

- **les valeurs intermédiaires, retrouvées au cours de pathologies bénignes** (hypertrophie bénigne de la prostate, prostatite) où le PSA total est "faussement positif" et conduit à un grand nombre de biopsies qui s'avèrent inutiles car négatives. Dans ces cas, le *phi* aide à la décision de réaliser ou non une biopsie prostatique et conduit à une réduction significative d'actes invasifs inutiles.

2. *Phi* détecte les cancers potentiellement agressifs

Plusieurs études ont mis en évidence une corrélation significative entre *phi* et le score de Gleason.

3. *Phi* et PCA3

L'intérêt du *phi*, de PCA3 et de leur combinaison fait actuellement l'objet de nombreuses études. Certaines suggèrent des performances meilleures du *phi* pour décider d'une 1^{ère} biopsie, et du PCA3 pour les rebiopsies. Il faudra être rigoureux dans l'exploitation des résultats de ces études, qui sont obtenus pour des populations bien définies (clinique, 1^{ère} biopsie ou rebiopsie, PSA total, antécédents familiaux...), et parfois avec des analyses multiparamétriques.

Références

1. Mikolajczyk SD, et al. A Truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res.*, 2001; 61: 6958-6963.
2. Sokoll LJ, SandaMG, Feng Z, et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network Study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1193-200.
3. Jansen FH, Van Schaik RHN, Kurstjens J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol* 2010;57:921-7.
4. Catalona W. J et al. A multicenter study of -2 proPSA combined with PSA and free PSA for Pca detection in 2 to 10 ng/ml PSA range. *J Urol* 2011; 185:1650-1655.
5. Houlgatte A. et al. Place du [-2]proPSA et de l'index *phi* dans la détection précoce du cancer de prostate : évaluation sur une série de 452 patients *Progres en urologie* 2012; 22 : 279-283.
6. Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, Isharwal S, Landis P, et al. Association of [-2]proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 2012;188: 1131-1136.
7. Stephan C et al. *phi* using [-2]proPSA improves detection of prostate cancer preferentially identifying aggressive cancers *Clin chem acta* 2013; 59:1, 306-314
8. Stephan C et al. Comparative Assessment of Urinary Prostate Cancer Antigen 3 and TMPRSS2:ERG - Gene Fusion with the serum [-2]proPSA - Based *phi* for Detection of Prostate Cancer *Clin Chem* 2013; 59:1,280-288.
9. Lazzeri M, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol.* 2013;63(6):986-94.

10. Scattoni V, et al. Head to Head comparison of *phi* and PCA3 for predicting cancer at initial or repeat biopsy. *The Journal of Urology* 2013;190(Issue 2) : 496-501.
11. Ferro M, et al. *phi* and PCA3 significantly improve PCa detection at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/mL. *PLoS One* 2013; 8(7):e67687.
12. Perdonà S, et al. Prostate health index (*phi*) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy. *Prostate* 2013;73(3):227-35.
13. Stephan C et al. Comparative assessment of urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2:ERG gene fusion with the serum [-2]prostate-specific antigen-based prostate health index for detection of prostate cancer. *Clin Chem* 2013;59(1):280-8.
14. Hansen J. Initial prostate biopsy: development and internal validation of a biopsy-specific nomogram based on the prostate cancer antigen 3 assay. *Eur Urol.* 2013;63(2):201-9.
15. Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multicenter evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin Chem* 2013; 59(1):306-14.

L'essentiel

[-2]proPSA

- Nouveau marqueur sérique
- Exprimé presque exclusivement par les cellules de cancer de la prostate (contrairement au PSA total)
- Mesurable par une simple prise de sang (contrairement au PCA3)

Phi, Prostate Health Index

- Index calculé à partir de la concentration sérique de [-2]proPSA, associée à celles du PSA total et du PSA libre
- Augmente les performances du [-2]proPSA dans la détection du cancer de la prostate

Intérêt clinique du *phi*

Chez les patients avec une concentration sérique de PSA total entre 2 et 10 ng/ml (Standard Hybritech)

- Identification de manière non invasive des patients à forte probabilité de présenter une biopsie de la prostate positive
- Détection des cancers potentiellement agressifs (corrélations significatives *phi* / score de Gleason)
- Intérêt potentiel dans le suivi des patients.

En pratique [-2]proPSA et calcul du *phi*

Prélèvement

- 1 ml de sérum congelé
- L'échantillon doit être centrifugé et congelé dans les 3 heures suivant le prélèvement.
- Conditions de prélèvement : à distance de toute manipulation prostatique telle qu'un toucher rectal, un massage de la prostate, une échographie transrectale ou une biopsie de la prostate.

Interprétation

Valeurs de l'index <i>phi</i> * (étalonnage Hybritech)	Probabilité de cancer (à 95 % de spécificité)
0 - 21	8,4 % (1,9 - 16,1 %)
21 - 40	21,0 % (17,3 - 24,6 %)
> 40	44,0 % (36,0 - 52,9 %)

* Calcul incluant les dosages simultanés de [-2] proPSA, PSA libre et PSA total (Technique HYBRITTECH Beckman Coulter), ce qui n'autorise pas l'intégration d'un résultat transmis de PSA libre et de PSA total.

En savoir plus

Retrouvez tous les renseignements utiles (intérêt clinique, pré-analytique, cotation, délai, ...) sur :

www.biomnis.com > Analyses > Référentiel des examens ou sur l'application mobile Biomnis
Code Groupe Biomnis : PRPSA

Contact

- **Christine Hamberger**
Biologiste responsable "Marqueurs tumoraux"
Tél. : 01 49 59 16 57

Biomnis

19 av. Tony Garnier ■ 69007 LYON ■ Tél. : 04 72 80 10 10
78 av. de Verdun ■ 94200 IVRY-SUR-SEINE ■ Tél. : 01 49 59 16 16
www.biomnis.com

Le point sur...



Cancer de la Prostate

phi, Prostate Health Index

Une combinaison de marqueurs sériques
[-2]proPSA, PSA total et PSA libre

NOVEMBRE 2013

Le cancer de la prostate en France Données 2011*

Le plus fréquent :

plus d'un tiers de tous
les cancers masculins

1^{er} rang des cancers :

71 200 nouveaux cas

3^{ème} cause de décès par cancer :

8 700 décès estimés

Survie relative à 5 ans : 80 %

Age moyen au diagnostic :

70 ans

Incidence très faible chez
les moins de 50 ans,
qui augmente avec l'âge :
près de 70 % des cancers
surviennent après 65 ans.

Recul de l'incidence depuis 2005,
et du taux de mortalité pour
toutes les classes d'âge
depuis 1990, lié au diagnostic
plus précoce et aux avancées
thérapeutiques.

Le cancer de la prostate est suspecté en présence
de signes cliniques, d'une anomalie du toucher
rectal ou d'une élévation de la concentration
sérique du PSA total.

* Source : Institut National du Cancer

Le toucher rectal

Cet examen est essentiel pour apprécier le volume de la prostate et rechercher des anomalies telles qu'une induration ou un nodule.

L'absence d'anomalie au toucher rectal n'exclut pas la présence d'un cancer de la prostate. On estime ainsi qu'environ 50 % des cancers ne sont pas détectés. En revanche, il permet de détecter des masses avec un PSA total "normal".

Dans le cadre du diagnostic des cancers débutants, il est moins performant que le PSA total seul. Il est donc réalisé associé au dosage sérique du PSA total, en présence de signes d'appel cliniques.

Le PSA : Prostate Specific Antigen

Le PSA est quasiment exclusivement sécrété par la prostate, en concentration faible par le tissu normal, et plus élevée par le tissu hyperplasique bénin et cancéreux. Il est donc spécifique de la prostate mais pas du cancer.

La concentration sérique de PSA total est influencée par l'âge, les manipulations prostatiques et les traitements. La valeur seuil retenue est de 4 ng/ml (standard Hybritech) mais en deçà, le risque de cancer, bien que faible, n'est pas nul.

Entre 4 et 10 ng/ml, l'objectif est de mieux diagnostiquer les cancers, et de mieux sélectionner les patients à orienter vers une première biopsie, puis une deuxième en cas de négativité de la première.

De nombreuses approches ont été envisagées pour réduire les faux positifs (augmenter la spécificité) et les faux négatifs (augmenter la sensibilité) :

- **"marqueurs dérivés" du PSA** : valeur seuil du PSA en fonction de l'âge, densité du PSA, vélocité du PSA.
- **formes circulantes du PSA** : rapport PSA libre/PSA total, PSA complexé.

Aucune de ces approches n'est validée en première intention, mais elles peuvent aider à la décision individuelle de biopsie.

Une anomalie du toucher rectal ou du PSA total sérique, nécessite de prendre l'avis d'un urologue qui discutera de l'intérêt de pratiquer une biopsie prostatique au regard des risques encourus, de l'intérêt de diagnostiquer un cancer et d'instaurer un traitement.

La biopsie prostatique échoguidée

La biopsie prostatique est le seul moyen d'affirmer le diagnostic de cancer de la prostate.

Elle est réalisée par un urologue qui effectue plus d'une dizaine de prélèvements répartis dans la glande, pour retrouver les cellules cancéreuses. Le degré d'agressivité de ces cellules est défini par le score de Gleason. Plus ce score est élevé, plus la lésion est indifférenciée et donc agressive.

La biopsie est majoritairement bien tolérée, mais reste un acte invasif dont la morbidité n'est pas négligeable, avec 5 à 6 % de complications infectieuses.

Beaucoup de biopsies sont réalisées inutilement, et un bon nombre sont négatives en présence d'un cancer de la prostate.

En cas de suspicion de cancer et de biopsie négative, l'indication d'une deuxième biopsie sera discutée.

De nouveaux marqueurs biologiques ont été développés pour évaluer la probabilité de trouver une biopsie positive.

Le PCA3 : Prostate Cancer Antigen 3

Le PCA3 est un marqueur génique plus spécifique du cancer de la prostate que le PSA car il n'est produit que par les cellules cancéreuses de la prostate et n'est pas influencé par le volume de la prostate.

Son indication première est l'aide à la décision de réaliser une deuxième biopsie chez les hommes avec une première biopsie négative, mais un cancer suspecté.

Des études récentes montrent que le PCA3 peut avoir aussi un intérêt dans l'aide à la décision de réaliser une première biopsie.

En pratique, on recherche avec un test de biologie moléculaire, l'expression de son ARN sur un prélèvement urinaire, réalisé après un massage prostatique.

Il fait actuellement l'objet de comparaison avec un nouvel index prédictif, le *phi*, qui a l'avantage de ne nécessiter qu'une prise de sang.

L'index *phi* : Prostate Health Index

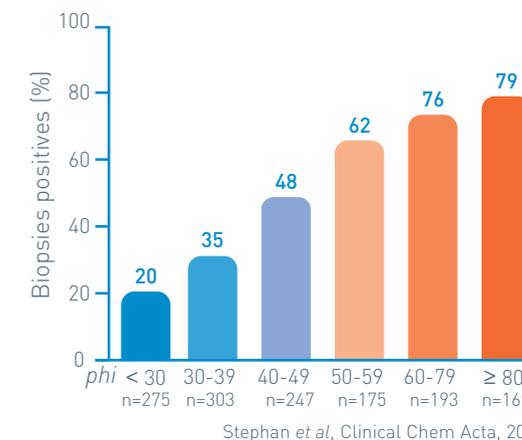
Le *phi* est un index fondé sur la mesure d'un nouveau marqueur sérique du cancer de la prostate, le [-2]proPSA. Le [-2]proPSA est une isoforme du PSA, fortement exprimée dans la zone périphérique des tissus de cancers prostatiques et rarement dans la zone de transition, siège de la majorité des hypertrophies bénignes de la prostate.

Il est donc plus spécifique du cancer de la prostate que le PSA total.

Son association avec le PSA total et le PSA libre dans le calcul du *phi* permet d'améliorer considérablement la spécificité de détection du cancer de la prostate, et en conséquence de réduire significativement les indications de biopsies.

1. *Phi* améliore la détection du cancer de la prostate et cible mieux les indications de biopsie

Plus l'index *phi* est élevé et plus le risque d'avoir un cancer de la prostate est important.



Le *phi* présente un intérêt particulier dans deux zones de valeurs différentes du PSA total :

- **les valeurs de PSA total < 4 ng/ml chez des patients avec un toucher rectal négatif** : nous savons que des cancers peuvent être diagnostiqués dans cette situation ; il s'est avéré que le *phi* peut être le seul marqueur élevé, plusieurs mois avant le diagnostic de cancer prostatique.