

Le cancer de la prostate en Médecine Générale

« Du dépistage au suivi »

DOSSIER DOCUMENTAIRE- 12 janvier 2017

Document établi avec le concours méthodologique de la HAS , conforme à la méthode de la HAS de production des listes de critères d'évaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles

Rédaction :

Dr Jean-Pierre Mairesse
Médecin coordonnateur
des groupes Qualité® Normands

Relecture :

Docteur Claude Magnani
Médecin coordonnateur
des groupes Qualité® Normands

La controverse :

- De son avis de février 2012, la HAS rappelle que les connaissances actuelles ne permettent pas de recommander un dépistage systématique dans une population générale du cancer de la prostate par un dosage des PSA. Concernant les populations à risque la HAS indique qu'il n'a pas été retrouvé d'éléments scientifiques permettant de justifier un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA.
- En 2013 l'avis de la Société Française d'Urologie diffère : elle recommande une détection précoce individualisée du cancer de la prostate après une information éclairée sur les modalités, les enjeux et les risques éventuels liées aux différentes stratégies de prise en charge. La détection est fondée sur le toucher rectal et le dosage des PSA total chez les hommes sans polypathologies à partir de 50 ans. **Le dépistage n'est pas recommandé chez les hommes dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans en raison d'âge avancé ou de comorbidité sévères**
- En 2011 le Collège des Généralistes Enseignants (CNGE) précisait qu'il n'y avait aucun argument pour recommander le **dépistage systématique** du cancer de la prostate par un toucher rectal et/ou un dosage des PSA, tant que persisteront des inconnues sur le rapport bénéfices/risques d'un dépistage systématique du cancer de la prostate
- En 2011 le Collège de la médecine Générale invitait les MG à informer clairement les hommes de 50 ans à la fois sur les avantages espérés et les inconvénients potentiels du toucher rectal et du dosage du PSA dans le sang.

Le constat :

- « La proportion des hommes sans cancer de la prostate repérable dans le Sniiram et avec au moins un dosage de PSA dans l'année était stable, autour de 30%, entre 2009 et 2011, diminuait à 26,9% en 2014, puis remontait à 28,9% en 2015, représentant 3,4 millions d'hommes. Cette proportion demeurerait toujours élevée (33%) pour les hommes de 85 ans et plus.

- Entre 2013 et 2015, 48% des hommes de 40 ans et plus avaient eu au moins un dosage du PSA ; ils étaient environ 90% entre 65 et 79 ans. La proportion d'hommes avec au moins une biopsie de la prostate diminuait de 0,57% en 2009 à 0,38% en 2014 et atteignait 0,41% en 2015, soit 48 700 hommes.
- La proportion d'hommes présentant un cancer de la prostate, nouvellement pris en charge, demeurait stable, légèrement inférieure à 0,4% entre 2009 et 2015, mais le nombre d'hommes augmentait (41 704 en 2014, 45 046 en 2015).
- En France entre 2012 et 2014, 62% des hommes âgés de 50 à 69 ans sans cancer déclaré, ont réalisé au moins un dosage de PSA et ce taux est de 68% pour les hommes de plus de 75 ans.
- Les résultats de cette étude montrent que le nombre de dosages annuels du PSA reste encore élevé en France. Une évolution des pratiques visant à limiter le sur-diagnostic et le sur-traitement semble amorcée.

Les recommandations :

- En France ou à l'étranger aucune autorité sanitaire ou Société Savante ne recommande le dépistage systématique par dosage de la PSA chez les hommes sans symptômes.
- Toutes les recommandations rappellent que les hommes qui envisageraient de réaliser les tests de dépistage du cancer de la prostate par dosage des PSA ou du TR doivent être clairement informés des avantages et des inconvénients de ce dépistage
- Le plan cancer 2014/2019 a conduit la HAS à ne pas recommander le dosage des PSA dans le dépistage du cancer de la prostate en raison du risque de sur-traitement.
- Actuellement aucune étude ne permet de distinguer les tumeurs agressives, des cancers à faible risque évolutif (les plus fréquents). La principale difficulté du dépistage du cancer de la prostate réside dans l'évaluation de son bénéfice pour le patient en termes de risques de sur-diagnostic (diagnostic d'un cancer qui ne se serait jamais révélé du vivant de la personne) et de sur-traitement (traitement d'un cancer sans impact sur le pronostic de la maladie).

Epidémiologie :

De tous les cancers, le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme (56840 nouveaux cas en 2012) mais il est d'évolution très lente. La durée d'évolution avant que n'apparaissent les symptômes est de 10 à 15 ans en moyenne.

Il est à l'origine de 3% de décès masculins toutes causes et 3 décès sur 4 par cancer de la prostate surviennent après 75 ans.

On estime qu'un homme âgé de plus de 65 ans sur neuf, risque de développer la maladie.

Les symptômes d'alerte

- Besoin d'uriner fréquent (pollakiurie), surtout la nuit
- Jet d'urine faible ou interrompu
- Douleurs ou brûlures lors des mictions (dysurie)
- Difficulté à uriner en début de miction ou à retenir les urines (mictions impérieuses ou incontinence)
- Difficulté à maintenir une érection ou impuissance
- Éjaculation douloureuse et de plus faible volume
- Présence de sang dans les urines ou le sperme
- Douleurs dans les hanches ou le haut des cuisses

- Douleurs fréquentes ou raideur dans le bas du dos ; après 50 ans attention aux faux lumbagos qui ne sont pas améliorés rapidement par un traitement !

La clinique :

Le geste diagnostique le plus simple, le plus efficace est le toucher rectal (TR). Il peut mettre en évidence des zones anormales indurées (noyaux) suspects.

L'examen permet, aussi, de juger si la maladie s'est étendue aux organes de voisinage comme la vessie, le rectum ou aux tissus environnants. L'examen de l'abdomen à la recherche d'une anomalie du foie sera aussi réalisé.

Bilan initial :

Outre les examens biologiques usuels, le bilan initial comprend, le dosage du PSA, si celui-ci n'a pas été fait, une échographie prostatique, suivie, le plus souvent d'une biopsie.

Un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) sera demandé à la recherche de sang ou de bactéries dans les urines,

Une analyse de sang avec le dosage des phosphatases acides prostatiques et du PSA sera aussi prescrite.

L'interprétation des résultats du dosage des PSA :

Il s'agit d'un marqueur pratiquement spécifique de la prostate, mais il ne permet pas à lui seul, le diagnostic exact d'une pathologie prostatique

Les résultats de ce test donnent des informations directes sur la présence d'un cancer de la prostate. Cependant, le taux du PSA peut être élevé dans différentes pathologies de la prostate comme l'adénome, la prostatite. Il peut également être élevé après certains examens comme un toucher rectal (de manière non significative), une cystoscopie, la mise en place d'une sonde à demeure ou une intervention sur la prostate.

Plus le taux de PSA est élevé, plus grande est l'éventualité d'une extension du cancer au-delà de la prostate.

Il est important de savoir que l'examen clinique demeure irremplaçable dans le diagnostic de cette maladie

L'ECHOGRAPHIE TRANSRECTALE

Elle permet de recueillir des images de la prostate et d'évaluer sa taille. Elle permet, aussi, de rechercher des images évoquant la présence de tissus cancéreux. Enfin, elle est la base du calcul de la densité du PSA (le taux de PSA divisé par la taille de la prostate).

LA BIOPSIE DE LA PROSTATE

Un prélèvement comprend au moins 12 carottes étagées de la base à la partie moyenne et à l'apex, du lobe droit et du lobe gauche.

On parle de biopsies de saturation lorsque 24 à 35 prélèvements sont effectués sur toutes les zones de la prostate.

Le pathologiste évalue le stade de la tumeur

Stade	TNM	Gleason	PSA (ng/ml)	Caractéristiques de la tumeur
I	T1 ou T2a-N0-M0	6 ou inférieur	<10	Localisée avec PSA et Gleason bas
IIa	T1-N0-M0	6 ou <6	10 à 20	Localisée avec PSA ou Gleason élevés
	T2a ou T2b-N0-M0	7 ou <7	< 20	
IIb	T2c-N0-M0	8 ou < 8	> 20	Etendue aux 2 lobes mais localisée. Localisée avec Gleason ou PSA très élevés
	T1 ou T2-N0-M0			
III	T3-N0-M0			Extension extra-capsulaire et/ou aux vésicules séminales
IVa	Tout T-N1-M0			Extension aux organes adjacents
IVb	Tout T-toutN-M1			Extension aux ganglions régionaux ou avec métastases à distance

LE BILAN D'EXTENSION :

Il ne doit pas être systématique et réservé aux patients considérés les plus à risque d'extension selon la classification d'Amico (tableau ci-dessous)

- IRM pelvo prostatique
- TDM abdomino pelvienne pour les tumeurs évoluées
- Une scintigraphie osseuse ou plus rarement une IRM corps entier pour exploration osseuse

	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Stade clinique	< T2a	T2b	T2c-T3a
Score de Gleason	Et < 6	Ou 7	Ou > 7
PSA sérique(ng/ml)	Et<10	Ou>10 et< 20	Ou > 20

LES FORMES HISTOLOGIQUES :

- Les adénocarcinomes (DANS 95 % DES CAS)
 L'adénocarcinome de la prostate naît dans 75 % des cas dans la zone périphérique, dans 20 % des cas dans la zone de transition et dans 5 % des cas dans la zone centrale.
 Plusieurs sous-types histologiques
 Les adénocarcinomes acineux, dans la majorité des cas
- Les adénocarcinomes ductaux se développant à partir des cellules des canaux de la prostate et représentent environ 5 % des tumeurs de la prostate

LES FORMES EXCEPTIONNELLES :

- Plus rarement, encore, on peut rencontrer des carcinomes transitionnels ou « carcinome urothéliaux.
 Plus exceptionnellement encore, il peut s'agir de rhabdomyosarcome, de leiomyosarcome ou de tumeurs à différenciation neuroendocrine.
 Enfin, la prostate peut être le siège de localisations de lymphomes malins, de leucémies aiguës et de la maladie de Hodgkin

LES STADES DE LA MALADIE :

TUMEUR T	GANGLION N	MÉTASTASE M
Tx : La tumeur primitive ne peut être évaluée T0 : Pas de tumeur primitive décelable T1 : Découverte fortuite (tumeur non perçue à l'examen clinique ou non visible en imagerie) -- T1a : occupant 5 % ou moins du tissu réséqué -- T1b : occupant plus de 5 % du tissu réséqué -- T1c : Tumeur découverte par ponction biopsie (à l'occasion d'une élévation du PSA) T2 : Tumeur "clinique" restant limitée à la glande -- T2a Tumeur envahissant moins de la moitié d'un lobe -- T2b tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe mais pas des deux lobes -- T2c Tumeur envahissant les deux lobes T3 : Extension au-delà de la capsule -- T3a : extracapsulaire -- T3b : aux vésicules séminales T4 : Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée	N0 : absence de métastase ganglionnaire N1 : atteinte ganglionnaire régionale	M0 : absence de métastase à distance M1 : métastases à distance -- M1a ganglions non régionaux -- M1b dans le os -- M1c autres sites

LES RECEPTEURS HORMONAUX :

C'est la découverte de Charles Huggins et Clarence Hodges publiée en 1941 dans *Cancer Research* qui a montré l'importance des hormones mâles (androgènes) dans le développement du cancer de la prostate. Ces auteurs ont aussi prouvé qu'une suppression des androgènes correspondait à une amélioration de la maladie.

- La prostate est considérée comme un organe dépendant des hormones mâles. La croissance, le développement, le maintien en état et la fonction de la prostate sont sous la dépendance de la concentration en hormones mâles, en particulier de la testostérone.
- La castration chez un homme adulte conduit à l'atrophie prostatique. Le but du traitement hormonal est de tarir par la castration ou d'inactiver, par les anti-androgènes, les androgènes au niveau des cellules prostatique.
-

- Du fait de phénomènes d'instabilité génétique, le cancer de la prostate peut perdre de son homogénéité et voir apparaître des clones cellulaires androgènes indépendants. Ce phénomène « d'hormono-résistance » explique la baisse d'efficacité du traitement hormonal et cliniquement la reprise évolutive : c'est l'échappement hormonal.

LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE :

Selon le type de cancer, son stade ou sa localisation, les traitements viseront à :

- Enlever la tumeur ou d'extirper une ou plusieurs métastases
- Réduire le risque de récurrence après un traitement radical, par un traitement adjuvant
- Contrôler l'évolution de la maladie en ralentissant le développement de la tumeur ou des métastases
- Traiter les symptômes engendrés par la maladie

LES DIFFERENTS TYPES DE TRAITEMENTS :

- Les traitements loco-régionaux
Ce type de traitement est utilisé pour traiter la tumeur où elle est située et souvent les ganglions lymphatiques de drainage de la tumeur.
La chirurgie, l'HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) et la radiothérapie sont des exemples de traitements locaux.
- La prostatectomie, lorsqu'elle est indiquée, peut être réalisée par voie ouverte ou par laparoscopie éventuellement robot assistée. La limite d'âge habituellement retenue est de 75 ans. La préservation des bandelettes neuro vasculaires uni ou bilatérales est un facteur de récupération des érections.
- Les traitements systémiques
Ce traitement est administré par voie orale ou par voie La chimiothérapie en cas de cancer métastatique résistant à la castration. Le Doxétaxel est actuellement recommandé en première ligne. S'il y a reprise de l'évolution après Doxetaxel on propose un traitement hormonothérapique par Abiratérone ou une chimiothérapie par Cabazitaxel
- Les thérapies ciblées et l'immunothérapie sont des traitements systémiques.
- La curiethérapie est utilisée pour les petites tumeurs. On place des implants radioactifs dans la prostate, sous forme de grains d'iode radioactif, qui agissent ainsi directement sur la tumeur. Ils sont laissés à demeure où leur activité dure un an environ. Ils ne posent ensuite aucun problème pour la santé du patient ou pour les contrôles ultérieurs d'IRM
- Le traitement adjuvant ou de prévention
- Les traitements différés :
 - Surveillance active :
 - Recherche des signes évolutifs par TR
 - Dosage des PSA (suivi du temps de doublement et valeur absolue)
 - Biopsies prostatiques selon le score de Gleason
 - Abstention et surveillance clinique watchfull waiting) :

- Le suivi est clinique et l'hormonothérapie institué si apparition de signes cliniques.
- Le traitement symptomatique des douleurs osseuses :
 - Si la tumeur est évoluée, toutes douleurs rachidiennes ou déficit neurologique nécessitent un avis spécialisé
 - Les biphosphonates sont indiqués pour la prévention ou le traitement des fractures, compressions médullaires ou les hypercalcémies. Une surveillance particulière car risque d'ostéonécrose de la mâchoire
 - La radiothérapie externe en situation palliative, effet antalgique et durable.
 - La radiothérapie métabolique au Strontium ou Samarium en injection IV peut être indiquée à visée antalgique

Pour les médecins intéressés par les options de traitement selon le stade tumoral se référer au document de la HAS Guide affection longue durée, Cancer de la prostate janvier 2012 page 18

COMPLICATIONS ET EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS :

Après chirurgie :

- Précoces :
 - Incontinence urinaire le plus souvent transitoire
 - Dysfonctionnement érectile, une amélioration peut survenir dans les deux ans (consultation de sexologie ou injection intra caverneuse)
 - Anéjaculation constante mais avec conservation des orgasmes
 - Algies pelviennes post opératoires
- Tardifs :
 - Sténose de l'anastomose vesico-urétrale

Après radiothérapie :

- Précoces :
 - Troubles rectaux inflammatoires et anite avec poussée hémorroïdaire
 - Pollakiurie, impériosité mictionnelle, dysurie le plus souvent régressives
- Tardifs :
 - Rectite (5 à 6%) se manifestant par des rectorragies nécessitant des examens complémentaires pour éliminer une autre cause : régime sans résidus, pansements intestinaux, anti sécrétoires
 - Dysfonctionnement érectiles d'apparition progressifs
 - Cystite radique sévère (entre 5 et 10%)
 - Incontinence urinaire

Après curiethérapie :

- Précoces :
 - Urétrite
 - Dysurie
 - Rétention urinaire (rare)
- Tardifs
 - Dysfonctionnement érectile qui peut survenir 3 à 5 ans après le traitement (30 à 50% des cas)
 - Incontinence urinaire (rare)

Il est établi qu'aucun homme ne doit s'engager dans une démarche de dépistage sans avoir été tenu informé au préalable de l'ensemble des bénéfices, des limites du dosage des PSA et des risques éventuels du traitement du cancer de la prostate, lui permettant de prendre une décision éclairée.

CANCER DE LA PROSTATE : LE POINT SUR LES AVANCEES DES TRAITEMENTS :

Technique moderne de radiothérapie :

« L'arc-thérapie volumétrique est une radiothérapie de haute précision dispensée par des machines telles que le Truebeam™ ou le Clinac™. Leur bras décrit un arc autour du patient pour bien s'adapter à l'emplacement et à la forme 3D de la prostate. » Avant le traitement, 3 grains d'or sont implantés dans la prostate par voie trans-rectale. Très visibles sur l'imagerie embarquée par la machine, ils permettent un positionnement très précis du patient avant chaque séance. En effet la prostate est un organe qui peut bouger de quelques millimètres entre chaque séance. Grâce à l'imagerie et aux possibilités de déplacement et de forme des faisceaux, des doses élevées peut être délivrées sans craindre de léser les tissus sains.

Grâce aux capacités fabuleuses des nouvelles machines, on peut proposer " des radiothérapies hypo-fractionnées" de la prostate tout en irradiant les ganglions. On diminue le nombre total de séances, car on peut augmenter les doses par fraction sans augmenter la toxicité ».

Les ultra sons :

Il est possible de **traiter la prostate** par une méthode plus douce que la chirurgie : les **ultrasons**. Cette méthode appelée "**ablatherm**" ou High Intensity Focused Ultrasons, consiste en des ultrasons de haute intensité et focalisés sur la tumeur. Elle reste toutefois moins fréquente et une cinquantaine de cliniques ou d'hôpitaux la proposent en France.

La photothérapie (en phase d'essais)

Un essai clinique de phase 2 est en cours actuellement à travers le monde pour le traitement du cancer de la prostate. Deux hôpitaux français y participent, à Lille et au CHR d'Angers

La photothérapie dynamique prometteuse, elle concerne les cancers localisés, de petit volume et peu agressifs. Elle consiste à détruire la zone cible, en associant :

- Une molécule qui réagit à la lumière,
- La lumière d'une longueur d'onde spécifique,
- De l'oxygène.

La molécule absorbe la lumière, transfère l'énergie à l'oxygène et crée des radicaux libres. Au terme d'une cascade de réactions, les vaisseaux vont se détruire et la tumeur ne sera plus irriguée en sang, ce qui conduit à la mort des cellules cancéreuses.

CONCLUSION

- Lorsqu'un cancer de la prostate a été identifié, l'homme atteint devient « malade du cancer ».
- Pour la majorité de ceux qui étaient en « bonne santé », il s'agit d'une perte définitive de cette « bonne santé ». Après un dépistage systématique, cette perte interviendrait

en moyenne 7 ans plus tôt que si le cancer avait été diagnostiqué à la suite d'un symptôme. Le patient pourra alors avoir des inconvénients et des séquelles de la prise en charge, en moyenne 7 ans plus tôt que les patients diagnostiqués à la suite de symptômes.

- Les deux études de référence sur le dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA présentent des résultats contradictoires, et ne permettent pas de conclure sur les bénéfices du dosage du PSA, ni sur l'impact d'un dépistage ponctuel ou régulier sur la mortalité.
- Parmi les hommes de 50 à 69 ans traités pour un cancer de la prostate en 2012 en France, 50 % ont présenté une ou plusieurs complication(s) nécessitant un traitement avec notamment des troubles de l'érection pour 34 % des hommes, une incontinence urinaire pour 21% des hommes.

IL CONVIENT DONC DISCUTER DU BÉNÉFICE DU DOSAGE DU PSA CHEZ UN PATIENT ASYMPTOMATIQUE AVANT DE LUI PROPOSER EN REGARD DES INCONVENIENTS DES EXAMENS ET DES TRAITEMENTS AUXQUELS SERAIENT SOUMIS LES PATIENTS SI UN CANCER ETAIT DETECTE.

Bibliographie :

- *Article du BEH 15 novembre 2016 Cancer de la prostate, actualité épidémiologique*
- *Institut Curie : septembre 2016 Cancer de la prostate : le point sur les avancées des traitements*
- *Info cancer avril 2016 Le cancer de la prostate*
- *Système national d'information inter régimes de l'assurance maladie 2016 dépistage individuel du cancer de la prostate chez les hommes de 40 ans et plus , France 2009-2015*
- *Assurance Maladie, Collège de Médecine Générale, Institut National du Cancer : Première prescription du PSA chez l'homme asymptomatique*
- *HAS, INC 2012 Guide affection de longue durée Cancer de la prostate*
- *Urofrance 2012 HIFU traitement du cancer de la prostate par ultrasons focalisés de haute intensité*