



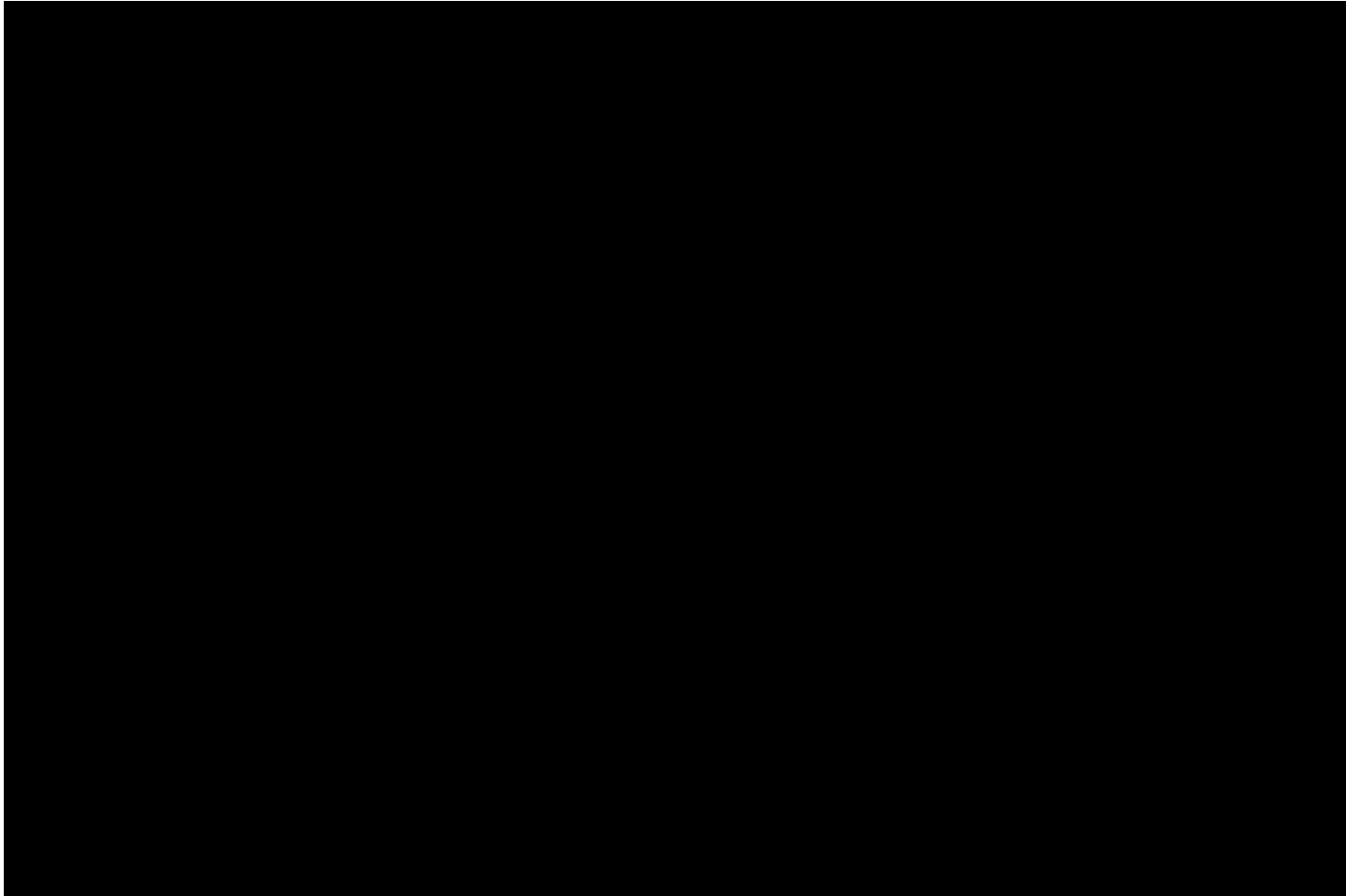
# Les Marqueurs du cancer de la prostate

Annabelle Stainier

Service d'Urologie

Université Catholique de Louvain

P.C. Walsh Johns Hopkins



# Antigène Spécifique de la prostate (PSA)

- ✘ 33 kD serine protéase – kallikréine –  
sécrétée par les cellules épithéliales de la  
prostate
- ✘ (Presque) exclusif de la prostate – MAIS  
PAS exclusif du CANCER de la prostate
- ✘ Sécrété en grande quantité dans le liquide  
prostatique



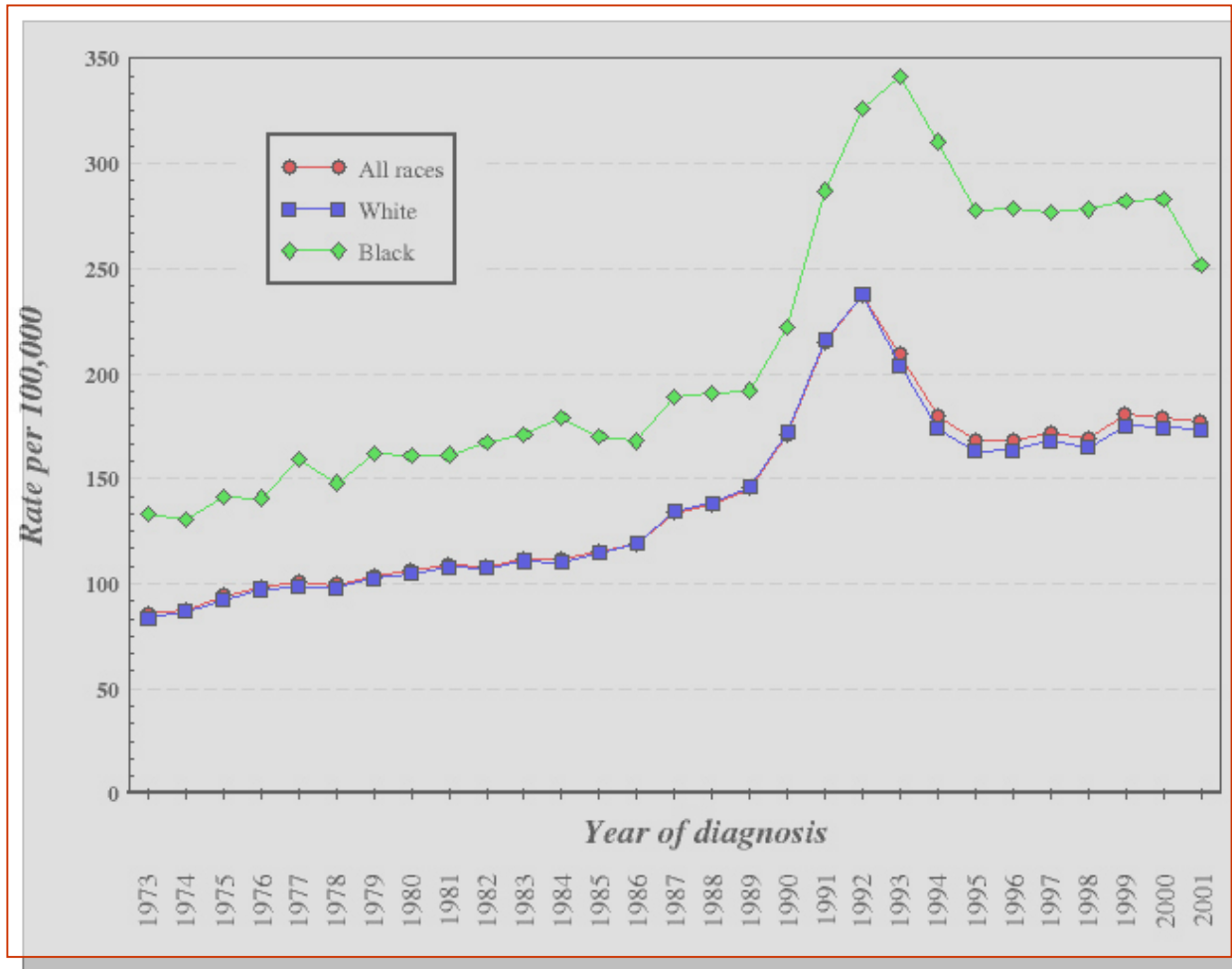
# PSA: test de dépistage ?

- Wang, M. C., et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest. Urol.* 17, 159–163, 1979.
- Catalona WJ et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *NEJM.* 324(17):1156-61, 1991

PSA	Probabilité de CaP (TR négatif)
0-2 ng/ml	1%
2 – 4 ng/ml	15%
4 – 10 ng/ml	25%
> 10 ng/ml	> 50%



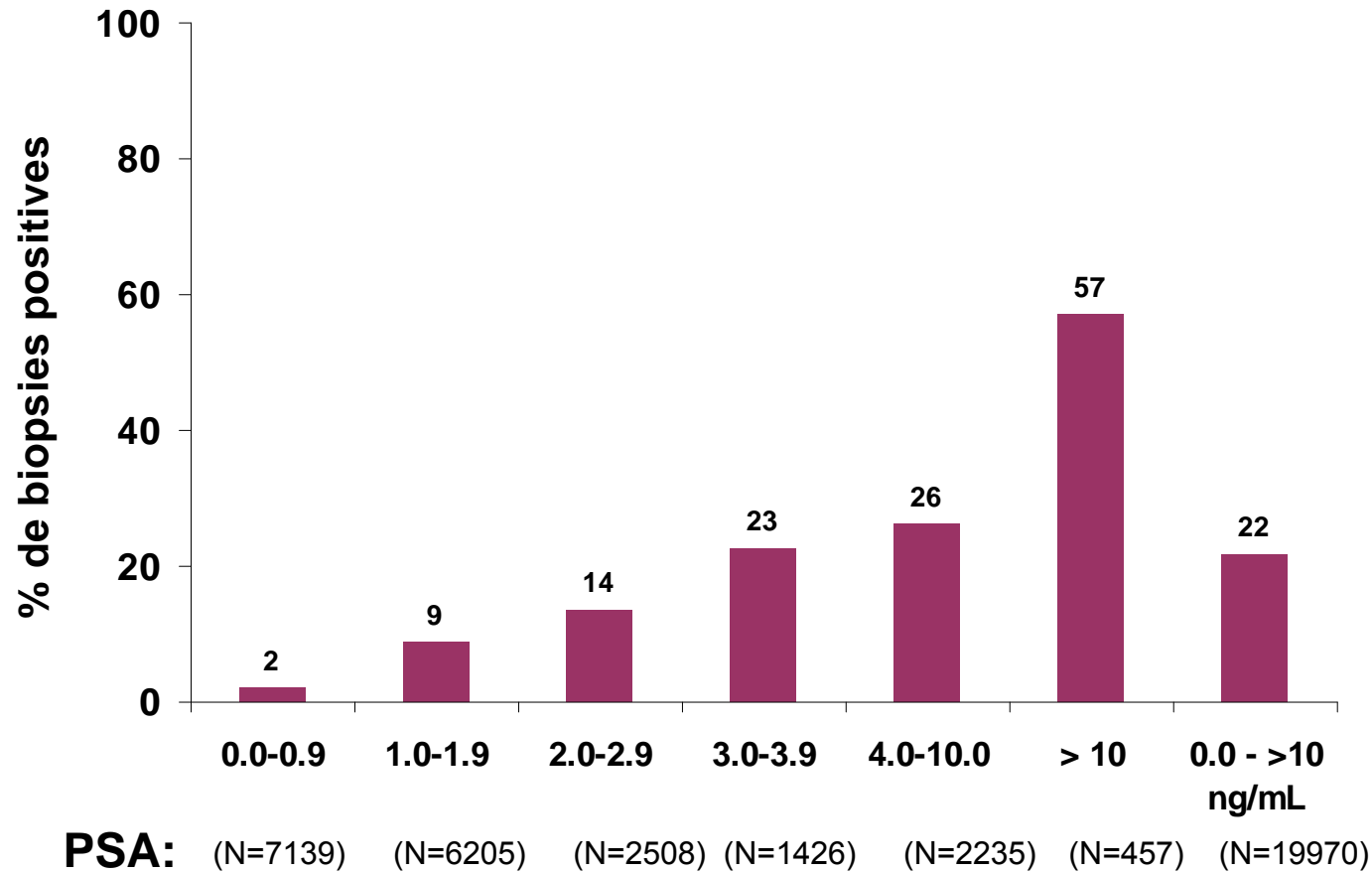
# PSA: test de dépistage ?



Incidence du cancer de la prostate 1973-2001 (Seer database)



# PSA: test de dépistage ?



# Augmentation du nombre de biopsies négatives...

PSA	n	Biopsies		Cancer		Biopsies inutiles
		n	%	n	%	
< 2 ng/ml	13344 (67%)	695	5%	49	7%	93%
2-4 ng/ml	3934 (20%)	1013	25%	209	20%	80%
> 4 ng/ml	2692 (13%)	2409	89%	756	31%	69%
		<b>4117</b>		<b>1014</b>		<b>75%</b>

# Augmentation de la détection de cancers... indolents !

		Dépistés	Groupe contrôle
N°		1596	464
Age au diagnostic		66.5	67.9
PSA mean		8,6	57.2
		%	%
cT	T1c	42,9	25.2
	T2	33.2	24.1
	T3	12.3	15.3
	T4/N+/M+	2.3	10.1
Gleason	< 7	69.6	41
	7	23.7	33.8
	≥7	6.4	5.2

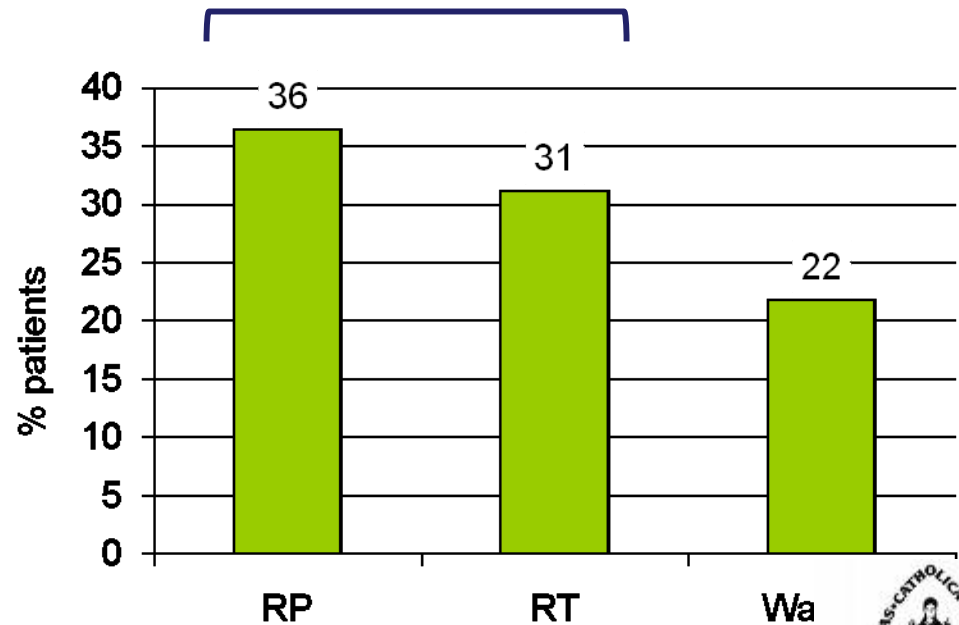
25-35%  
indolents

# Augmentation de la détection de cancers indolents ET... SURTRAITEMENT !

293 /1014 (29%) des patients ont

- ❖ Gleason  $\leq$  score 6 (3 + 3)
- ❖ 2 biopsies (+) maximum
- ❖ Stade T1c ou T2
- ❖ PSA densité  $<0.2$  ng/ml/cc,
- ❖ PSA  $\leq 15$  ng/ml.

2/3 des cancers indolents sont traités agressivement

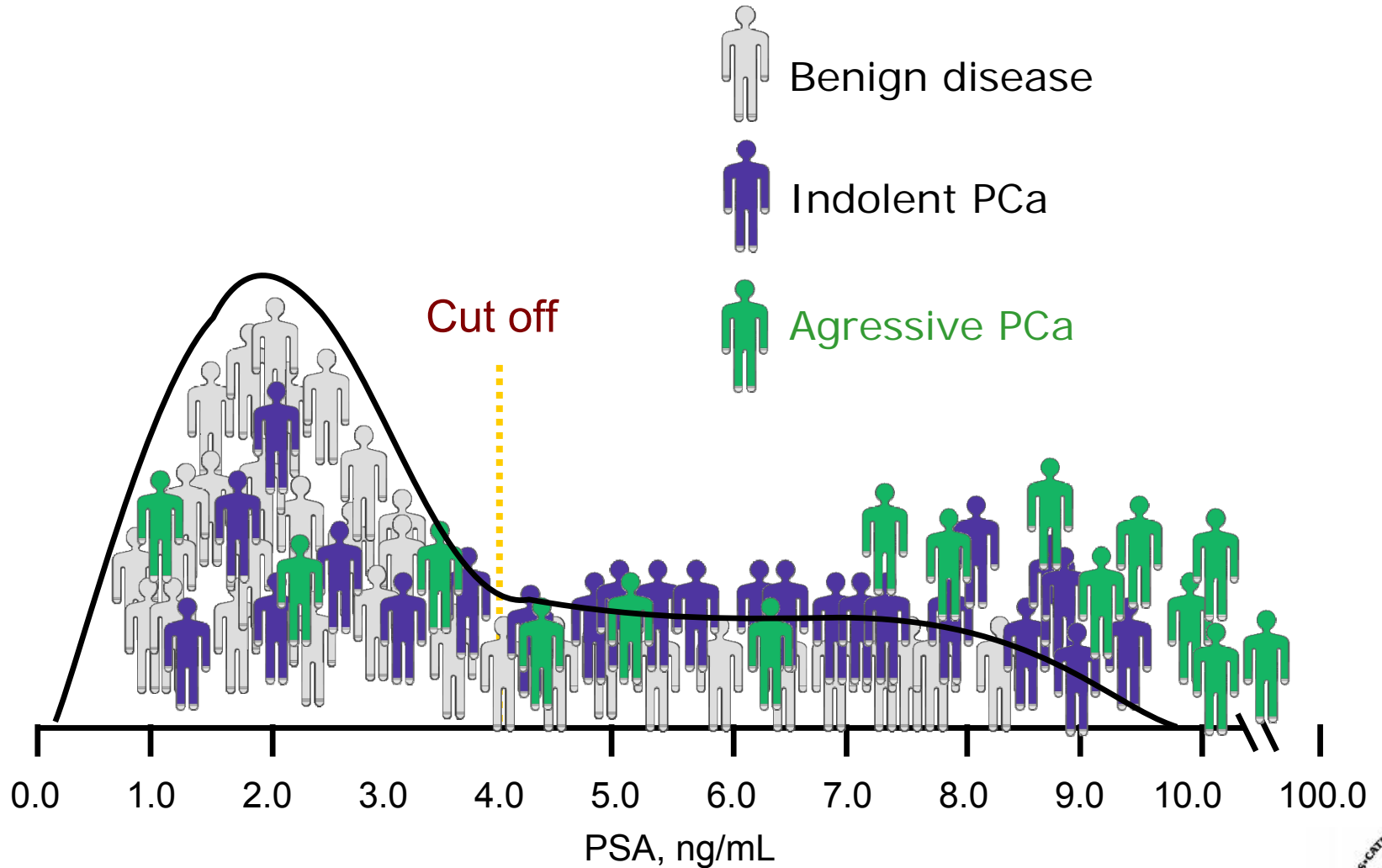


# PSA bas et maladie agressive

- ✘ A n'importe quel niveau bas de PSA, des cancers agressifs peuvent être "ratés"

PSA ng/ml	N°	PCa (%)	Gleason $\geq$ 7 % from PCa	Sens.	Spec.
$\leq$ 0.5	486	6.6	12.5	1.0	0.0
0.6 – 1	791	10.1	10.0	0.93	0.02
1.1 – 2.0	998	17.0	11.8	0.75	0.33
2.1 – 3.0	482	23.9	19.1	0.37	0.73
3.1 – 4 .0	193	26.9	25.0	0.12	0.92

# Le test PSA : la réalité



# SURdétection et SURtraitement

- ✘ Bien que l'évidence qui suggère que le PSA a été une bonne chose pour l'homme est très faible, ce test est largement "recommandé" et utilisé...
- ✘ Geoff Chisholm dans un éditorial publié dans le British Journal of Urology en 1993, suite aux récentes publications sur le PSA écrivait déjà...

*“There is now the prospect of a prostatectomy holocaust, unless acceptable data can resolve this debate. . .”*

*“It must be clear that this debate has never been resolved because there has never been a trial of either screening, or radical surgery or no immediate intervention. Indeed until randomised trials are performed, we will not know if early detection with or without radical treatment improves cancer specific survival.”*



# SURdétection et SURtraitement

## Health Technology Assessment : l'Antigène prostatique spécifique (PSA) dans le dépistage du cancer de la prostate



- ✘ Based on the current available evidence, it is not recommended to install or develop a programme on PSA mass screening. The risk of iatrogenic problems (overdiagnosis), as a result of the medical interventions after the PSA-test, is substantial whereas the possible reduction in prostate cancer specific mortality and potential health gain is not proven.
- ✘ Opportunistic screening ought to be limited to those individuals requesting to be tested after receiving sufficient information and time to give their informed consent.

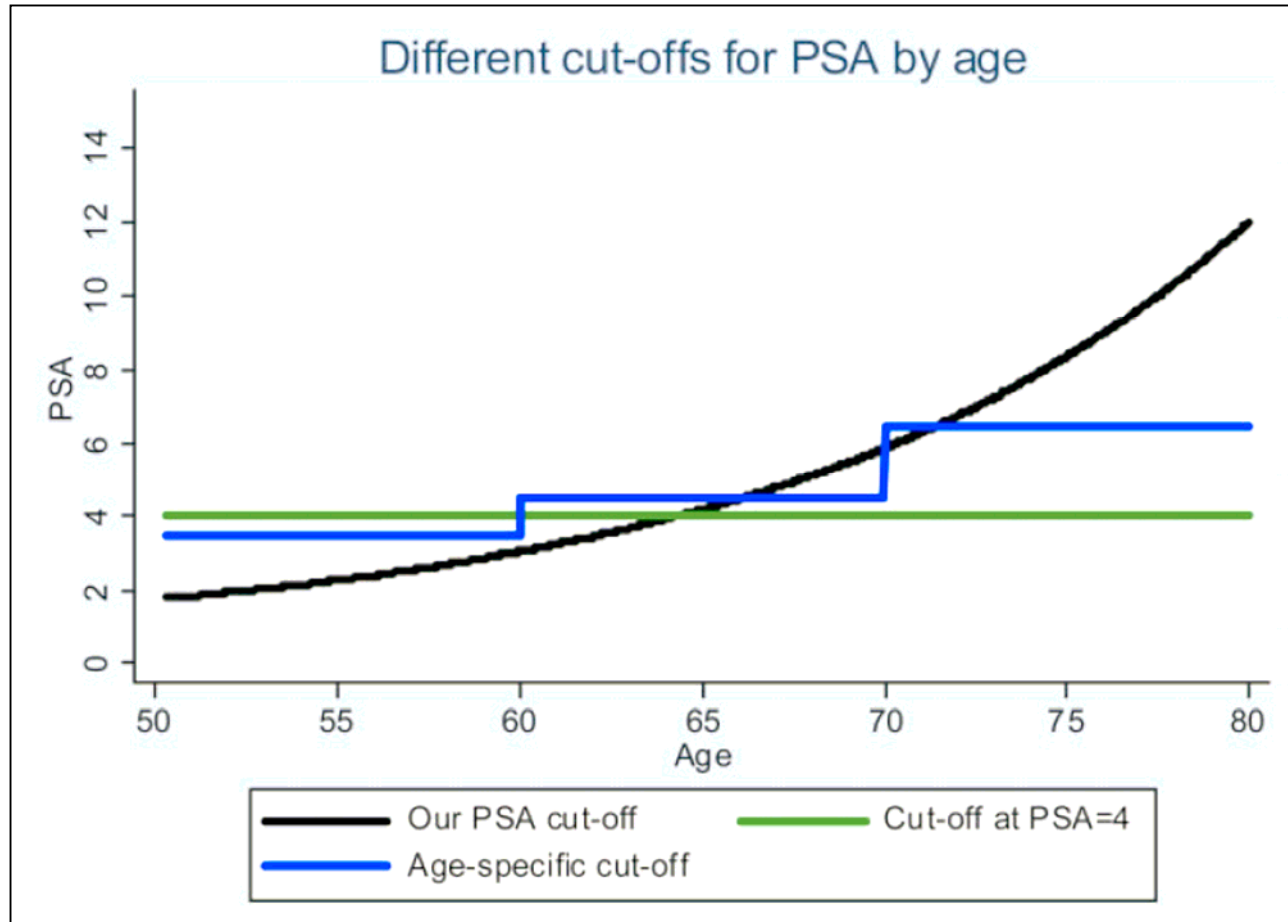
# Vers une meilleure utilisation du PSA

- ✘ Utilisation du PSA comme un prédicteur à long terme du cancer de la prostate
- ✘ Définir des “intervalles” pour ce test
- ✘ Utiliser les “dérivés” du PSA:
  - ❖ PSA ajusté à l'âge
  - ❖ PSA Isoforme (PSA libre/PSA total)
  - ❖ PSA cinétique et vélocité, temps de doublement

# Nouvelles recommandations pratiques

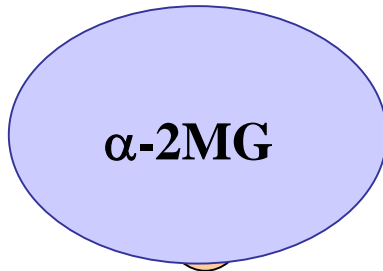
- ✓ PSA devrait être
  - ❖  $< 0.6$  ng/ml à 40 ans
  - ❖  $\leq 0.6$  ng/ml à 45 ans
  - ❖  $< 1$  ng/ml à 50 ans
- ✓ Et alors, le PSA peut n'être recontrôlé qu'après 3 à 5 ans

# PSA ajusté à l'âge

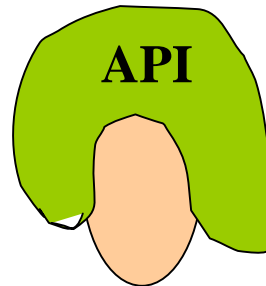


# PSA Isoformes

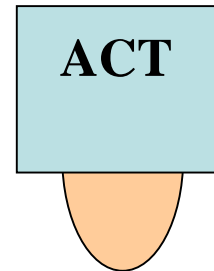
10 - 20 %



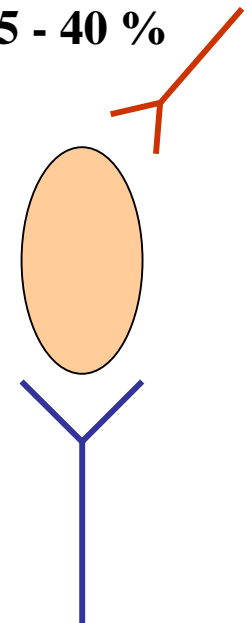
1 - 5 %



60 - 90 %

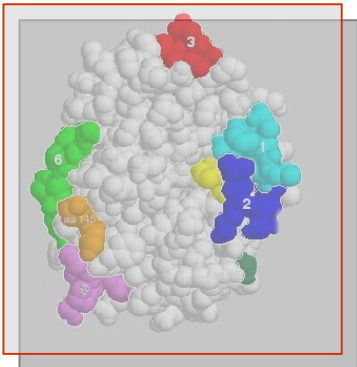


5 - 40 %



**Complexed PSA**

**Free PSA**



# Complexed vs. free ?

**TABLE II. Specificity of tPSA, cPSA, c/t PSA, f/t PSA, PSAD, cPSAD, PSA-TZ, cPSA-TZ at 85%, 90%, and 95% sensitivity\***

Parameter	85% Sensitivity		90% Sensitivity		95% Sensitivity	
	Cutoff	Specificity (%)	Cutoff	Specificity (%)	Cutoff	Specificity (%)
tPSA (ng/mL)	3.9	22.8	3.33	14.3	2.84	4.2
cPSA (ng/mL)	3.33	26.7	3.06	20.3	2.52	9.1
c/t PSA (%)	76	25.9	74	17.7	70.5	11.8
f/t PSA (%)	10.5	26.9	9	26.9	7.1	7.7
PSAD (ng · mL/cm <sup>3</sup> )	0.091	24.2	0.08	20.2	0.072	16.1
cPSAD (ng · mL/cm <sup>3</sup> )	0.073	26.7	0.069	20.8	0.059	11.7
PSA-TZ (ng · mL/cm <sup>3</sup> )	0.204	30.1	0.184	26.2	0.155	22.3
cPSA-TZ (ng · mL/cm <sup>3</sup> )	0.167	32.3	0.151	25.3	0.114	17.2

\* See Table I for abbreviations.



# B-PSA

TZ Volume (cm <sup>3</sup> )	Sensitivity (%)	PSA		BPSA		Free PSA	
		Cutoff (ng/mL)	Specificity (%)	Cutoff (ng/mL)	Specificity (%)	Cutoff (ng/mL)	Specificity (%)
>40 (n = 91)	95	1.9	11.9	0.15	45.8	0.46	41.0
	90	2.8	26.8	0.21	67.8	0.54	52.3
	85	3.1	32.2	0.22	85.4	0.59	56.7
	80	4.3	54.2	0.24	76.3	0.67	64.6
	AUC	0.758		0.850		0.803	
Regression <sup>#</sup>	P = 0.610		P = 0.009†		P = 0.425		
>30 (n = 91)	95	1.9	13.6	0.10	43.2	0.42	41.9
	90	2.9	33.1	0.18	68.2	0.49	56.3
	85	3.7	50.0	0.19	72.7	0.55	63.8
	80	4.0	53.8	0.20	73.6	0.61	68.2
	AUC	0.749†‡		0.844†‡		0.799	
Regression <sup>#</sup>	P = 0.888		P = 0.009†		P = 0.443		
>20 (n = 91)	95	2.0	28.0	0.08	44.0	0.27	27.8
	90	2.9	52.0	0.10	56.0	0.42	59.4
	85	3.1	52.0	0.14	68.0	0.46	65.9
	80	3.8	68.0	0.17	76.0	0.50	72.0
	AUC	0.808		0.868		0.855	
Regression <sup>#</sup>	P = 0.667		P = 0.024†		P = 0.387		

a

# PSA cinétique - vélocité

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

## Prostate Nomogram - PSA Doubling Time

[Back to Nomogram](#)

Date: M D Y PSA

[Add](#)

[Remove](#)

01-01-2004 PSA: 2.3  
01-04-2004 PSA: 2.7  
01-07-2004 PSA: 3.1

Slope Log (PSA)	1.514	per month
Doubling Time	0.5	months
Velocity	4.058	ng/mL/mo

Slope Log (PSA)	18.171	per year
Doubling Time	0	years
Velocity	48.701	ng/mL/yr

[Clear](#) [Calculate](#)

**ADDITIONAL TOOLS**

[Volume](#) [Life Expectancy](#) [PSA Doubling Time](#)

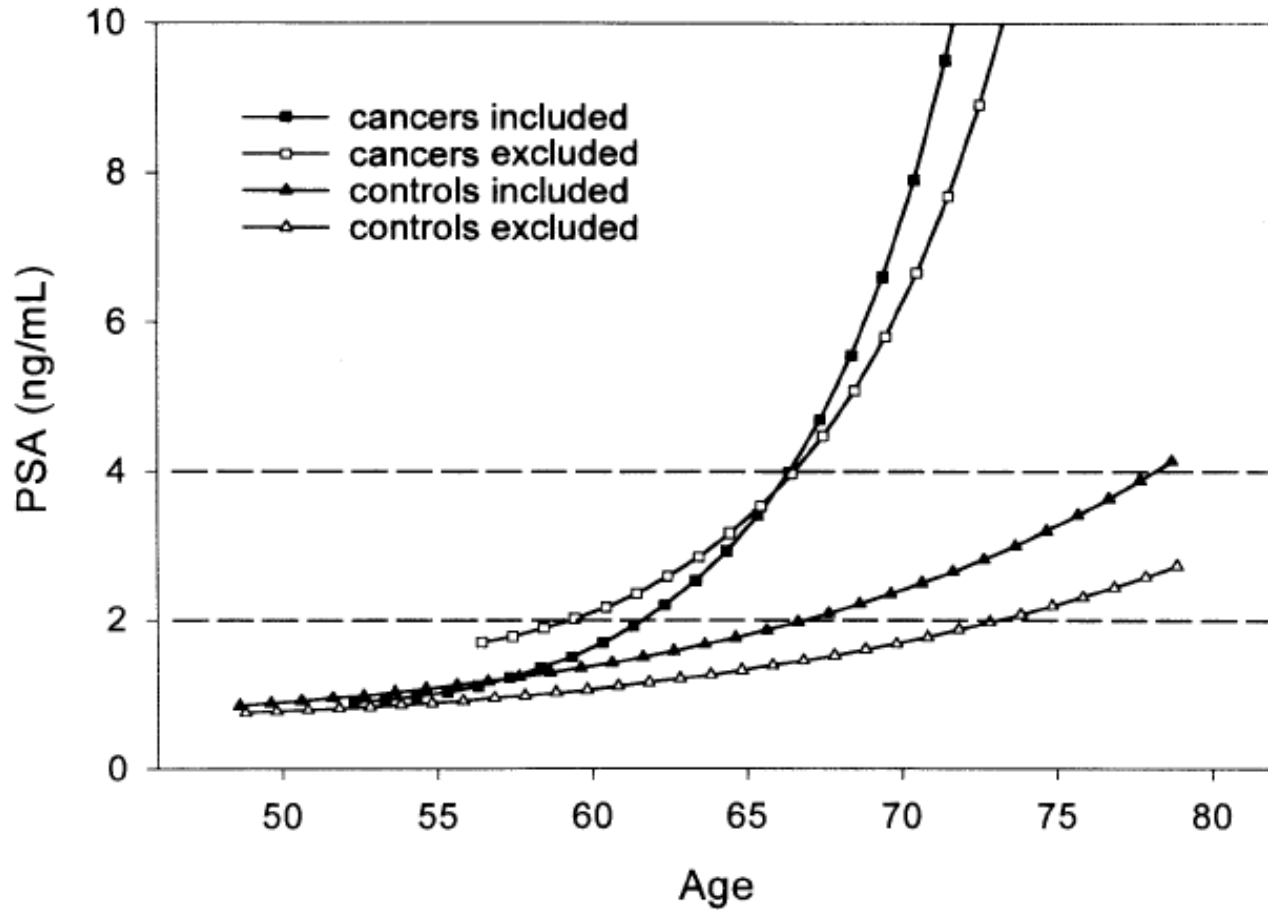
**HELP**

[Glossary](#) [FAQ](#)

[About](#) | [Website](#) | [Disclaimer](#) | [Contact Us](#) | [Restart](#)

©2006 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

# PSA vélocité et risque de CaP



# BAU recommandations 2006 pour le test PSA

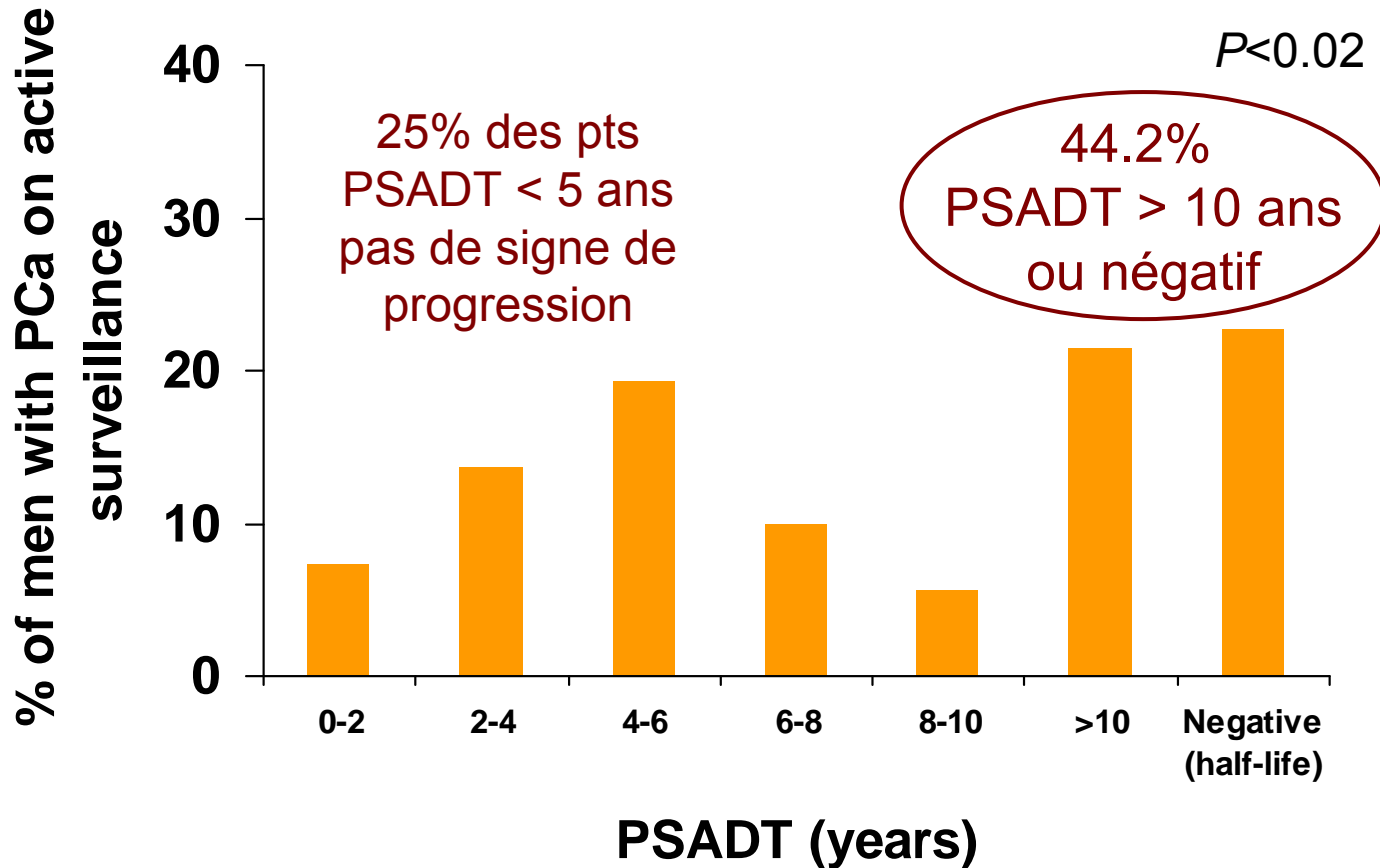
- ✓ L'**information** sur le dépistage du CaP (PSA et TR) doit être proposée
  - ❖ À chaque homme présentant des symptômes prostatiques dans la mesure où le diagnostic pourrait changer l'attitude thérapeutique
  - ❖ À l'âge de 50 à chaque homme qui est en BEG avec une espérance de vie de minimum 10 à 15 ans
  - ❖ À l'âge de 40 s'il existe une suspicion de CaP héréditaire
- ✓ Le premier PSA doit être  $< 0.6$  ng/ml à 40 ans,  $\leq 0.6$  ng/ml à 45 ans et  $< 1$  ng/ml à 50 ans. Ensuite, le PSA et le TR peuvent être répétés après 3 à 5 ans.
- ✓ Si le PSA est au-delà des limites pour l'âge et/ou que le TR est anormal, le patient devrait être adressé à un urologue



# Suivi après le premier dépistage

- ✓ PSA et TR devraient être réalisés comme énoncé juste avant
- ✓ Le patient devrait être référé à un urologue si
  - ❖ TR anormal
  - ❖ PSA augmente de  $> 0.35$  ng/ml par an (2x) ou 0.75 ng/ml/an 1x
  - ❖ PSA vélocité est basée sur min 3 tests en 18 à 24 mois dans le même laboratoire

# Valeur pronostique du temps de doublement du PSA



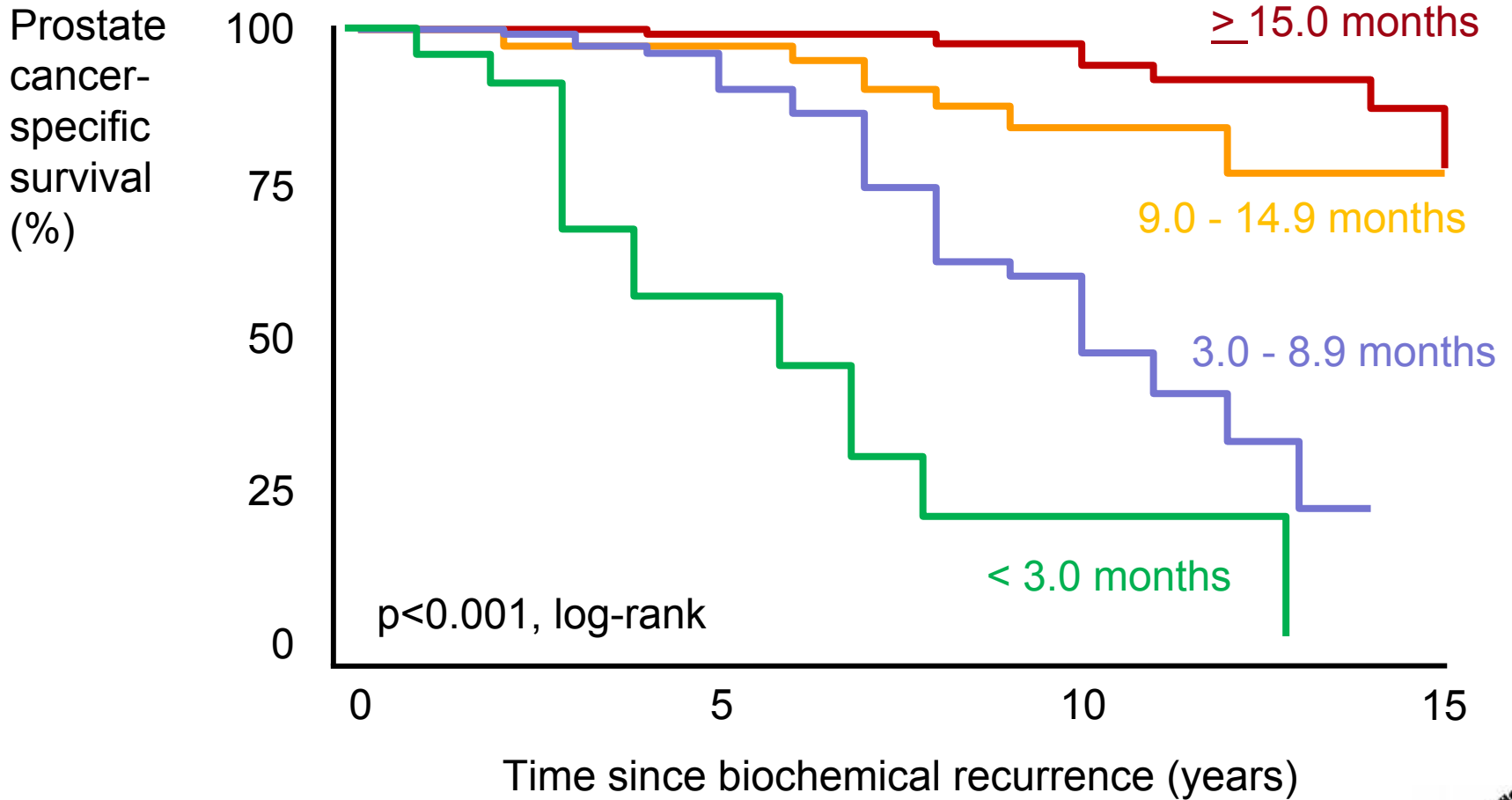
PSADT for evaluation of untreated screen-detected PCa still unclear



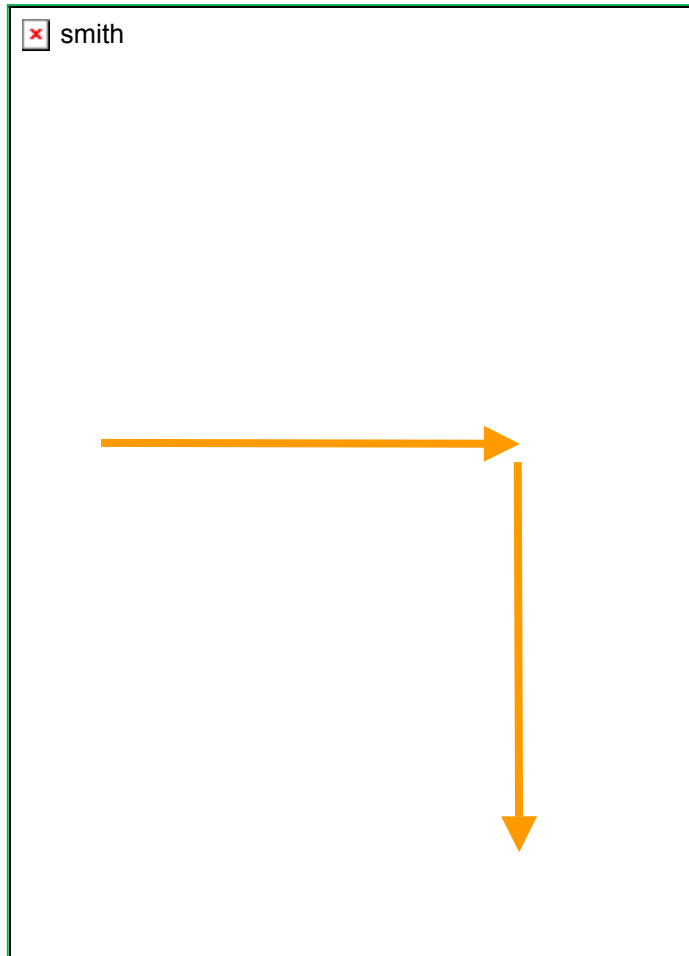
# PSA velocity and recurrence after surgery

- ✓ Entre 1982 to 2000, 5096 patients ont subi une Prostatectomie radicale à Johns Hopkins, Baltimore, MD, USA
  - ❖ 979 (19%) récurrences biologiques
  - ❖ 379 with PSA-DT data available
  - ❖ 66/379 (17%) décédés
- ✓ follow-up
  - ❖ 10.3 ans (1-20 years) suivi moyen après chirurgie
  - ❖ 6.8 ans (1-16 years) suivi moyen après récurrence PSA

# PSA velocity and recurrence after surgery



# PSA vélocité et hormono-résistance



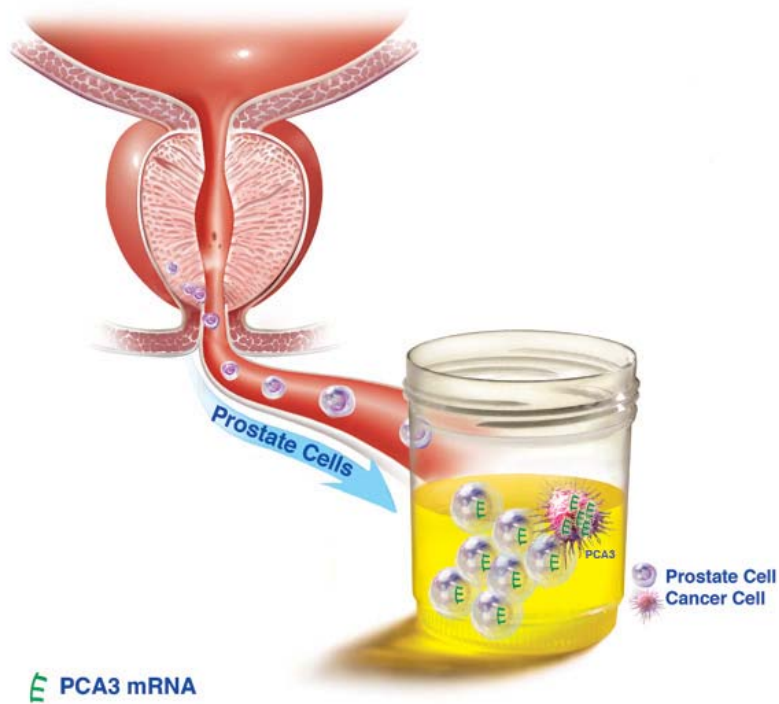
- Control arm of Zometa Trial
- N = 201 patients
- Non M+ HRPCa
  
- At 2 years, 33% of patients have developed bone metastases.
- Median bone metastasis-free survival is 30 months
- PSA DT is the most predictive marker

# Conclusion

- Le PSA est un marqueur très “léger” du cancer de la prostate
- Ce test peut être amélioré s’il est utilisé plus “justement” (en temps et en heure...).
- Le PSA est un fabuleux test de monitoring !

# Le Futur

## PCA3/DD3



- DD3 est un ARN spécifiquement surexprimé dans les cellules cancéreuses prostatiques.
- La protéine correspondante est inconnue
- “Cytologie moléculaire”

# Prostate Cancer Gene 3 (PCA3)

Découvert en 1999 à Nijmegen, Pays-Bas

[CANCER RESEARCH 59, 5975–5979, December 1, 1999]

## ***DD3: A New Prostate-specific Gene, Highly Overexpressed in Prostate Cancer***<sup>1</sup>

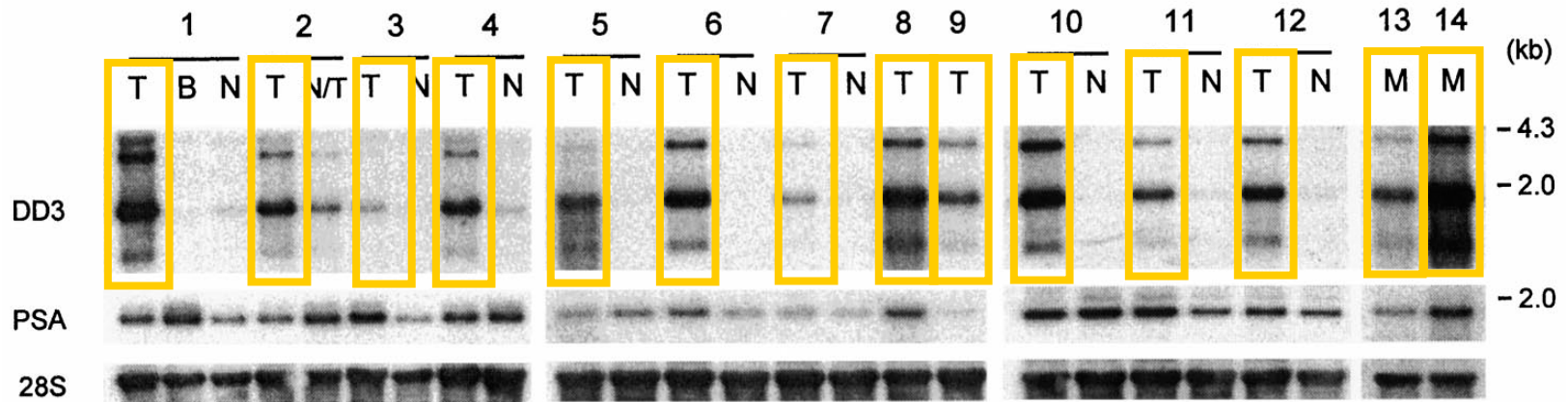
**Marion J. G. Bussemakers,<sup>2</sup> Adrie van Bokhoven, Gerald W. Verhaegh, Frank P. Smit, Herbert F. M. Karthaus, Jack A. Schalken, Frans M. J. Debruyne, Ning Ru, and William B. Isaacs**

*Urology Research Laboratory, University Hospital Nijmegen, 6500 HB Nijmegen, the Netherlands [M. J. G. B., A. v. B., G. W. V., F. P. S., J. A. S., F. M. J. D.]; Department of Urology, Canisius Wilhelmina Hospital, 6500 GS Nijmegen, the Netherlands [H. F. M. K.]; and James Buchanan Brady Urological Institute, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland 21287-2101 [N. R., W. B. I.]*



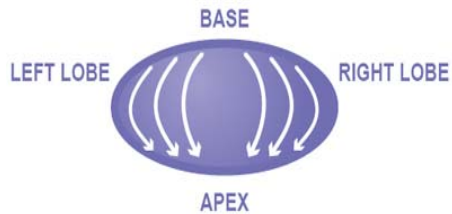
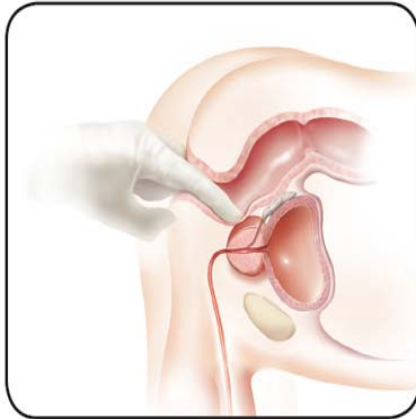
# PCA3 dans les TISSUS cancéreux

Médiane 66x surexprimée dans > 95% des  **Tissus**  cancéreux prostatiques comparée à du  **tissu**  normal ou bénin chez les mêmes patients



T = tumour; B = benign; N = normal; M = metastatic

# PCA3 test



**DRE**  
(3 STROKES PER LOBE)



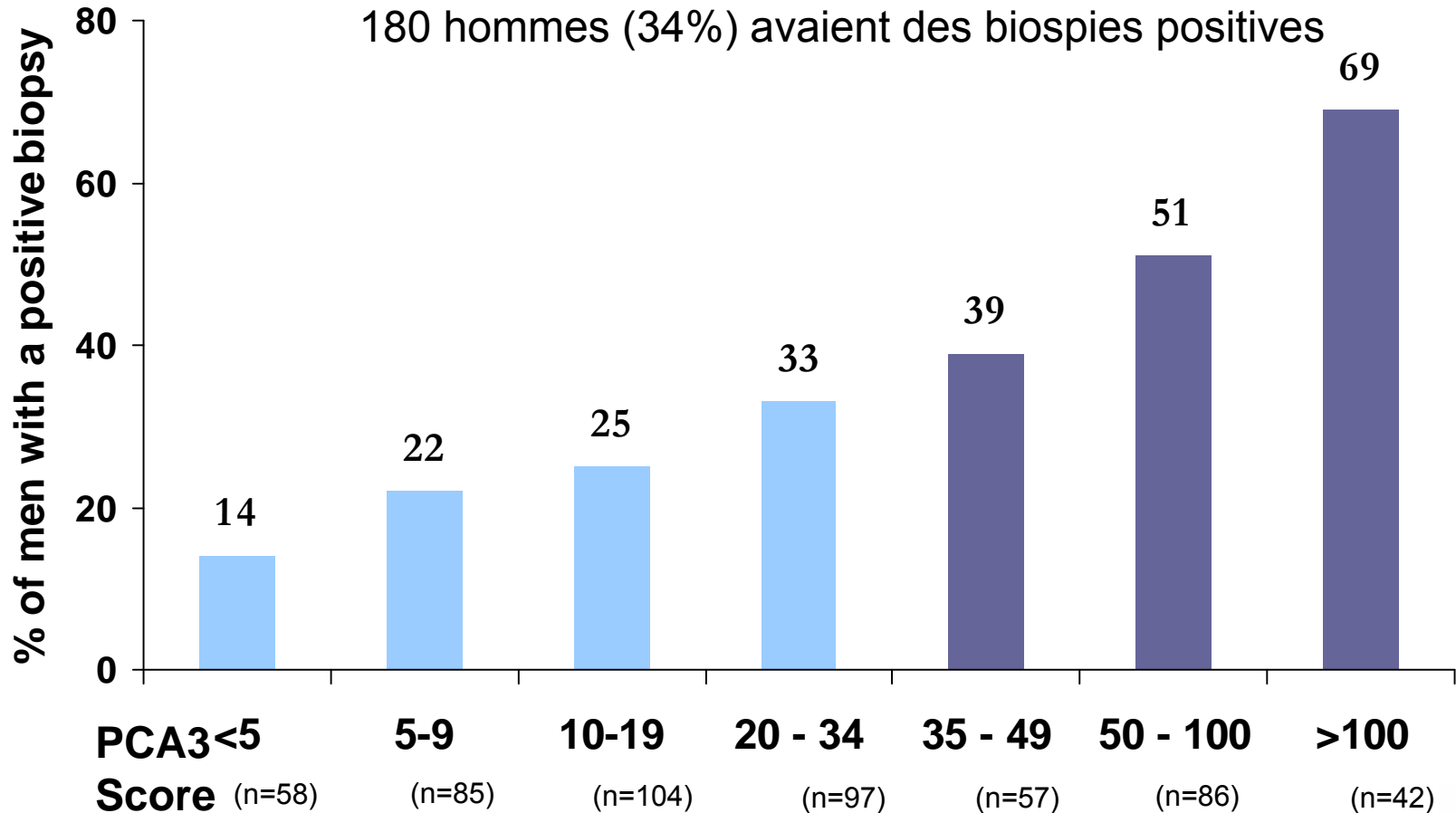
**FIRST CATCH  
URINE SPECIMEN**  
(20-30 mL)



**TRANSPORT TUBE  
WITH PROCESSED  
URINE (2 mL)**  
SENT IN COLD PACK ( $\leq 8^{\circ}\text{C}$ )  
DIRECTLY TO LABORATORY

# PCA3 Score et probabilité de biopsies positives

526 hommes programmés pour premières ou secondes biopsies  
180 hommes (34%) avaient des biopsies positives



Data on file Gen-Probe Incorporated; Label CE Mark



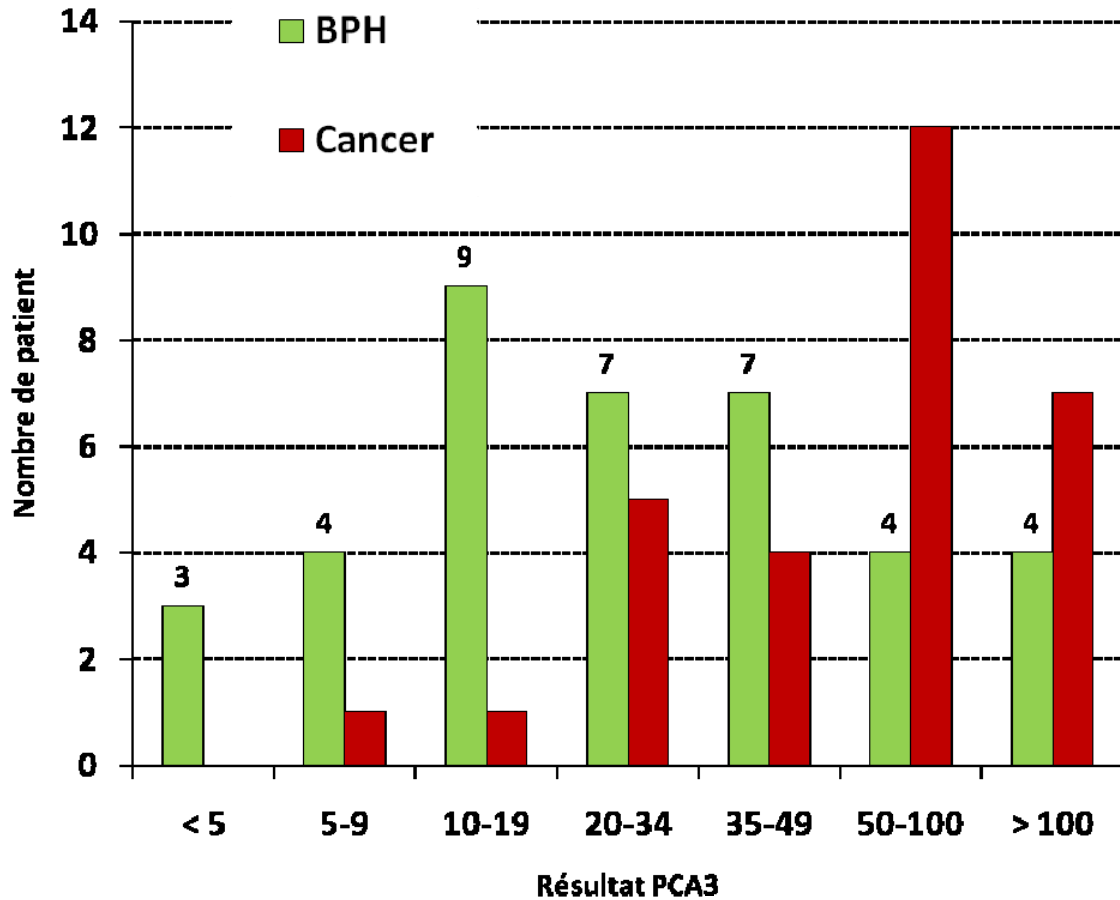
# Première expérience belge PCA3

- 63 pré-biopsie ou pré-prostatectomie
- 5 cystoprostatectomies
- 10 « sur demande »



➤ Taux d'Interprétabilité : 97%

# PCA 3 : résultats



<b>Sensibilité</b>	<b>76</b>
<b>Spécificité</b>	<b>63</b>
<b>VPP</b>	<b>65</b>
<b>VPN</b>	<b>75</b>

# PCA 3 : simulation

Quelle décision de réaliser des biopsies de prostate devrait être basée sur le test PCA3 ? (n=63)

Limite à 35

PCA3	BPH	AdenoC
< 35	21	7
≥35	12	23

Sensibilité	76%
Spécificité	63%
VPP	65%
VPN	75%

- 28 biopsies auraient été évitées (44%)
- 7 cancers auraient été ratés...

# PCA 3

Quels cancers ?

< 35  
< 29

	PSA	Gleason	Bx +/tot	PSAD	PRT pT	PRT Glea
1	7	6	8/15	0,13	2c	6
2	0,59	4	1/10	0,02	2a	5
3	5,02	6	3/8	0,13	2c	6
4	7,24	5	2/8	0,24	2b	5
5	7,5	6	1/13	0,17		
6	8,2	6	1/6	0,48		
7	9,78	5	2/8	0,44	2c	5

# Le futur du futur...

- Trouver un test SIMPLE et peu coûteux qui permettrait
  - de diagnostiquer le cancer de la prostate
  - d'évaluer l'agressivité du cancer
- Tests génétiques sur l'apoptose et les mécanismes induisant et empêchant la mort cellulaire... tests génétiques sur les récepteurs membranaires aux androgènes...  
=> Pour trouver, il faut chercher, alors continuons à chercher !



# Conclusions



JA. Talcott

Rebalancing Ratios and Improving Impressions: Later Thoughts From the Prostate Cancer Prevention Trial Investigators

*Journal of Clinical Oncology*, 23, 7388-7390 (2005)

“A encounter with an urologist and, subsequently, his biopsy gun is the most powerful risk factor for the diagnosis of PCa”



# Conclusions

*« Detection of prostate cancer is like picking your nose in public... You have to know what you are going to do if you find something... »*

Ian Tannock MD, PHD. Princess Margareth Hospital, Canada



# Remerciements

**Au Professeur  
Bertrand  
Tombal pour  
son aide et sor**

