowaty M.D., D.B.I.M.

L'American Joint Committee on Cancer a récemment publié la 7e édition de son manuel de stadification du cancer (Cancer Staging Manual). Cet article fait le point des connaissances utiles sur le mélanome cutané et ses états précancéreux, et expose les grandes lignes des principales évolutions de la classification par stades par rapport aux versions précédentes.

Le mélanome est une tumeur maligne développée à partir des mélanocytes, cellules productrices de la mélanine, le pigment qui donne la coloration à la peau, aux cheveux et à l'iris. Le mélanome peut siéger sur la peau tout autant que sur l'œil. Pour des questions de concision, cet article sera consacré exclusivement au mélanome cutané.

Le cancer de la peau est le plus fréquent des cancers aux États-Unis et la sixième cause de mortalité par cancer. Près de 2 % des nouveau-nés développeront

un mélanome cutané au cours de leur vie (source : <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>).

Le mélanome est moins fréquent que les carcinomes cutanés basocellulaires et épidermoïdes mais c'est le cancer cutané dont le pronostic est le plus sévère. On estime qu'environ 750.000 Américains avaient un antécédent de mélanome en 2006. C'est donc une pathologie que les tarificateurs doivent bien comprendre en termes de facteurs pronostiques de mortalité et de sélection des risques. Le National Cancer Institute estime que plus de 68.000 cas de mélanome auront été diagnostiqués en 2009 (hommes et femmes confondus), dont 8.650 décéderont de cette maladie.



Le mélanome est relativement rare avant l'âge de 20 ans ; la répartition de l'incidence dans les autres classes d'âge est relativement uniforme.

Age au diagnostic	Pourcentage du total
>20	0.9%
20 - 34	7.8%
35 - 44	12.4%
45 - 54	18.9%
55 - 64	19.8%
65-74	17.7%
75 - 84	16.8%
85+	5.7%

Source: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>

Le mélanome survient dans tous les groupes ethniques, il est cependant beaucoup plus fréquent chez les sujets à peau claire comme le montre le tableau ci-dessous qui affiche l'incidence pour 100.000 habitants ajustée sur l'âge.

Groupe ethnique	Homme	Femme
Tous les groupes ethniques	25.0	15.8
Blancs	28.9	18.7
Noirs	1.1	1.0
Asiatiques/ populations des îles du Pacifique	1.6	1.3
Amérindiens/ populations autochtones d'Alaska	3.9	2.8
Hispaniques	4.6	4.7

Source: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>

La survie après le diagnostic est étroitement corrélée au stade histologique. Grâce à l'introduction du dépistage et à la sensibilisation du public, la majorité des mélanomes sont néanmoins découverts précocement, sans extension locorégionale.

Stade	Distribution	Survie à 5 ans
Localisé	84%	98.1%
Extension régionale	8%	61.9%
Extension à distance	4%	15.3%
Stade indéterminé	4%	75.4%

Source: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>

Il existe quatre grands types de mélanome, dont trois caractérisés par une phase in situ : le mélanome à extension superficielle, le mélanome malin type lentigo ou mélanome de Dubreuilh, et le mélanome acral-lentigineux. Le mélanome nodulaire est quant à lui invasif d'emblée.

Le mélanome à extension superficielle représente 70 % des mélanomes et constitue la première cause de mortalité par cancer chez l'adulte jeune. L'aspect initial est celui d'une tache plane qui s'étend de manière horizontale. Le mélanome de Dubreuilh prédomine sur la face et s'observe chez les sujets de plus de 50 ans. Il peut présenter un aspect similaire à celui des taches de vieillesse. La lésion est plane et à croissance lente, d'où l'intérêt de la détecter et de la traiter à temps. Le mélanome acral-lentigineux représente seulement 5 % des mélanomes et se développe sur la paume des mains ou la plante des pieds, ainsi que sur les muqueuses en particulier dans la région sublinguale. Sa localisation dans des zones "cachées" peut retarder le diagnostic et le traitement. Le mélanome nodulaire, qui représente 15 % des mélanomes, est la forme la plus agressive, d'évolution rapidement verticale.

Il existe quelques types rares de mélanome. Le mélanome amélanotique apparaît généralement sous la forme d'une nodosité rose ou rouge plutôt que de couleur foncée. Le mélanome desmoplastique neurotrope ressemble à une cicatrice dépigmentée ou à un kyste.

La pathogenèse du mélanome est mal comprise. Le mélanome se développe souvent sur des zones de la peau riches en mélanine comme les nævus, mais il semble que plus de 60 % des cas apparaissent de novo sur peau saine sans lésion préexistante. Les facteurs de risque du mélanome sont en revanche largement connus.

Ils comprennent :

- Exposition solaire, en particulier les coups de soleil avec cloques dans la petite enfance
- Présence de nombreux grains de beauté
- Peau claire
- Antécédents familiaux de mélanome
- Antécédents personnels de mélanome
- Patients immunodéprimés suite à une chimiothérapie ou une pathologie telle que le SIDA ou un lymphome

Le principal facteur de risque du mélanome, que ce soit en présence d'une histoire familiale de mélanome ou dans la population générale, est l'existence d'un syndrome du nævus dysplasique ou atypique (les deux termes étant généralement utilisés de manière interchangeable). Ce syndrome est également appelé BK-mole syndrome ou syndrome FAMMM (mélanomes atypiques multiples familiaux).

Le tableau ci-après donne le risque relatif de développer un mélanome en fonction du nombre de nævus normaux et de nævus atypiques ou dysplasiques:

Type	Nombre	Risque relatif ajusté
Nævus > 2 mm et < 5 mm	0 – 24	1.0
	25 – 49	1.8 (1.3 – 2.5)
	50 – 99	3.0 (2.1 – 4.4)
	> 100	3.4 (2.0 – 5.7)
Nævus non dysplasiques > 5 mm	0	1.0
	1	0.9 (0.7 – 1.3)
	2 – 4	1.3 (1.0 – 1.8)
	5 – 9	1.7 (1.0 – 2.7)
	> 10	2.3 (1.2 – 4.3)
Nævus dysplasiques (atypiques)	Aucun	1.0
	Indéterminé	1.0 (0.7 – 1.6)
	1	2.3 (1.4 – 3.6)
	2 – 4	7.3 (4.6 – 12.0)
	5 – 9	4.9 (2.5 – 9.8)
	> 10	12.0 (4.4 – 31.0)

Source: American College of Physicians

En cas d'antécédent familial de mélanome, la présence de deux nævus atypiques ou dysplasiques est suffisante pour répondre à la définition d'un tel syndrome. Il n'existe pas en revanche de définition quantitative en l'absence d'histoire familiale de mélanome. Il faut souligner ici que les nævus atypiques ou dysplasiques peuvent ne pas se transformer en mélanome mais que leur présence augmente le risque de mélanome. Une personne ayant un antécédent familial de syndrome de nævus dysplasique a un risque de développer un mélanome au cours de la vie voisin de 100 % ; un examen clinique régulier complet est donc primordial pour pouvoir instituer un traitement dès que possible.

Des modifications des nævus selon la règle ABCDE expliquée ci-après suggèrent une atypie ou une malignité franche :

- A**symétrie de la lésion
- B**ords irréguliers, festonnés ou mal limités
- C**ouleur inhomogène
- D**iamètre > 6 mm
- E**volution de la lésion en taille, forme ou couleur

Il existe d'autres signes d'alerte : prurit, présence de croûte ou de saignement. Le diagnostic certain est posé après étude des antécédents médicaux et des facteurs de risque, inspection de tous les nævus inhabituels, palpation des ganglions lymphatiques, observation des lésions par dermoscopie ou microscopie de surface et examen histologique à partir d'un échantillon obtenu selon différentes techniques de biopsie tissulaire. La biopsie peut être réalisée par incision, par excision ou au punch. La biopsie par shaving n'est généralement pas pratiquée à moins d'une suspicion relativement faible de mélanome. Si l'on suspecte une atteinte ganglionnaire, le ganglion peut être enlevé en totalité ou une ponction ganglionnaire peut être pratiquée à l'aide d'une aiguille fine.

On peut de plus réaliser le repérage et la biopsie du ganglion sentinelle par l'injection d'un colorant associé à un traceur radioactif pour identifier au mieux l'extension de la lésion primitive. La recherche de métastases à distance repose sur différents examens d'imagerie: radiographie thoracique, scanner, imagerie par résonance magnétique, tomographie par émission de positons et scintigraphie osseuse.

Une fois le diagnostic de cancer confirmé et tous les résultats d'examens recueillis, il est possible de préciser le stade du cancer, qui va déterminer à la fois le traitement et le pronostic comme illustré ci-dessous:

Classification T	% survie à 5 ans (arrondi au chiffre supérieur)	% survie à 10 ans (arrondi au chiffre supérieur)
T1a	97	93
T1b	94	87
T2a	91	83
T2b	82	67
T3a	79	66
T3b	68	55
T4a	71	57
T4b	53	39

Source: American Joint Committee on Cancer 2010

Le graphique ci-dessous affine ces données pronostiques en montrant la survie au stade T1 en fonction de l'épaisseur tumorale et de l'activité mitotique:

Epaisseur (mm)	Nombre de mitoses	% survie à 5 ans (arrondi au chiffre supérieur)	% survie à 10 ans (arrondi au chiffre supérieur)
0.01 – 0.50	< 1.0	99	97
0.01 – 0.50	> 1.0	97	95
0.51 – 1.00	< 1.0	98	93
0.51 – 1.00	> 1.0	94	87

Source: American Joint Committee on Cancer 2010

L'activité mitotique aux stades I et II est de plus corrélée à la survie:

Nombre de mitoses/mm ²	% survie à 5 ans (arrondi au chiffre supérieur)	% survie à 10 ans (arrondi au chiffre supérieur)
0 – 0.99	97	93
1.0 – 1.99	92	84
2.0 – 4.9	87	75
5.0 – 10.99	78	68
11.00 – 19.99	70	58
> 20	59	48

Source: American Joint Committee on Cancer 2010

Le graphique ci-après montre les implications pronostiques majeures pour la survie en cas d'atteinte ganglionnaire ou métastatique:

Stade anatomo-pathologique	TNM	% survie à 5 ans	% survie à 10 ans
IIIA	N1a	69	63
	N2a	63	57
IIIB	N1a	53	38
	N2a	50	36
	N1b	60	48
	N2b	46	39
IIIC	N1b	29	24
	N2b	24	15
	N3	26	18
IV	M1a	19	16
	M1b	7	3
	M1c	10	6

Source: American College of Physicians

La classification initiale par stades du mélanome a été élaborée en 1983 par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Elle distinguait quatre stades et intégrait l'épaisseur tumorale et le niveau anatomique d'invasion pour la maladie localisée. Il a été ensuite recommandé d'utiliser, en cas de discordance, l'indice de Breslow mesurant l'épaisseur en millimètres de préférence au niveau de Clark qui considère le niveau de pénétration dans les différentes couches de la peau.

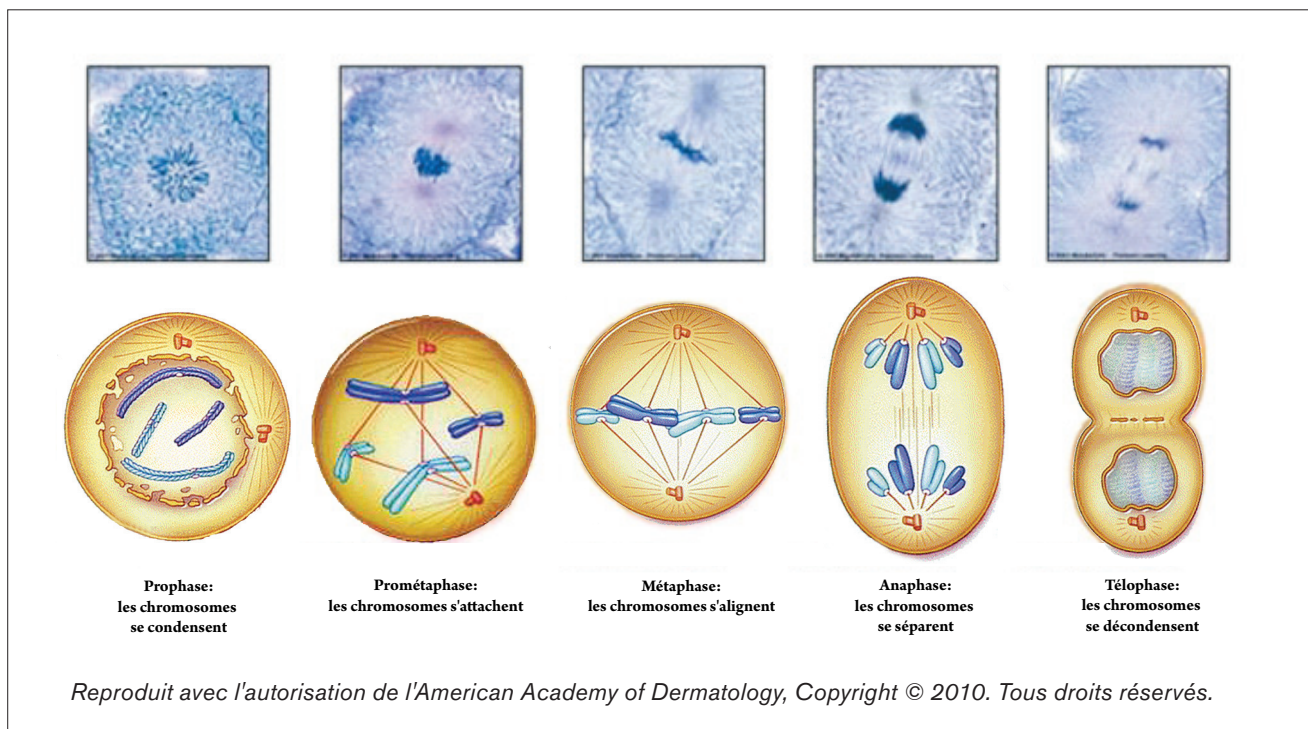
Ce système a fait l'objet d'une révision majeure en 2002, pour intégrer notamment l'ulcération histologique et le nombre (et non plus la taille) des ganglions lymphatiques atteints. L'utilisation du niveau de Clark était recommandée pour les lésions de faible épaisseur seulement, sa valeur étant jugée peu importante pour les lésions plus épaisses. L'envahissement ganglionnaire faisait de plus apparaître la distinction entre métastases microscopiques (détectées par l'histopathologie du ganglion sentinelle) et macrométastases.

Le compte rendu histologique peut donner également diverses indications pronostiques:

- Régression
 - o Indique qu'à un moment la tumeur a envahi la peau plus profondément qu'au moment de la biopsie
 - o Suggère que le système immunitaire est capable de modifier le mode de croissance du mélanome
 - o La régression spontanée partielle est un phénomène fréquent
 - o La régression spontanée totale durable est un phénomène rare
 - o Il est suggéré de considérer la profondeur de Breslow comme étant la profondeur maximale de la régression notée
- Lésions satellites
 - o Ce sont des lésions cutanées ou sous-cutanées situées dans les 2 cm de la tumeur primitive dont elles constituent une extension intralymphatique
- Métastases en transit
 - o Ce sont des métastases locorégionales envahissant les vaisseaux lymphatiques du derme et de l'hypoderme à plus de 2 cm de la tumeur primitive mais en deçà du premier relais ganglionnaire régional

Nouvelle classification par stades de l'AJCC

La dernière édition (7e) de la classification par stades de l'AJCC reprend la plupart des critères des versions antérieures, à quelques exceptions notables près. Le premier point nouveau est que le niveau de Clark n'est désormais plus pris en compte.



La deuxième modification significative concerne l'évaluation de l'activité mitotique. Alors qu'auparavant le nombre de mitoses était exprimé par champ au fort grossissement (cfg), la 7e édition calcule le nombre de mitoses par millimètre carré (mm²). Les statistiques de survie montrent de manière significative que la survie décroît avec le nombre de figures de mitose, en particulier pour les mélanomes de faible épaisseur. L'activité mitotique est le deuxième marqueur le plus important dans l'évaluation de la survie après l'épaisseur tumorale.

Les figures de mitose sont présentes au cours de la division cellulaire. Des niveaux élevés de figures mitotiques suggèrent une division cellulaire accélérée, telle qu'on peut la noter dans les tumeurs agressives. Pour déterminer le compte mitotique, les anatomopathologistes sélectionnent la zone de l'échantillon tissulaire où l'on trouve le plus de figures de mitose. Le nombre de mitoses observées dans ce champ au fort grossissement est additionné à celui des champs consécutifs jusqu'à déterminer le compte total sur une surface de 1 mm². Ce qui correspond à environ quatre champs à fort grossissement.

La classification par stades du mélanome de l'AJCC intègre les caractéristiques pronostiques ci-après:

- Maladie disséminée
 - Nombre de ganglions positifs
 - Charge tumorale (micrométastase vs. macrométastase)
 - Elévation de la lactico-déshydrogénase (LDH) au stade IV
 - Age
- Maladie localisée
 - Epaisseur tumorale
 - Ulcération
 - Activité mitotique
 - Régression

On retrouve ces caractéristiques pronostiques dans la classification TNM du mélanome.

Classification TNM	Epaisseur tumorale, ganglions, métastases	Sous-classification
T classification T1 T2 T3 T4	< 1.0 mm 1.01 – 2.0 mm 2.01 – 4.0 mm > 4.0 mm	(a): Sans ulcération et avec mitose < 1/mm ² (b): Avec ulcération ou mitoses > 1/mm ²
N classification N1 N2 N3	1 ganglion lymphatique 2 – 3 ganglions lymphatiques 4 ganglions lymphatiques ou plus, ou métastase(s) en transit/satellite(s) avec ganglions métastatiques	(a): Micrométastase (b) Macrométastase
M classification M1a M1b M1c	Métastases cutanées, sous-cutanées ou ganglionnaires à distance Métastases pulmonaires Autres sites ou tout site	LDH normale LDH normale LDH normale ou tous M avec LDH élevée



L'exérèse chirurgicale complète est le traitement primaire du mélanome cutané localisé. Les marges d'exérèse recommandées sont déterminées en fonction de la taille de la lésion primitive. Les traitements adjuvants - chimiothérapie, immunothérapie non spécifique (passive), radiothérapie, rétinoïdes, vitaminothérapie, traitement biologique - n'apportent pas de bénéfice significatif de survie pour les patients porteurs d'une lésion localisée.

L'interféron (IFN) alfa-2b en adjuvant est le seul traitement approuvé par la FDA dans les cas de mélanomes à haut risque (stades IIB, IIC et III). Des vaccins à l'essai donnent des premiers résultats prometteurs pour ces lésions à haut risque.

L'on peut dire en résumé que le mélanome est une pathologie fréquente qui comporte une surmortalité significative si elle n'est pas détectée et traitée précocement. L'information permanente du public et des médecins accroît la sensibilisation aux facteurs de risque et à la détection du mélanome. Les facteurs pronostiques sont bien connus et figurent dans la 7e édition du manuel de l'AJCC de stadification du cancer (Cancer Staging Manual). Nous espérons que cet article aura été suffisamment parlant et sera un guide utile aux tarificateurs lors de la sélection des risques. ■

J. Carl Holowaty M.D., D.B.I.M.

Senior Vice President and Medical Director
RGA Reinsurance Company

Le Dr. J. Carl Holowaty est Senior Vice President et Medical Director auprès de la RGA Reinsurance Company. A la tête du département médical, il est en charge de la recherche, du développement et de la mise à jour du manuel de tarification de RGA, ainsi que de la publication de la newsletter médicale de RGA, ReReflections. Le Dr. Holowaty est par ailleurs Deputy Medical Director de la Longer Life Foundation. Le Dr. Holowaty, qui a fait ses études de médecine et de biochimie à l'University of British Columbia, est membre de différentes organisations professionnelles de l'assurance (AAIM, CLIMOA et MMDA).

CANCER DE LA PROSTATE ET PSA - PARTIE II

Dr. Robert Coates M.D., D.B.I.M., FLMI

Plus le diagnostic du cancer de la prostate est porté tôt, plus les chances de guérison sont importantes, ce qui est d'ailleurs vrai en principe pour tous les cancers. Nous avons plus précisément traité dans le dernier numéro de ReReflections des statistiques du cancer de la prostate, des facteurs de risque et du système de Gleason employé pour apprécier le degré de différenciation histologique.

La biopsie de la prostate est la méthode de référence absolue pour faire le diagnostic de cancer. Nous nous proposons d'étudier aujourd'hui de plus près les deux moyens de dépistage les plus souvent employés pour le cancer de la prostate : le toucher rectal (TR) et le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), qui souvent conditionnent la décision de réaliser une biopsie.

Toucher rectal (TR)

2 à 3 % des hommes de plus de 50 ans ont un toucher rectal anormal, mettant en évidence une induration, un nodule ou une asymétrie.

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) n'entre pas dans cette catégorie: le volume de la glande est augmenté mais la prostate reste lisse et symétrique. L'existence d'une anomalie de la prostate au toucher rectal double le risque de trouver une tumeur maligne significative de la prostate et augmente la probabilité d'extension extracapsulaire. La probabilité que les tumeurs soient découvertes à un stade incurable est plus grande avec le toucher rectal qu'avec le dépistage par le PSA. Selon les sources, le toucher rectal méconnaît 23 % à 75 % des cancers de la prostate. Le toucher rectal a une sensibilité réduite pour le dépistage du cancer de la prostate.

Antigène spécifique de la prostate (PSA)

Le PSA a été découvert dans les années 60 par des chercheurs qui travaillaient sur l'identification médico-légale par un marqueur séminal dans le cas de viol. Un test sérologique a été mis au point en 1980 pour mesurer le taux de PSA. L'utilisation du PSA a été approuvée en 1986 dans le suivi de l'évolution du cancer de la prostate et plus tard pour la détection du cancer de la prostate chez les patients symptomatiques. La valeur et l'efficacité du dosage du PSA utilisé comme instrument général

de dépistage susceptible de réduire la mortalité par cancer de la prostate ne sont pas clairement établies. La question de savoir si le dépistage par le PSA comporte plus d'inconvénients que d'avantages est un sujet de débat et de vive controverse, qui dépasse le cadre de cet article. On peut toutefois souligner que, depuis l'introduction du dosage du PSA en 1986, moins de 5 % des hommes ont aujourd'hui une maladie métastatique au diagnostic (contre 33 % en 1982) et 75 % ont un cancer non palpable. Le PSA est une glycoprotéine constituée d'une chaîne de 237 acides aminés, de quatre chaînes hydrocarbonées et de ponts disulfure. Le gène codant pour le PSA est localisé sur le chromosome 19. Le PSA est une sérine protéase qui appartient à la famille des enzymes kallicréines et qui a des propriétés semblables à celles de la chymotrypsine. Le PSA joue un rôle dans la fertilité en maintenant le sperme à l'état liquide.

Le PSA se trouve en très petites quantités dans les glandes urétrales, l'endomètre, le tissu mammaire sain, le lait maternel et les glandes salivaires. Le PSA peut aussi être occasionnellement présent dans le sérum de certains patients atteints d'un cancer du rein ou de la surrénale et chez certaines femmes ayant un cancer du sein, du poumon ou de l'utérus. Dans le cadre de la sélection des risques, on considère toutefois que la sécrétion de PSA vient exclusivement de la prostate. Les taux les plus élevés de PSA sont retrouvés dans le liquide séminal. Normalement, une petite quantité de PSA passe dans le sang.

Le PSA présent dans le sérum est en grande partie lié à deux protéines de la famille des alpha-globulines – alpha-2 macroglobuline ou alpha-1 antichymotrypsine. Une plus petite quantité n'est pas liée à des protéines, c'est le PSA libre. Dans l'éjaculat, c'est essentiellement la forme libre qu'on retrouve. En cas de cancer, le pourcentage de PSA libre est plus faible que dans l'hyperplasie bénigne de la prostate. La demi-vie du PSA est estimée entre deux et trois jours. Le PSA devient donc indétectable au bout de deux à trois semaines après une prostatectomie radicale ; et le retour à des valeurs de base s'effectue deux à trois semaines après manipulation chirurgicale ou biopsie prostatique.

Le taux de PSA s'élève avec le volume de la prostate (HBP). Il peut augmenter en cas d'infection (prostatite), après éjaculation, après une manipulation

chirurgicale ou une biopsie de la prostate, après un traumatisme pelvien, après une réanimation cardio-pulmonaire, en cas de rétention urinaire et dans la plupart des cas de cancer de la prostate. Le PSA est donc un marqueur spécifique d'organe mais il ne permet pas le diagnostic exact d'une pathologie prostatique. Les populations noires ont une prostate généralement plus volumineuse que les populations blanches et asiatiques. Le taux de PSA est diminué par les inhibiteurs de la 5-alpha réductase comme le finastéride (Proscar) et le dutastéride (Avodart) ; il est divisé en moyenne par deux après un traitement de six mois. Le taux varie cependant dans une large fourchette allant d'une diminution de 80 % à une augmentation de 20 %.

La limite inférieure de détection est égale à 0,2 ng/ml pour les tests de première génération, 0,1 ng/ml pour ceux de deuxième génération et 0,003 ng/ml pour les techniques de troisième génération.

D'après les données présentées dans la littérature, l'utilisation du PSA comme outil de dépistage permet un diagnostic plus précoce de nombreux cancers de la prostate. Ses difficultés sont cependant bien connues. Premièrement, il n'existe aucune standardisation à l'échelle nationale, autrement dit la mesure du PSA sur le même échantillon peut donner des résultats différents d'un laboratoire à l'autre. Deuxièmement, la fiabilité des résultats du dosage ne peut être garantie que si l'échantillon sanguin utilisé pour mesurer le PSA est centrifugé et réfrigéré dans les deux à trois heures. Troisièmement, l'élévation du PSA est spécifique d'une pathologie prostatique mais pas spécifique de cancer. Quatrièmement, 20 à 30 % des cancers de la prostate sont associés à des niveaux de PSA inférieurs à 4 ng/ml. Si bien qu'aucune valeur n'exclut avec certitude la présence d'un cancer. Un taux compris dans la fourchette 4-10 ng/ml a une sensibilité de 80 % et une spécificité de 60 % à 70 % pour le cancer de la prostate.

Partant des limites et des imperfections constatées du dosage du PSA comme moyen de dépistage, plusieurs techniques ont été développées pour améliorer ou affiner son interprétation. La première est le PSA ajusté sur l'âge, puisqu'il y a en effet une augmentation du taux avec l'âge. Le tableau 1 montre les valeurs normales du PSA en fonction de l'âge. Rappelons que le taux de PSA est plus élevé dans les populations noires que dans les populations blanches

et asiatiques.

Tableau 1 - PSA ajusté sur l'âge

Fourchette des valeurs normales du PSA en fonction de l'âge:	
40-49 ans	0 à 2,5 ng/ml
50-59 ans	0 à 3,5 ng/ml
60-69 ans	0 à 4,5 ng/ml
70-79 ans	0 à 6,5 ng/ml

Le calcul de la vélocité du PSA est une deuxième technique permettant d'affiner l'interprétation du PSA. Le taux de PSA augmente normalement de 3 % par an après 50 ans, ou d'environ 0,04 ng/ml. Un accroissement annuel de 0,75 ng/ml est considéré comme suspect de cancer.

Troisième méthode utilisée pour interpréter un taux anormal de PSA : la mesure du pourcentage de PSA libre, qui est plus faible dans le cancer de la prostate et plus élevé dans l'hyperplasie bénigne de la prostate. Par exemple, pour un PSA compris dans la fourchette 4-10 ng/ml : la probabilité de cancer de la prostate s'élève à 56 % si le pourcentage de PSA libre est inférieur à 10 %, contre 8 % si le pourcentage de PSA libre est supérieur à 25 %. La proportion de PSA libre est surtout utile quand le PSA est situé dans la plage 4-10 ng/ml et plus difficile à interpréter quand le PSA est inférieur à 4 ng/ml.

La densité du PSA est un quatrième paramètre dérivé du dosage du PSA. Le volume de la prostate est évalué par échographie. La densité du PSA est égale au rapport PSA/volume prostatique en cc ou ml. Une valeur supérieure à 0,15 serait significative de la présence d'un cancer. La densité du PSA est moins utilisée que le PSA ajusté sur l'âge, la vélocité du PSA ou le pourcentage de PSA libre. Il faut souligner qu'aucun affinement du dosage du PSA ne peut affirmer le diagnostic de cancer de la prostate. Ces techniques aident à la décision individuelle de biopsie au vu d'un risque accru de cancer de la prostate sur

la base du dosage du PSA et des paramètres qui en sont dérivés. La biopsie de la prostate est l'examen qui permet la certitude diagnostique absolue de cancer.

Le PSA a une grande utilité dans le suivi des patients traités. S'il y a un cancer résiduel, soit le PSA ne s'abaisse pas jusqu'à un taux indétectable, soit le taux s'élève après une période d'indétectabilité. Le PSA doit devenir indétectable deux à trois semaines après une prostatectomie radicale, et le rester.

Aucun consensus n'est actuellement établi concernant la valeur de PSA acceptable après radiothérapie. Le taux généralement accepté est de 0,2 ng/ml. Le PSA nadir peut n'être atteint qu'après un délai de deux à trois ans. Une légère réélévation transitoire du taux de PSA peut s'observer un à deux ans après irradiation prostatique, suivie d'une chute spontanée dans l'année. Ce phénomène de rebond est considéré comme normal.

De nombreux travaux sont consacrés à la recherche de marqueurs ayant une sensibilité ou une spécificité supérieures à celles du PSA pour le cancer de la prostate. Le tableau 2 indique certains des marqueurs utilisés en recherche. Aucun n'est actuellement disponible ou largement utilisé en clinique, ni nettement supérieur au PSA. D'autres études sont en cours pour confirmer leur utilité. Le diagnostic et le traitement du cancer de la prostate nécessitent à la fois un marqueur tumoral spécifique de la maladie et un marqueur pour différencier les formes indolentes à croissance lente des formes agressives à croissance rapide.

Rappelons un point-clé : le PSA est un marqueur spécifique d'organe mais il ne permet pas le diagnostic exact d'une pathologie prostatique. Le PSA ajusté sur l'âge, la vélocité du PSA, le pourcentage de PSA libre et la densité du PSA permettent d'affiner la sensibilité et la spécificité du test lors de l'évaluation d'une élévation du taux de PSA; aucun de ces paramètres n'est spécifique de la maladie.

Autres points essentiels : le dosage du PSA et les affinements proposés permettent de sélectionner les patients devant bénéficier d'une biopsie. Le taux de PSA doit être indétectable deux à trois semaines après une prostatectomie radicale. Il doit être inférieur ou égal à 0,2 ng/ml dans les deux à trois

Tableau 2 - Marqueurs du cancer de la prostate en cours d'évaluation et usages potentiels

Chromogranine A	(CgA) - pronostic
Kallicréine glandulaire humaine de type 2	(hK2) - diagnostic
Activateur du plasminogène type urokinase	(u-PA) - diagnostic
Facteur de croissance transformant bêta	(TGF-B) - pronostic
Interleukine	(IL-6) - pronostic
Antigène spécifique de la membrane prostatique	(PMSA) - diagnostic
Antigène précoce du cancer de la prostate 1, 2	(EPCA) -diagnosis
Alpha-méthylacyl-CoA racémase	(AMACR) auto-anticorps - diagnostic
Hyperméthylation du gène GSTP1	diagnostic
Gène 3 spécifique du cancer de la prostate	(PCA3) - diagnostic (utilisé en Europe depuis 2006)

ans qui suivent une irradiation prostatique. Un PSA détectable après prostatectomie indique la persistance ou la récurrence d'un cancer. Un PSA en augmentation, autre qu'une légère élévation transitoire du taux après irradiation, signe une récurrence.

L'on peut dire en résumé que le dosage du PSA et les paramètres qui en sont dérivés comportent des avantages et des inconvénients. La controverse quant à l'intérêt du dépistage du cancer de la prostate par le PSA persistera jusqu'à ce que l'on découvre un autre marqueur capable de différencier le comportement agressif des cellules tumorales. Pour les tarificateurs, le dépistage par le PSA peut s'avérer un outil précieux dans l'évaluation du risque de morbidité et de mortalité, sous réserve de bien en comprendre les bénéfices et les enjeux. ■



Robert Coates M.D., D.B.I.M., FLMI
Vice President and Medical Director
RGA Reinsurance Company

Le Dr. Robert Coates, médecin d'assurance, compte plus de 25 ans d'expérience dont 18 années de pratique en médecine interne. Avant de rejoindre RGA, le Dr. Coates était en poste chez Allianz Re et Metropolitan Life. Il est membre de la

Midwestern Medical Directors Association et de l'American Academy of Insurance Medicine (AAIM), où il occupe les fonctions de secrétaire-trésorier. Il a aussi enseigné lors du cours triennal de médecine d'assurance organisé par l'AAIM en 1997, 2000 et 2003. Le Dr. Coates a écrit des articles pour le Journal of Insurance Medicine et est intervenu lors de conférences du secteur de l'assurance. Il est diplômé de l'University of Minnesota.

© 2010, Reinsurance Group of America, Incorporated. Tous droits réservés. Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite sous quelque forme que ce soit sans l'autorisation préalable de l'éditeur.

Pour toute demande de reproduction d'une partie ou de la totalité, veuillez nous contacter: publications@rgare.com

RGA a fait tout ce qui était raisonnablement possible pour s'assurer de l'exactitude des informations présentées au moment de leur inclusion dans la présente publication et décline toute responsabilité pour toutes inexactitudes ou omissions.