Progrès en urologie (2011) 21 Suppl. 3, S75-S79

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Controverses dans le cancer de la prostate localisé : épidémiologie, dépistage et stadification

Ongoing debates on localized prostate cancer: epidemiology, screening and stadification

F. Audenet, M. Rouprêt*

Service d'Urologie Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalo-Universitaire Est, Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Université Paris VI, Paris, France

MOTS CLÉS
Cancer de la prostate ;
PSA ;
Epidémiologie ;
Dépistage ;
Marqueurs moléculaires ;
IRM de diffusion

Résumé
La prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer de la prostate localisé fait débat au sein de la communauté urologique. Alors que l'incidence de la maladie a augmenté de manière importante du fait du dépistage, les données récentes de la littérature ont montré qu'une prise en charge sans discernement conduisait à un risque élevé de sur-traitement et de morbidité inutile. Le développement de nouvelles stratégies de dépistage et de diagnostic s'appuyant sur les progrès de la biologie (pro-PSA, PCA3 urinaire, polymorphisme génétique) et de l'imagerie (IRM de diffusion) contribue à progressivement mieux caractériser les cancers de prostate localisés et ainsi mieux adapter leur prise en charge. Lors du congrès de l'AFU 2010, de nombreux travaux avaient pour objectif de mieux cibler les sujets à risque au sein de la population et de mieux identifier les cancers à potentiel évolutif parmi les cancers diagnostiqués. Cela passe par une meilleure connaissance des facteurs de risque (âge, antécédents familiaux, mélanodermie, exposition aux hormones stéroïdiennes), la définition de critères plus fins pour la mise en œuvre d'un dépistage ciblé et une stadification plus précise afin d'apporter une réponse thérapeutique adaptée.
© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS (MeSH)
Prostate cancer;
PSA;
Epidemiology;

Summary
Diagnosis and treatment of localized prostate cancer is debated within the urological community. While the incidence of the disease has increased significantly due to the screening, recent data from the literature showed that indiscriminate support led to a high risk of over-treatment and unnecessary morbidity. The development of new

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : morgan.roupret@psl.aphp.fr (M. Rouprêt).

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Screening;
Molecular markers;
Diffusion RMI

strategies for detection and diagnosis, based on the progress of biology (pro-PSA, urinary PCA3, genetic polymorphism) and imaging (diffusion MRI), helps to better characterize localized prostate cancers and to better adapt their support. At the 2010 AFU Congress, many studies aimed to better target patients at risk of cancer within the population and to better identify cancers with a high potential of evolution among the diagnosed cancers. This requires a better knowledge of risk factors (age, family history, black race, exposition to steroid hormones), the definition of finer criteria for targeted screening and a more accurate staging to make an appropriate therapeutic response.
© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Le cancer de la prostate localisé a fait l'objet de nombreuses communications orales lors du congrès de l'Association Française d'Urologie (AFU), témoignant de l'intérêt et des questions qu'il soulève au sein de la communauté urologique. Depuis la publication en 2009 des résultats contradictoires des études européenne (ERSPC) et américaine (PLCO) concernant le dépistage de masse, la prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer de la prostate asymptomatique et/ou indolent fait débat. Cependant, le cancer de la prostate reste une des premières causes de mortalité par cancer dans le monde, avec une prévision de 8 791 décès en France en 2010 pour plus de 71 500 nouveaux cas diagnostiqués [1]. La généralisation du dosage du PSA a conduit à une augmentation importante, depuis 20 ans, de l'incidence de la maladie, essentiellement dans sa forme localisée et chez des patients de plus en plus jeunes. De nombreux travaux ont été effectués afin de mieux évaluer le risque individuel de susceptibilité au cancer de la prostate et d'évolutivité. Cela passe par une meilleure connaissance des facteurs de risque, la définition de critères précis pour la mise en œuvre d'un dépistage ciblé et une stadification exhaustive afin d'apporter la réponse thérapeutique la plus adaptée.

L'objet de cet article est de présenter les principales communications présentées lors du congrès de l'AFU 2010 concernant l'épidémiologie, le dépistage et la stadification du cancer de la prostate localisé.

Épidémiologie : facteurs de risque et de susceptibilité

La probabilité de diagnostiquer un cancer de la prostate augmente fortement avec l'âge [2]. Cependant, cela dépend de la définition clinique ou anatomo-pathologique du cancer. Afin de montrer cette différence, une équipe a déterminé, à partir des données de l'Institut de Veille Sanitaire, le risque cumulatif entre 1980 et 2000, pour chaque tranche d'âge, de diagnostic et de décès par cancer de la prostate, et l'a comparé aux données de prévalence anatomique des séries autopsiques [3]. Ainsi, le risque de détecter un cancer à l'examen clinique (cancer palpable) était faible en comparaison du risque de lésions anatomiques indécelables au toucher rectal, avec un ratio variant de 1/45 entre 55 et 60 ans à 1/8 entre 70 et 74 ans. L'incidence du cancer histologique était supérieure à 70 % après 65 ans. Par ailleurs, moins de 1 patient sur 10 atteint de cancer clinique avait un risque de décéder de la maladie. **Cela confirme que la majorité des patients atteints d'un cancer de la prostate palpable n'en décèderont pas.**

L'enjeu est de ne pas méconnaître les formes évolutives, notamment chez les patients jeunes. Une études descriptive, rétrospective du MSKCC a rapporté le cas de 63 patients âgés de moins de 40 ans présentant un cancer de la prostate [4]. La majorité des patients étaient d'ethnie caucasienne (87,8 %) mais présentaient des antécédents familiaux de cancer de la prostate dans 52,3 % des cas et de cancer du sein ou de l'ovaire dans 19 % des cas. Les raisons les plus fréquentes du diagnostic étaient un PSA élevé, un bilan systématique du fait des antécédents familiaux ou des troubles du bas appareil urinaire. Les caractéristiques cliniques et biologiques de ces patients étaient similaires à des cohortes de patients plus âgés. **Ainsi, dans les populations à risque, les modalités de dépistage doivent être adaptées à une expression plus précoce de la maladie.**

Le cancer de la prostate répond au concept de maladie multifactorielle survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, sous l'influence de facteurs environnementaux. **Parmi ces facteurs, le chlordécone a été récemment identifié.** Il s'agit d'un pesticide organochloré ayant des propriétés hormonales de type œstrogénique. Une étude cas-témoins menée en Guadeloupe sur 709 patients a montré, après ajustement aux autres facteurs de risque connus, un risque augmenté de cancer de la prostate (OR = 1,8 ; IC95 % = [1,2-2,6]) chez les sujets ayant des concentrations sanguines en chlordécone supérieure à 1µg/ml [5]. **De manière plus générale, les hormones stéroïdiennes, œstrogène et androgène, semblent jouer un rôle pro-oncogène au niveau de la prostate** [6, 7].

Dépistage cible : vers une meilleure identification des groupes de patients à risque

La publication en 2009 de deux essais randomisés sur le dépistage du cancer de la prostate n'a pas permis d'apporter de réponse claire sur son utilité [8, 9]. Le dépistage individuel par le toucher rectal et dosage annuel des PSA est préconisé par l'AFU entre 50 et 75 ans, mais il n'existe pas de dépistage généralisé en France. Une étude réalisée à partir des bases de données de l'Assurance Maladie a comparé le nombre de PSA prescrits pour dépistage (défini comme la différence entre les PSA totaux et les PSA dosés au cours d'un suivi de

cancer de la prostate, en moyenne 4 par an) à l'hypothèse d'un dépistage tous les 2 ans chez les patients de 50 à 75 ans, conformément aux recommandations [10] (Fig. 1). **Il apparaissait que la prescription actuelle de PSA en France était inadaptée puisque les patients entre 50 et 60 ans étaient sous-dépistés tandis que ceux de plus de 70 ans étaient sur-dépistés.** Les auteurs ont souligné l'avantage d'un dépistage organisé, permettant un meilleur rapport coût/efficacité.

Dans la logique du dépistage, les biopsies de prostate constituent l'élément clé du diagnostic, avec une excellente spécificité mais une sensibilité plus modeste. En reprenant les hypothèses de l'étude ERSPC, soit 1 vie épargnée pour 48 cancers de prostate diagnostiqués et 1410 personnes dépistées, l'équipe de Lyon a calculé, en termes d'années de vie gagnées ou perdues, l'impact du sur-traitement et la morbi-mortalité associée aux biopsies de prostate, appliquée à une population entre 50 et 65 ans [11]. Avec une mortalité spécifique de 2 décès pour 1000 biopsies, la biopsie a contribué à une perte moyenne de 11,6 années de vie. Une vie sauvée a permis un gain moyen de 9,3 années de vie alors que le sur-traitement a représenté 4,1 années de vie perdues. **Il en résulte, selon les auteurs, une perte moyenne de 6,4 années de vie perdues pour 1410 hommes dépistés dans les conditions de l'étude ERSPC, soit un dosage de PSA tous les 4 ans.**

La biopsie prostatique n'est donc pas une procédure totalement bénigne : elle nécessite un apprentissage avec un plateau atteint après une moyenne de 11 biopsies [12] et il existe un risque de décès dans les 120 jours suivants qui n'est pas nul et qui augmente avec l'âge [13]. Cela mérite d'être pris en compte dans l'élaboration d'une stratégie de dépistage du cancer de la prostate. Pour cela, 2 voies de recherche sont actuellement en développement : l'optimisation du PSA et des nouveaux marqueurs biologiques, ainsi que l'étude du profil génétique.

Souvent considéré à tort comme un marqueur tumoral, le PSA sérique est une kallicréine avant tout sécrétée par les cellules épithéliales prostatiques sous la commande d'un gène androgéno-dépendant. La relation entre le taux de l'indice de masse corporelle (IMC) et le taux sanguin de testostérone ont été décrits comme deux facteurs importants pour la correction du taux de PSA en situation de dépistage. Une étude menée auprès de 257 patients obèses a montré qu'**un PSA entre 0 et 4 ng/ml peut donner lieu à un « taux corrigé » en fonction de l'âge et de l'IMC** [14].

L'association entre le PSA et le risque de cancer de la prostate est extrêmement variable d'une cohorte à l'autre comme l'a montré le groupe international d'études sur les biopsies de prostate [15]. La prise en compte de ces résultats a conduit à développer d'autres marqueurs dont la place se précise progressivement. Ainsi, **l'isoforme (-2) pro-PSA semble améliorer la détection du cancer de la prostate pour les patients avec un PSA total entre 1,8 et 8,0 ng/ml** [16].

La tendance actuelle est de promouvoir des panels de marqueurs biologiques. Une équipe a montré que l'utilisation combinée de 4 kallicréines (PSA total, PSA libre, PSA intact et kallicréine 2) permettait d'améliorer le rendement des biopsies de prostate en prédisant leur résultat [17]. En proposant une biopsie aux seuls patients présentant un risque de cancer ≥ 20 % selon leur modèle, cela diminuerait

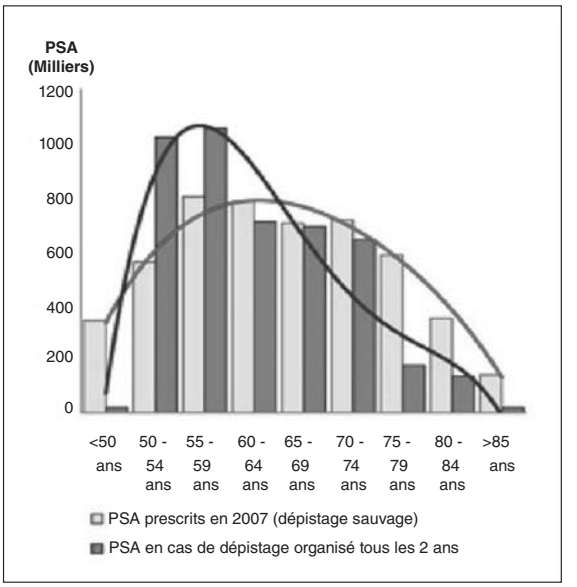

Figure 1 : Nombre de dosages de PSA prescrits en 2007 et projection du nombre de prescription en accord avec les recommandations de l'AFU

de moitié le nombre de biopsies tout en ignorant un faible nombre de cancers significatifs. **L'algorithme de décision de biopsies prostatiques évolue donc progressivement et pourrait bénéficier de l'association de marqueurs comme le PCA-3 urinaire associé à l'IRM prostatique afin d'éviter les biopsies inutiles** [18].

Enfin, le génotypage constitue une voie de recherche intéressante. Il pourrait permettre, avant biopsies, d'affiner le risque individuel de cancer de la prostate [19]. En effet, **l'étude de polymorphismes génétiques simples (SNP) et leur combinaison a montré son intérêt dans la prédiction du risque de biopsies positives mais aussi du risque d'agressivité de la tumeur**.

Stadification : outils de prédiction et facteurs pronostiques

Pour répondre à la crainte d'un sur-traitement de la maladie, plusieurs équipes de recherches travaillent à l'élaboration de modèles prédictifs de l'évolutivité de la maladie. L'enjeu est de parvenir à identifier sur des critères pré-thérapeutiques les cancers de prostate agressifs relevant d'un traitement et les cancers indolents permettant une surveillance.

Le score PCA-3 urinaire, intéressant pour sa valeur prédictive négative en situation diagnostique, semble avoir également un rôle pronostique. **Une étude portant sur 155 patients présentant un cancer de la prostate traité par prostatectomie totale a montré une corrélation intéressante antre le score PCA-3 urinaire pré-opératoire et différents facteurs pronostiques tels que le risque de marge positive, le score de Gleason et le stade pT définitif** [20]. Cependant, malgré une forte corrélation avec le volume tumoral, le score PCA-3 ne permet pas d'écarter, dès le

bilan pré-opératoire, les patients présentant sur la pièce de prostatectomie des facteurs défavorables [21].

De la même façon, l'intérêt de l'imagerie par IRM a été évalué comme critère de sélection de surveillance active chez des patients sélectionnés après biopsies de saturation [22]. Les auteurs ont montré sur une série de 96 patients que **les séquences d'IRM standards n'amélioraient pas la prédiction de cancer à haut risque ou d'atteinte capsulaire sur la pièce opératoire**. De même, dans une étude rétrospective, l'IRM standard sous-évaluait 14 % et sur-évaluait 12 % des cancers de prostate T3c par rapport aux données histologiques de la pièce opératoire [23]. Les nouvelles techniques d'IRM, comme les séquences de diffusion, ou la spectroscopie constituent probablement un progrès à cet égard. **Plusieurs études ont rapporté une corrélation intéressante entre l'IRM de diffusion et l'histologie sur la pièce opératoire** [24, 25].

Pour répondre aux insuffisances de l'IRM seule, une équipe a proposé un nomogramme de prédiction de l'extension extra-capsulaire par lobe prostatique en incluant les données de l'IRM endorectale [26]. Cet outil intègre la positivité du toucher rectal, le score de Gleason biopsique total, la suspicion d'effraction capsulaire à l'IRM, le volume prostatique, la somme du nombre de sextants positifs sur les biopsies et la densité du PSA. Ces outils peuvent présenter une aide à la décision de conservation des bandelettes vasculo-nerveuses lors de la prostatectomie totale.

Conclusion

Le cancer de la prostate localisé est au cœur de nombreuses problématiques. Son incidence élevée et les profils évolutifs très différents qui existent suscitent de multiples interrogations chez les cliniciens et les chercheurs fondamentaux. De nombreux travaux avaient pour objectif de mieux cibler les sujets à risque au sein de la population et de mieux identifier les cancers à potentiel évolutif parmi les cancers diagnostiqués. Les données récentes de la littérature ont montré qu'une prise en charge sans discernement conduisait à un risque élevé de sur-traitement et de morbidité inutile. Le développement de nouvelles stratégies de dépistage et de diagnostic s'appuyant sur les progrès de la biologie et de l'imagerie contribueront probablement à mieux caractériser les cancers de prostate localisés et à proposer ainsi une prise en charge « à la carte » adaptée au profil de l'individu.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Références

[1] Rebillard X, Grosclaude P, Lebret T, Patard JJ, Pfister C, Richaud P, et al. Projection de l'incidence et de la mortalite par cancer urologique en France en 2010. Prog Urol 2010;20S4:S211-S214.

[2] Jani AB, Johnstone PA, Liauw SL, Master VA, Brawley OW. Age and grade trends in prostate cancer (1974-2003): a Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry analysis. Am J Clin Oncol 2008;31:375-8.

[3] Boniol M, Ruffion A, Boyle P, Perrin P. Estimation de la prévalence anatomique, clinique et de la mortalité du cancer de la prostate en fonction des tranches d'âge. Prog Urol 2010;20:Abstract 96.

[4] Ghoneim T, Rayala H, Mazzola C, Ouzzane A, Touijer K, Guillonneau B. Cancer de la prostate du sujet de moins de 40 ans : étude descriptive d'une série unicentrique de 63 patients. Prog Urol 2010;20:Abstract 95.

[5] Multigner L, Ndong JR, Belhamou S, Fofana M, Senechal C, Vian E, et al. Exposition au chlordécone et risque de survenue du cancer de la prostate. Prog Urol 2010;20:Abstract 98.

[6] Giton F, Fiet J, Cornu J-N, Cussenot O, Oliva A, Blanchet P, et al. Hormones stéroïdiennes chez des populations caucasiennes et caribéennes d'ascendance africaine. Prog Urol 2010;20:Abstract 174.

[7] Sirab N, Terry S, Xylinas E, Caradec J, Chimingqi M, Moutereau S, et al. Effets des androgènes sur la prolifération des cellules de la prostate et implication de la voie de signalisation Hedgehog. Prog Urol 2010;20:Abstract 175.

[8] Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360:1320-8.

[9] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009;360:1310-9.

[10] Cornu J-N, Cussenot O, Sèbe P, Haab F, Lukacs B. Du mauvais usage du PSA en France : l'intérêt d'un dépistage organisé. Prog Urol 2010;20:Abstract 93.

[11] Perrin P, Boniol M, Boyle P, Ruffion A. Estimation du nombre d'années de vie gagnées et perdues dans le cadre d'un dépistage du cancer de la prostate. Prog Urol 2010;20:Abstract 94.

[12] Helou E, Benchikh El Fegoun A, Hupertan V, Wallois A, Ravery V. Biopsies de prostate écho-guidées : existe-t-il une courbe d'apprentissage ? Prog Urol 2010;20:Abstract 12.

[13] Boutrelle A, Boniol M, Weill A, Blottière P-O, Ricordeau P, Perrin P, et al. Biopsies de prostate en 2008 : étude de la mortalité à 120 jours. Prog Urol 2010;20:Abstract 9.

[14] Cornu J-N, Gancel-Tassin G, Cormier L, Azzouzi A-R, Hoffmann P, Drelon I, et al. Importance de la correction du PSA chez l'obèse en situation de dépistage : le poids de l'indice de masse corporelle comparé au dosage de testostéronémie biodisponible. Prog Urol 2010;20:Abstract 123.

[15] Vickers A, Cronin A, Benchikh El Fegoun A, Villers A, Roobol M, Schröder F, et al. Relation entre l'antigène spécifique de la prostate et le risque de cancer de la prostate : résultats du groupe internatinoal sur les biopsies prostatiques. Prog Urol 2010;20:Abstract 4.

[16] Houlgatte A, Durand X, Ramirez J, Benoist N, Bensalah K, Vincendeau S, et al. L'isoforme (-2) pro-PSA et l'index PHI améliorent la détection du cancer de la prostate pour les patients avec un PSA total entre 1,8 et 8,0 ng/mL. Prog Urol 2010;20:Abstract 121.

[17] Benchikh El Fegoun A, Savage C, Cronin A, Salama G, Villers A, Lilja H, et al. Un panel de kallicréines peut améliorer le rendement des biopsies prostatiques a cours du dépistage du cancer de la prostate : validation d'un modèle prédictif au cours de l'European Randomized tudy on Prostate Cancer (ERSPC). Prog Urol 2010;20:Abstract 7.

[18] Vinet M, Vlaeminck-Guillem V, Rouvière O, Paparel P, Devonec M, Colombel M, et al. L'ajout de PCA-3 et de l'IRM à l'algorythme de décision de biopsies de la prostate a-t-il un intérêt ? Prog Urol 2010;20:Abstract 11.

[19] Cornu J-N, Drouin S, Cancel-Tassin G, Koutlidis N, Cormier L, Bigot P, et al. Apport des polymorphismes génétiques dans la prédiction du résultat des biopsies prostatiques. Prog Urol 2010;20:Abstract 5.

[20] Durand X, Radulescu C, Ploussard G, Xylinas E, Moutereau A, Forgues A, et al. Le score PCA3 urinaire préopératoire est corrélé aux facteurs histologiques d'agressivité tumorale sur la pièce de prostatectomie. Prog Urol 2010;20:Abstract 124.
[21] Durand X, Ploussard G, Xylinas E, Forgues A, Moutereau A, De La Taille A. Le score PCA3 urinaire n'améliore pas la sélection des patients éligibles à un protocole de surveillance active selon les critères contraignants de suracap. Prog Urol 2010;20:Abstract 122.
[22] Ploussard G, Xylinas E, Durand X, Allory Y, Bouanane M, Abbou C, et al. Les séquences de l'IRM standard n'améliorent pas la sélection des patients candidats à la surveillance active quand des critères d'inclusion strictes sont utilisés à partir des biopsies de saturation. Prog Urol 2010;20:Abstract 127.
[23] Xylinas E, Renard-Penna R, Compérat E, Misraï V, Vaessen C, Chartier-Kastler E, et al. L'IRM confirme-t-elle les données du toucher rectal dans les cancers de la prostate T3c ? Prog Urol 2010;20:Abstract 126.
[24] Saad R, Fernandez P, Choudat L, El-Helou E, Ravery V. Apport de l'IRM de diffusion dans le cancer de la prostate : étude de corrélation anatomo-IRM. Prog Urol 2010;20:Abstract 125.
[25] Saad R, Choudat L, Fernandez P, Hupertan V, El-Helou E, Ravery V. Intérêt de l'IRM de diffusion dans le cancer de la prostate : corrélation entre le coefficient de diffusion et le score de Gleason. Prog Urol 2010;20:Abstract 128.
[26] Luyckx F, Deboudt C, Chauveau P, Hallouin P, Barré C, Aillet G, et al. Cancer de la prostate : un nomogramme de prédiction de l'extension extra-capsulaire par lobe prostatique incluant les données de l'IRM endorectale. Prog Urol 2010;20:Abstract 129.