

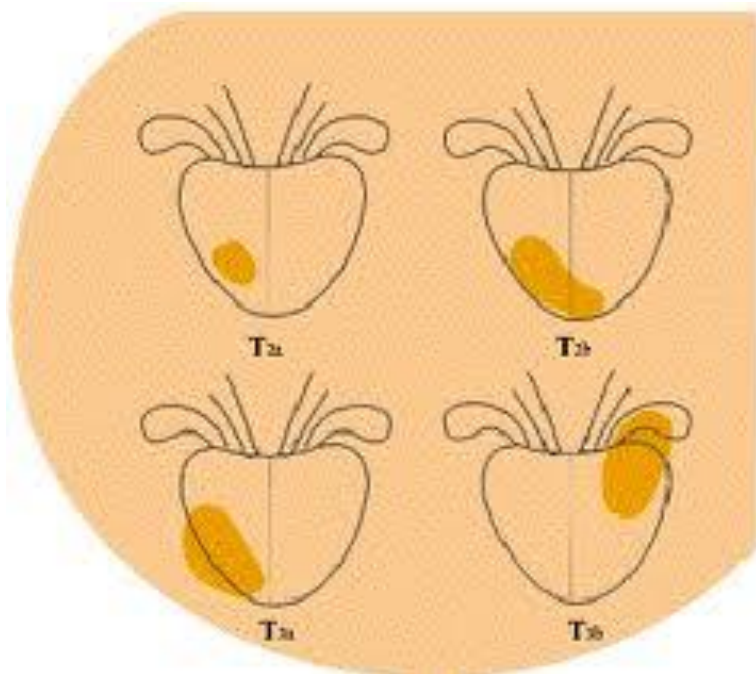
Pour ou Contre le dépistage du cancer de la prostate ?

H. QUINTENS
Institut A TZANCK

Saint Laurent du Var

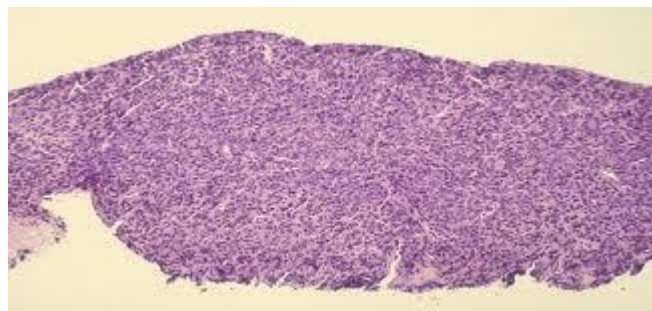
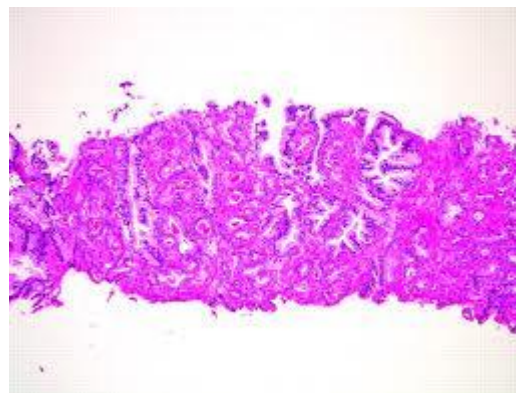
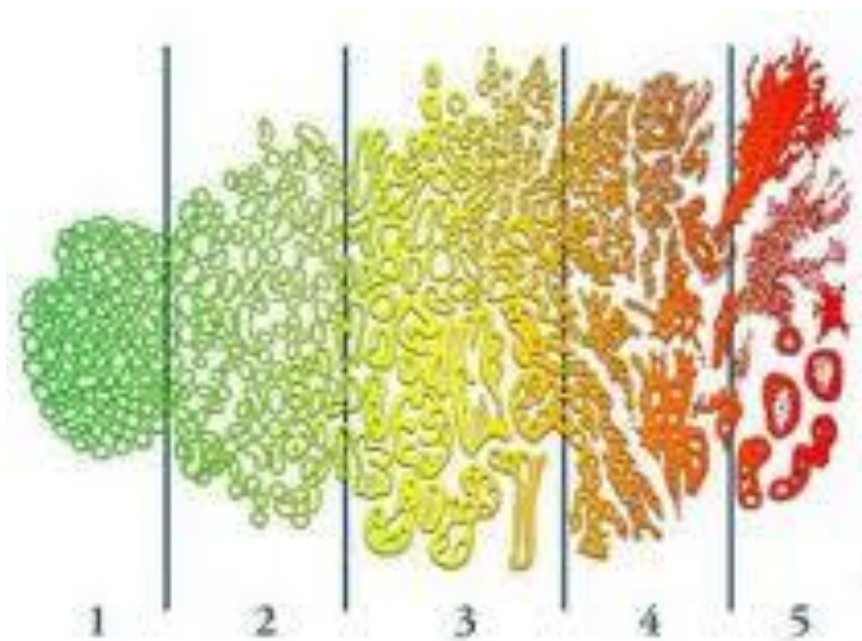
25 Mars 2014

Classification TNM



Classification TNM (2002) des cancers de la prostate	
T1	Tumeur non palpable et non visible à l'imagerie. Découverte par biopsie.
T2	Tumeur limitée à la prostate
T2a	atteinte de moins de 50 % d'un lobe
T2b	atteinte de plus de 50 % d'un lobe
T2c	atteinte des 2 lobes
T3	Extension au-delà de la capsule
T3a	atteinte du tissu extra-capsulaire
T3b	atteinte des vésicules séminales
T4	Extension aux organes adjacents : col vésical, sphincter, externe, rectum, paroi pelvienne, muscle élévateur
N	Métastases ganglionnaires régionales
M	Métastases à distance Atteinte osseuse présumée

Score de GLEASON



L'antigène prostatique spécifique

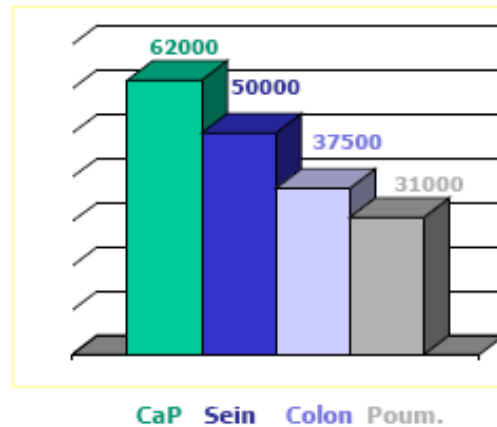
- L'**antigène prostatique spécifique** (PSA pour *prostate-specific antigen*) est une protéine fabriquée exclusivement par la prostate ;
- il sert à liquéfier le sperme afin de faciliter le déplacement des spermatozoïdes. On suppose également qu'il aide à dissoudre la muqueuse cervicale, favorisant ainsi l'entrée du sperme.
- Le PSA est présent dans le sang de tous les hommes.
- Le dosage de son taux sanguin est utilisé pour le diagnostic ou le suivi du cancer de la prostate.

La classification de d'Amico

- **le cancer de la prostate localisé à faible risque**
 - - TNM : \leq T2a (et)
 - - Score de Gleason : \leq 6 (et)
 - - Valeur du PSA (ng/ml) : \leq 10
- **le cancer de la prostate à risque intermédiaire**
 - - TNM : T2b (ou)
 - - Score de Gleason : 7 (ou)
 - - Valeur du PSA (ng/ml) : 10-20
- **le cancer de la prostate localisé à risque élevé**
 - - TNM : \geq T2c (ou)
 - - Score de Gleason : \geq 8 (ou)
 - - Valeur du PSA (ng/ml) : $>$ 20

Le cancer de la prostate en quelques chiffres...

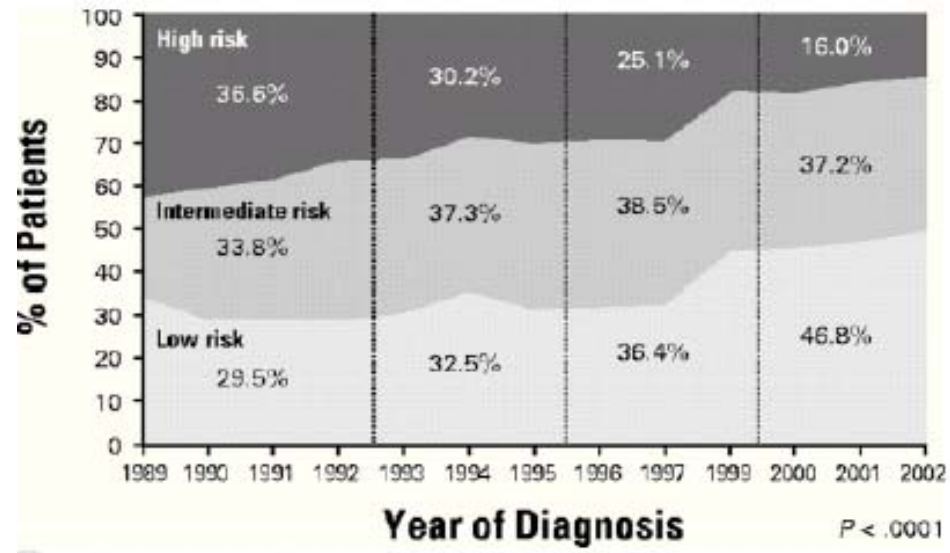
- Le + fqt des cancers en France (2005): inc.62000
(↗ inc. + 8,5% /an 2000-2005) (50-70ans +++): PSA



- 4^{ème} cause mortalité /cancer: 9202 en 2005
(↘ mort. - 2,5% /an 2000-2005)

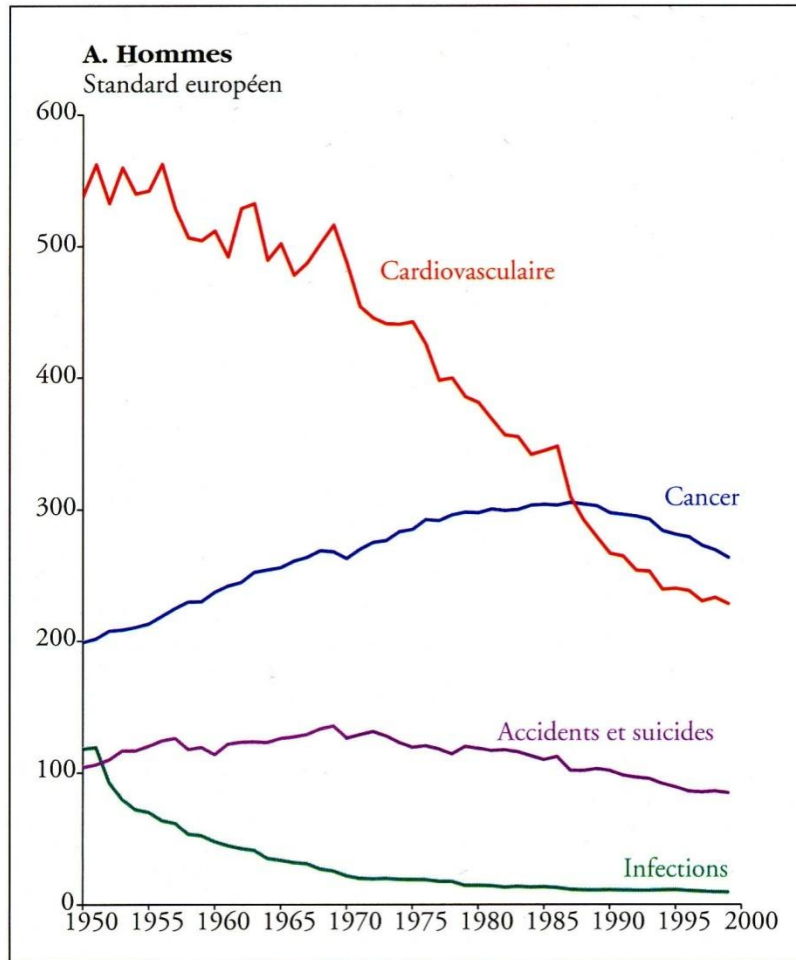
Le cancer de la prostate en quelques chiffres...

50% CaP: faible risque



Cooperberg et al, JCO, 2005 (CaPSURE)

En France, une «culture» de santé : Vivre mieux et plus longtemps



Evolution des principales causes de mortalité en France.

- Arrêt du tabac (> 40 ans)
- Meilleure alimentation
- Plus de sport
- Sécurité routière

- Culture de prévention ?
- Check-up : PSA, cholestérol, coloscopie

(Hill, Bull Cancer 2004)

Importance des cancers latents chez l'homme âgé

- Le cancer occulte ou latent trouvé à l'autopsie augmente de façon exponentielle :
- 75 % des hommes de plus de 85 ans ont un cancer histologique

Gravité potentielle des cancers de l'homme jeune

....

Jusqu'à 65 ans : 75 % risque de décès spécifique si découverte d'un cancer

- Survie spécifique dépend du score de Gleason

- SG 4 : 95 % à 15 ans

- SG 5 : 90 %

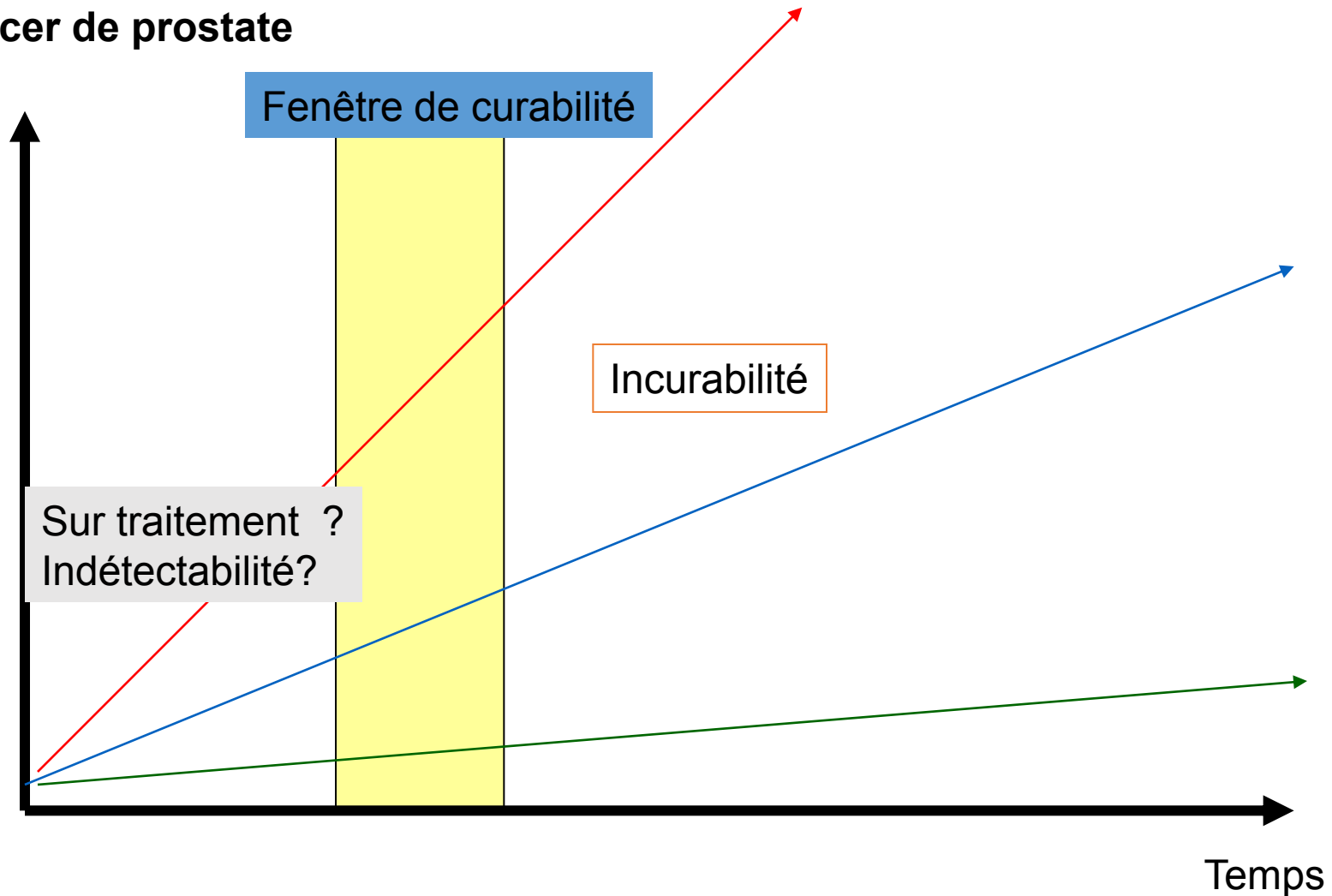
- SG 6 : 75 %

- **SG 7 : 45 %**

- **SG 8-10 : 30%**

Arguments en faveur du dépistage individuel

Histoire naturelle du cancer de prostate



RECOMMANDATION

- L'Association Française d'Urologie recommande le dépistage du cancer de la prostate
 - par le dosage du PSA et un toucher rectal
 - tous les ans
 - entre 50 et 75 ans
 - et dès 45 ans s'il existe un risque familial ou ethnique
- (niveau de preuve IIIc).

POURQUOI UN DEPISTAGE ?

- De nombreuses études épidémiologiques rétrospectives mais également prospectives ont montré que :
 - le dépistage permettrait la réduction de la mortalité liée au cancer de la prostate
 - Un cancer de la prostate, diagnostiqué avant 65 ans, tue 3 fois sur 4 s'il n'est pas traité

A QUI PROPOSER CE DEPISTAGE ?

- Ce dépistage doit être proposé aux hommes
- de plus de 50 ans et jusqu'à 75 ans,
- c'est-à-dire à ceux dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans.

Risque familial

Risque ethnique

- L'existence chez certains hommes de facteurs de risque justifie un dépistage plus précoce à partir de 45 ans :
 - 2 parents proches (ou plus) atteints de cancer de la prostate.
 - origine africaine ou antillaise.

COMMENT DEPISTER ?

- **Toucher rectal**

Il reste nécessaire car environ 10% des cancers de prostate sont révélés par cet examen clinique alors que la valeur du PSA total est inférieure à la valeur seuil de normalité

- **PSA**

La prescription d'un dosage du PSA sérique total suffit en première intention.

Comment dépister ?

- 1 : Toucher rectal

- 2 : PSA

- Taux de base
- **Cinétique**

1/3

2/3

1 : Performance du Toucher rectal ?

- Retenir
 - Perceptible si vol > 0,2cc
 - Irrégularite, asymétrie
 - ... Nodules uni , bilatéral, intra , extracapsulaire
- Valeur prédictive positive augmente avec le taux de PSA

Taux PSA ng/ml	VPP pour cancer (%)
0 – 0,5	6,6
0,6 - 1	10,1
1,1 - 2	17
2,1 - 3	23,9
3,1 - 4	26,9

Screening systématique :
T1c, patients : 61 à 91 ans

Stade T1c et PSA < 10

- 10 à 15 % tumeurs « insignifiantes » (<0,5cc)
- 18 à 49 % tumeurs localement avancées
 - Marges sur la pièce de prostatectomie
 - Invasion des vésicules séminales
 - Envahissement ganglionnaire

2 : Comment utiliser le PSA ...

1 : Diagnostic +

2 : Staging local

PSA : Seul marqueur
dans le cancer de prostate

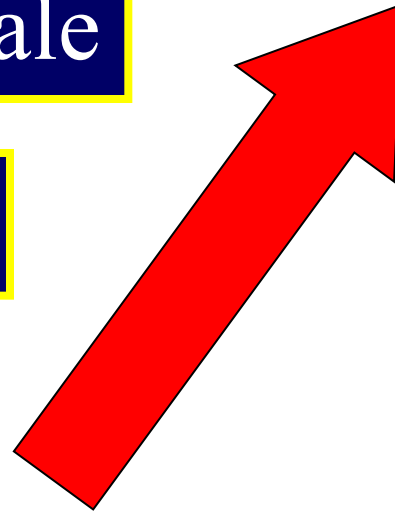
3 : Monitoring post traitement

Le PSA n'est pas spécifique du cancer de prostate

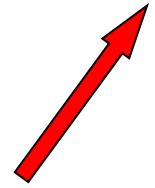
Manœuvre endourétrale

Massage prostatique

Infection



HBP



Ce qui fait augmenter le taux de PSA ??

~~TR~~

~~Sport~~

~~Rapports sexuels~~

Intérêt ++ de la cinétique du dosage de PSA

- Autres facteurs à analyser
 - Volume prostatique
 - Antécédents familiaux
 - Ethnies
- Rapport PSA L / PSA T :
 - l'intérêt reste très discuté en raison de l'absence de valeur seuil significative
 - Si PSA entre 4 et 10 ... aux valeurs extrêmes du rapport PSAL/PSAT (< 10 % et > 30 %)
- **L'utilisation du PSA libre n'est pas recommandée dans le cadre du dépistage**

Une information doit être donnée aux hommes avant tout dépistage.

- - Le cancer de la prostate est une maladie grave mais pas toujours létale.
- - Le dosage du PSA et le toucher rectal permettent son diagnostic dans la plupart des cas.
- - Les biopsies prostatiques sont nécessaires pour établir un diagnostic de certitude.

Critères généraux de validité d'un dépistage de masse⁽⁹⁾

Critères OMS	le cancer de la prostate	
1- Problème de santé publique	Oui	• 40 000 nouveaux cas/an et 10 000 décès/an en France
2- Existence d'un traitement curatif efficace dans les formes localisées	Très probable, à confirmer	• Traitement curatif par prostatectomie totale ou radiothérapie • diminution de moitié de la mortalité par cancer entre 2 groupes randomisés (chirurgie vs surveillance) ⁽¹¹⁾
3- Tests diagnostiques disponibles et moyens thérapeutiques accessibles	Oui	• PSA : Sensibilité : 60 à 80 % Spécificité : proche de 90 % • Valeur prédictive positive : 20 à 25 % • Taux de détection : 1,1 à 3,3 % (pour une valeur seuil de 4 ng/ml)
4- Existence d'un stade précoce ou pré-clinique au moment du dépistage	Oui	• Cancer curable aux stades localisés T1-T2 • Le dépistage permet de révéler 9 cancers sur 10 au stade T1c ou T2a
5- Validité du test diagnostique à ce stade	Oui	• 17 % de la population a un test suspect (PSA) et 3,3 % a un cancer diagnostiqué
6- Acceptabilité du test diagnostique pour la population	Oui	• Morbidité faible du dosage PSA et de la biopsie de prostate • Mortalité par biopsies exceptionnelle
7- Histoire naturelle de la maladie connue	Oui	• En l'absence de traitement, la maladie progresse et le décès survient par cancer dans les 10 ans (patients d'âge < 70 ans)
8- Consensus thérapeutique pré-établi	Oui	• Recommandations AFU*, EAU**, SOR***
9- Coût du dépistage acceptable, inférieur au coût global des soins médicaux	Probablement	• Coût d'un malade traité inférieur à celui d'un malade surveillé qui va évoluer • Qualité de vie d'un malade surveillé moins bonne que celle d'un malade traité ⁽⁸⁾
10- Stratégie à long terme	Prématuré	• Continuité prévue de recherche des cas de cancer : dosage du PSA annuel ou tous les 2 ans

* AFU : Association Française d'Urologie

** EAU : European Association of Urology

*** SOR : Standards, Options et Recommandations sur le cancer de prostate localisé.

Conditions du dépistage

Problème de santé publique

Test diagnostique

Traitement disponible

Histoire naturelle connue

Preuve de la baisse de la mortalité

Etudes comparatives randomisées en cours

2 études sont en cours

1. Europe ERSSPC (200 000)
2. USA PLCO (74 000)

Objectif principal : évaluer la baisse de la mortalité dans le groupe « dépistage »

Résultats prévus pour 2008-2009



Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial

Gerald L. Andriole, M.D., Robert L. Grubb III, M.D., Sandra S. Buys, M.D.,

NEJM 2009

Résultats intéressants:

l'étude PLCO a montré que le dépistage organisé ne fait pas mieux que le dépistage opportuniste ou individuel :

en effet, la méthode de l'étude a consisté à proposer un dépistage systématique à la moitié des hommes d'une population nord-américaine qui pratiquait déjà un dépistage individuel

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 15, 2012

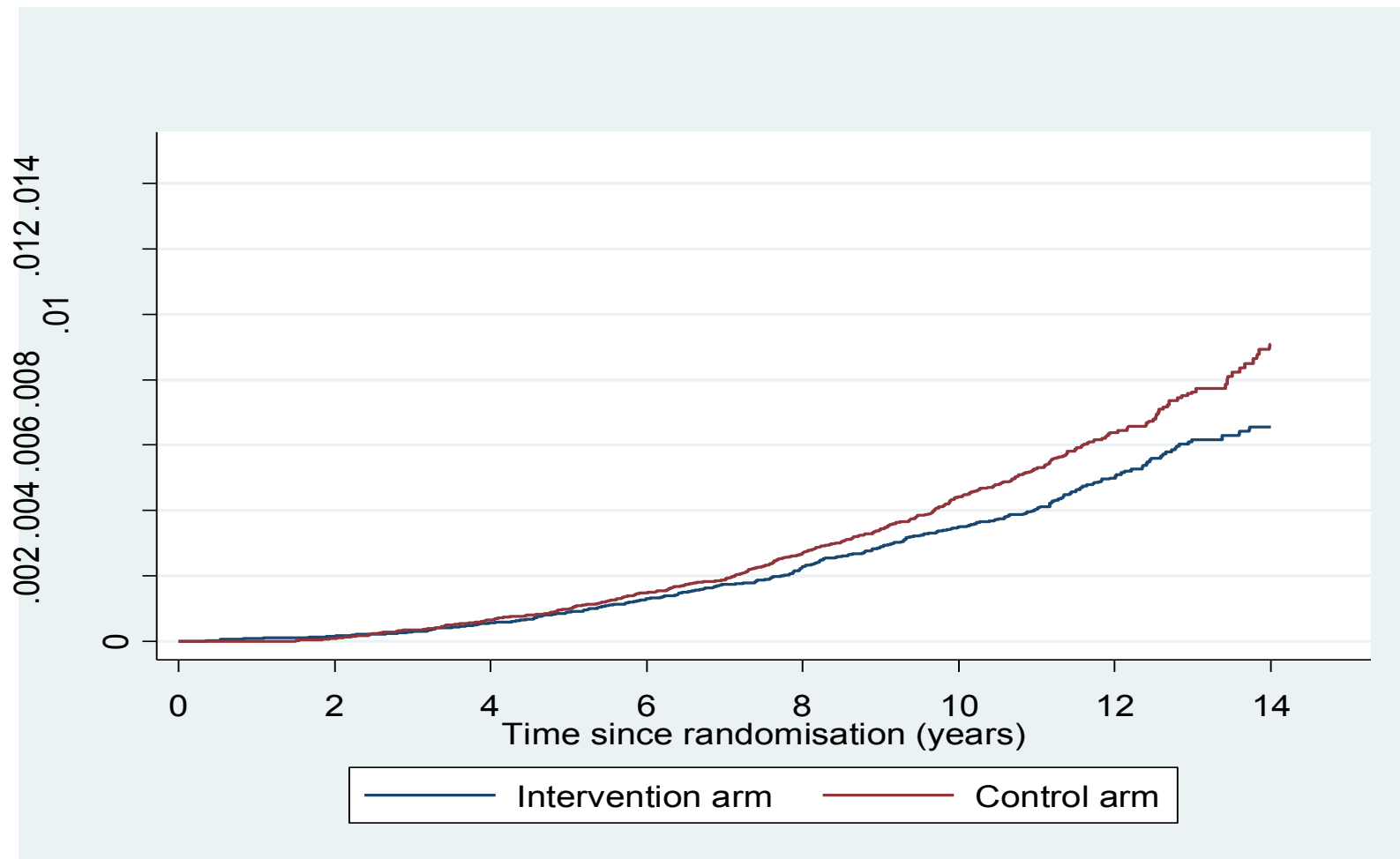
VOL. 366 NO. 11

Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up

Fritz. H. Schröder, M.D., Jonas Hugosson, M.D., Monique J. Roobol, Ph.D., Teuvo L.J. Tammela, M.D.,

- confirme la réduction de mortalité de 21 % en cas de dépistage systématique du cancer de la prostate par le PSA par rapport l'absence de dépistage, chez des hommes de 55 à 69 ans, suivis pendant au moins 11 années.
- Cette baisse de mortalité atteint 29% pour les hommes ayant effectivement réalisé le dépistage.

Cumulative risk of death from prostate cancer after 11 years of follow-up (Relative risk reduction 21%)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 16, 2012

VOL. 367 NO. 7

Quality-of-Life Effects of Prostate-Specific Antigen Screening

Eveline A.M. Heijnsdijk, Ph.D., Elisabeth M. Wever, M.Sc., Anssi Auvinen, M.D., Jonas Hugosson, M.D.,

- En prenant en compte les effets d'un **suivi plus long et la qualité de vie**, les avantages et désavantages peuvent être mieux calculés :
- ERSPC après 11 années a montré que 1,055 hommes doivent être dépistés pour éviter un décès.

Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial

Jonas Hugosson, Sigrid Carlsson, Gunnar Aus, Svante Bergdahl, Ali Khatami, Pär Lodding, Carl-Gustaf Pihl, Johan Stranne, Erik Holmberg, Hans Lilja

Lancet Oncol 2010; 11: 725–32

- Suivi médian 14 ans.
- Incidence cumulée de 12·7% et 8·2%
- La réduction cumulée du risque de décès par cancer de prostate était de 40%
- **293** hommes doivent être dépistés et 12 diagnostiqués pour éviter un décès

Mortality results from the Göteborg randomised population based prostate-cancer screening trial Lancet Oncology 2010

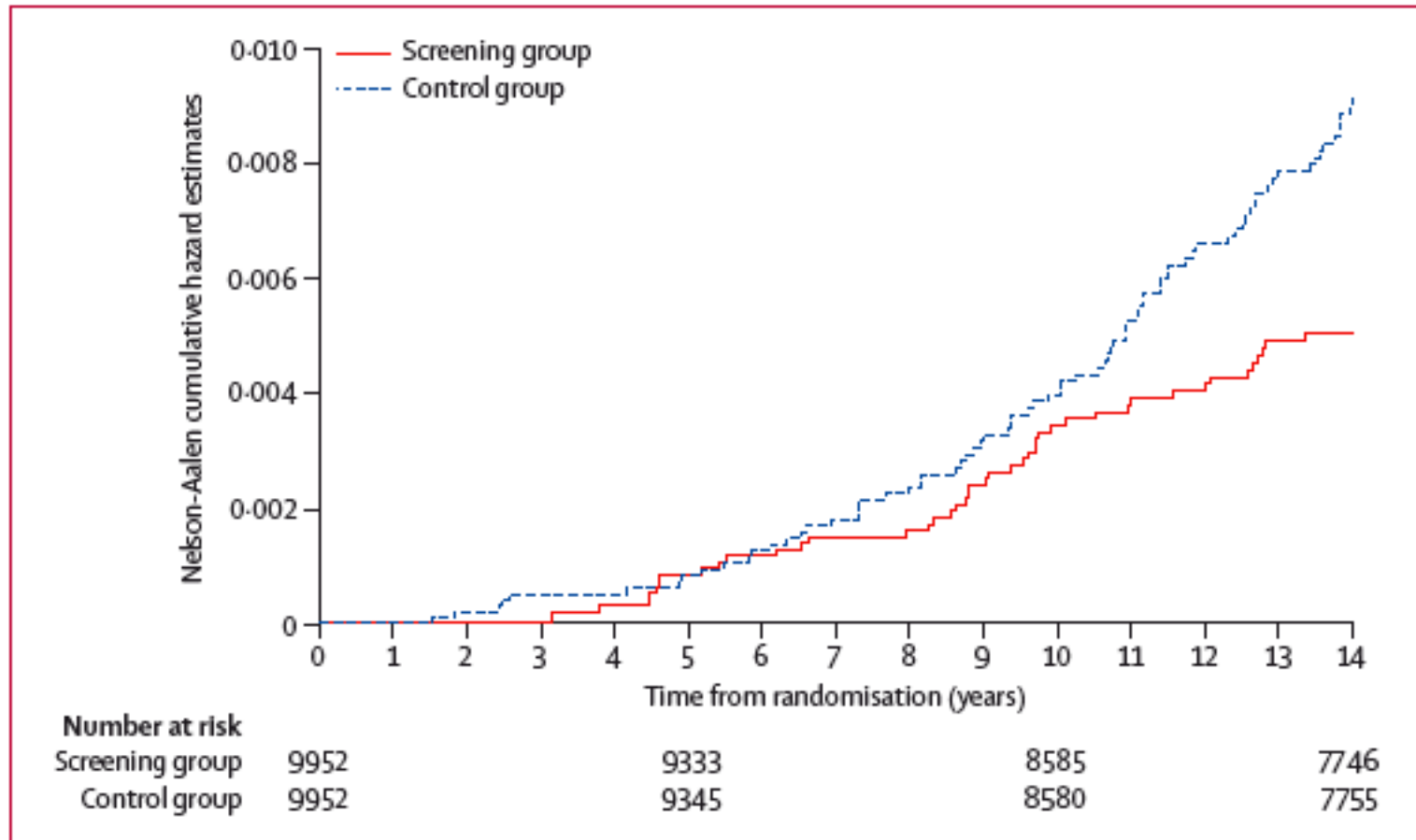


Figure 3: Cumulative risk of death from prostate cancer using Nelson-Aalen cumulative hazard estimates

Platinum Priority – Prostate Cancer

Editorial by XXX on pp. x-y of this issue

Screening for Prostate Cancer Decreases the Risk of Developing Metastatic Disease: Findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)

Fritz H. Schröder^{a,}, Jonas Hugosson^b, Sigrid Carlsson^b, Teuvo Tammela^c, Liisa Määttänen^d, Anssi Auvinen^e, Maciej Kwiatkowski^f, Franz Recker^f, Monique J. Roobol^a*

Eur Urol, 2012

Cette étude au sein de la population de l'ERSPC a montré une réduction des stades métastatiques relative de:

-30% en intention de dépister

-42% ($p = 0.0001$) pour les hommes ayant été effectivement dépisté

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 19, 2012

VOL. 367 NO. 3

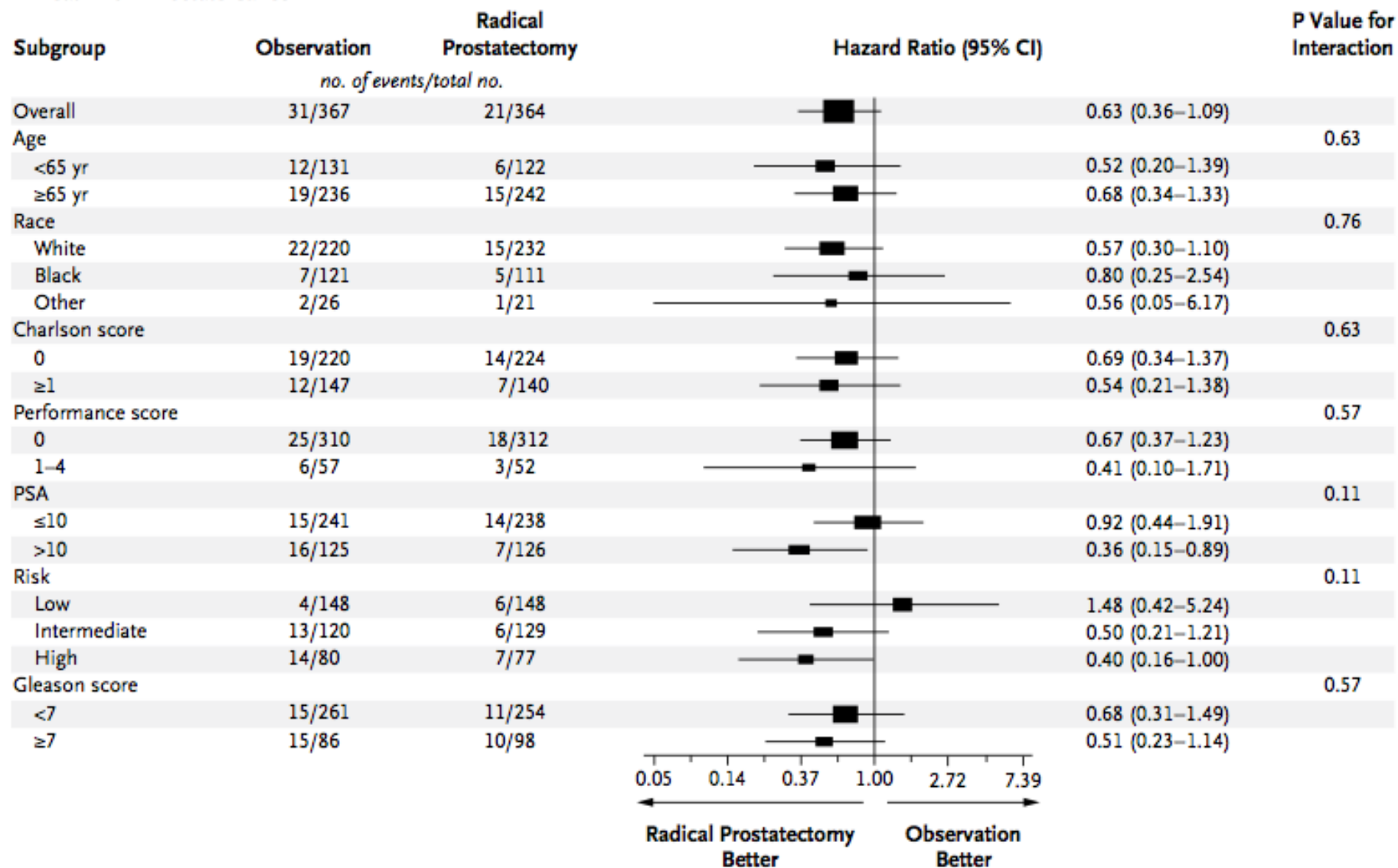
Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer

Timothy J. Wilt, M.D., M.P.H., Michael K. Brawer, M.D., Karen M. Jones, M.S., Michael J. Barry, M.D.,

- L'effet d'un traitement par chirurgie vs observation pour des hommes dépistés par PSA (âge moyen 67 PSA médian 7.8 ng/ml) n'est pas connu.
- Cette étude randomisée a montré que la chirurgie **diminuait la mortalité toute cause**
- Pour les hommes avec PSA > 10 ng /ml (P=0.04)
- Et possiblement pour les hommes avec une tumeur à risque intermédiaire ou haut risque (P = 0.07).

PIVOT Wilt, NEJM 2012

B Death from Prostate Cancer





Prostate Cancer — Uncertainty and a Way Forward

Ian M. Thompson, Jr., M.D., and Catherine M. Tangen, Dr.P.H.

- Malgré des limitations liées au protocole, (underpowered) 2000 patients avec suivi de 15 ans prévus mais finalement 731 patients avec suivi de 10 ans, cette étude PIVOT a montré :
 - une tendance à la réduction de la mortalité dans le groupe des hommes avec tumeur à haut risque traités par chirurgie
 - pas de réduction de la mortalité dans le groupe des hommes avec tumeur à bas risque.

Conclusion des études

- Ces études ne permettent
- ni de trancher entre dépistage individuel et dépistage systématique
- ni de répondre à la question de la possibilité de limiter l'usage du PSA aux seuls hommes les plus exposés au risque de cancer (antécédents familiaux ou population à risque comme la population noire).

HAS communiqué de presse

4 avril 2012

- existence de **facteurs de risque** de survenue plus fréquente et parfois plus précoce du cancer de la prostate (génétiques et environnementaux : antécédents familiaux de ce cancer chez des parents de 1^{er} degré (père ou frère), origine africaine, exposition à certains agents chimiques).
- **difficile de repérer ces groupes à risque** (à l'échelle populationnelle)

HAS communiqué de presse

4 avril 2012

- l'absence d'intérêt démontré actuel, à l'échelle populationnelle, de la mise en œuvre d'une politique de **dépistage des groupes à risques**
- l'HAS a insisté, sur l'importance de « l'information à apporter aux hommes envisageant la réalisation de ce **dépistage individuel** » du cancer de la prostate afin que chaque homme puisse choisir de se faire dépister ou non en connaissance de cause.

Données acquises

- La solution la plus efficace sera probablement :
 - Biopsie seulement pour les hommes atteints d'un cancer mortel
 - Traitement localisé sur ce type de cancer
 - Méthodes de traitement individualisés.

Le Cancer de la prostate est n'est pas un cancer monolithique .
Le dépistage, la détection et le traitement que nous offrons doivent se concentrer sur les cancers qui comptent, et les futurs essais cliniques doivent faire de même.

Comment mieux dépister ?

- La question est de savoir comment identifier ces cancers de faible volume, peu agressifs, pour **éviter** :
- soit de les **diagnostiquer inutilement** (l'objectif est de diminuer le « sur-diagnostic ») ;
- soit de les **traiter abusivement** (l'objectif est de diminuer le « sur-traitement »).

Recommandation AFU

- PSA <4 ng/ml, on estime que le risque de cancer est très faible. Pas de biopsie.
- PSA est >4 ng/ml, sur avis de l'urologue, biopsie peut être indiqué.
 - Si diagnostic d'un cancer de faible volume et peu agressif, recommandation de ne pas le traiter :« surveillance active »
 - Le patient doit être **informé, avant même la biopsie, de cette possibilité de surveillance.**

Comment mieux dépister ?

- objectif d'éviter la réalisation de biopsies conduisant au diagnostic de cancers de faible volume et peu agressifs.
- Le **PSA** ne permettant pas de repérer ces cancers, d'autres tests innovants sont en cours d'évaluation comme les formes moléculaires du PSA, le PCA3, marqueurs génétiques ou l'**IRM**

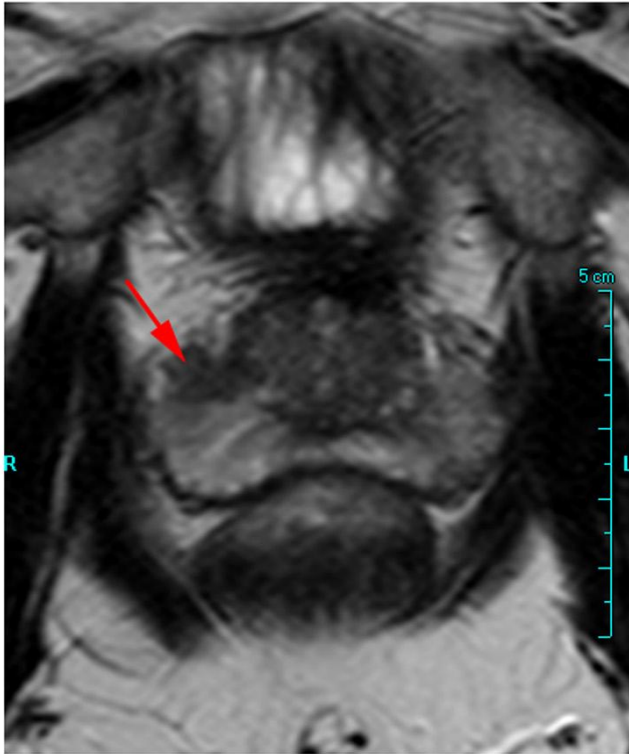
La place de l'IRM dans la détection des cancers de la prostate

- L'IRM permet de repérer les cancers de volume déjà important, **de plus de 0,5cc** (10 mm de diamètre) ou agressifs (grades 4 ou 5), qui apparaissent à l'IRM - les cancers de faible volume et peu agressifs eux n'étant, eux, pas visibles.
- **Actuellement**, l'IRM prostatique est utilisée pour aider à la détection des cancers, chez les patients ayant subi une première biopsie ne montrant pas de cancer mais chez qui le PSA continue d'augmenter.

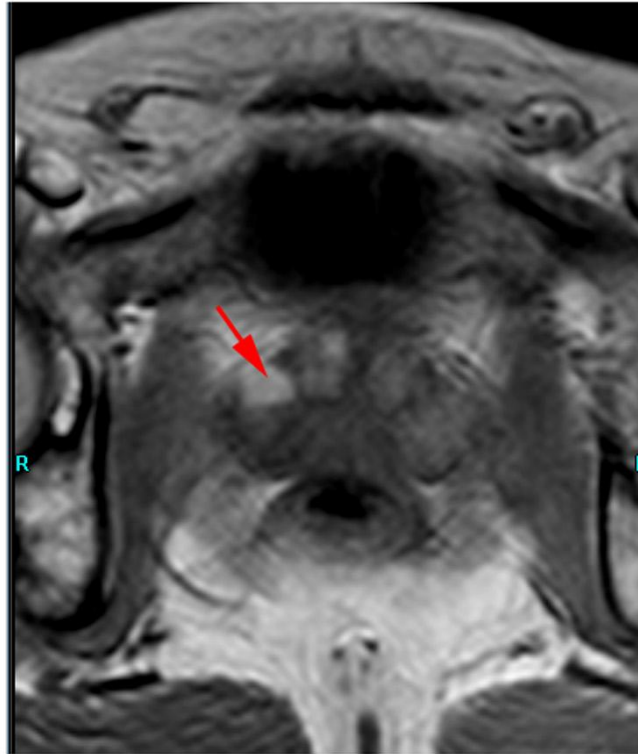
La place de l'IRM dans la détection des cancers de la prostate

- A l'avenir, la place de l'IRM prostatique pourrait se situer entre le PSA ($> 4\text{ng/ml}$) et la décision de réaliser ou non la première biopsie.
- L'IRM serait en quelque sorte un **test de « triage »** : en cas d'IRM normal, la biopsie ne serait pas pratiquée (comme cela se fait en routine pour le dépistage du cancer du sein avec la mammographie).

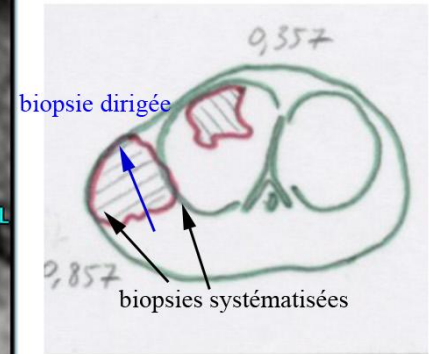
Illustration 1



Hyposignal T2



Prise de contraste précoce



cancer sur la pièce
de prostatectomie

Cancer de la corne antérieure de la zone périphérique droite de 1 cc.

Biopsies systématisées : une seule biopsie positive sur 1mm en milieu latéral droit.

Biopsies dirigée : positive sur 6 mm.

En conclusion l'heure n'est pas venue
d'envisager, en Europe, un dépistage
systématique du
cancer de la prostate

Pr Per-Anders Abrahamsson secrétaire général de l' European
Association of urology (EAU), BARCELONE 2010

l'Association française d'urologie

plaide aujourd'hui pour un **dépistage modulé** en fonction

-de l'âge,

-des facteurs de risque du sujet

-du taux de PSA, en association avec le toucher rectal

-et la délivrance au patient d'une information

sur les bénéfices et le risque d'un tel dépistage

-ainsi que sur les traitements à mettre en œuvre en cas de
détection d'un cancer prostatique

Conclusion

- « Le vrai débat n'est pas de savoir s'il faut dépister ou non, mais de se demander face à chaque cas, s'il faut traiter ou pas »

quintens.h@orange.fr