

Le dépistage du cancer de la prostate

Patrick Guilbert^a, Chris de Wolf^b,
Hans-Jürg Leisinger^c, Hans Stalder^a

Introduction

A première vue, le cancer de la prostate se prête bien à un dépistage généralisé. Il s'agit d'une affection fréquente, entraînant une morbidité et une mortalité significatives, le plus souvent après une longue période asymptomatique. Des tests de dépistage simples (prostate specific antigen PSA) sont disponibles, permettant une détection durant la période asymptomatique. Pour des raisons discutées plus bas, les recommandations en matière de dépistage du cancer de la prostate restent cependant aujourd'hui très controversées.

Cette stratégie s'adresse aux médecins de premier recours. Elle tente de leur fournir des informations pour répondre aux questions de leurs patients et leur proposer une prise en charge adéquate selon des critères cliniques, épidémiologiques et éthiques.

Cancer de la prostate

Epidémiologie

Le cancer de la prostate représente environ 25% des cancers masculins. Son incidence varie en fonction de facteurs génétiques (il est plus fréquent chez les Afro-américains, moins fréquent en Asie) et environnementaux (notamment l'excès de graisses animales par rapport aux légumes dans l'alimentation des pays développés). Etant donné que l'incidence croît exponentiellement avec l'âge, la fréquence et la mortalité risquent d'augmenter en raison du vieillissement de la population. En outre, de nouvelles techniques médicales influencent artificiellement les chiffres de l'incidence en mettant en évidence des cancers à un stade présymptomatique (dépistage par le PSA depuis une quinzaine d'années).

a Policlinique de Médecine, Département de Médecine Communautaire, Hôpitaux Universitaires de Genève et Institut de Médecine Communautaire, Faculté de Médecine de Genève

b Consultant, Direction générale de la Santé, Département de l'Action Sociale et de la Santé, Genève

c Service d'urologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

L'histoire naturelle de ce cancer est mal connue, entre autres parce que le taux de mortalité n'atteint de loin pas la prévalence de carcinomes découverts lors d'autopsies. La prévalence de carcinomes lors d'autopsies peut approcher l'âge en chiffres absolus (jusqu'à 29% entre 30 et 40 ans, 64% entre 60 et 70 ans). Le risque d'un homme de 50 ans de présenter dans les 25 ans un cancer de la prostate latent, clinique ou mortel a été estimé à respectivement 40%, 10% et 3%. Les deux tiers des décès surviennent au delà de 75 ans et moins de un sur 10 sont observés avant 65 ans.

Prévention primaire

La prévention primaire n'est pas possible, car les facteurs de risque principaux sont l'âge et l'hérédité (cancer de la prostate chez des proches du premier degré). Les facteurs génétiques peuvent être attribués à une grande diversité de gènes et les gènes majeurs de susceptibilités ne sont impliqués que dans 5–10% des cancers de la prostate, quoique bien plus fréquemment chez les patients de moins de 55 ans. Il s'agit d'un cancer hormonodépendant: une diminution significative du taux de PSA et un retard dans l'apparition du cancer peuvent être observés sous finastéride (au prix d'effets secondaires et d'un risque accru de cancers peu différenciés). Le rôle de phénomènes inflammatoires est encore mal connu. Des études sur l'efficacité préventive de suppléments en vitamine E et Sélénium sont en cours.

Symptomatologie

Les symptômes typiques de «prostatisme» (diminution du jet, difficultés à initier et interrompre la miction, pollakiurie) sont en général dus à l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) et pas au cancer prostatique, car les carcinomes apparaissent en général dans la zone périphérique de la glande. Il est de ce fait inhabituel qu'ils soient symptomatiques à un stade localisé ou même extracapsulaire. Les symptômes initiaux du cancer de la prostate sont le plus souvent secondaires à l'extension extraprostatique et aux métastases, notamment osseuses.

Toutefois, comme la prévalence de l'HBP et de cancer augmentent avec l'âge, il n'est pas rare qu'un cancer soit découvert fortuitement lors de la prise en charge de symptômes urinaires, sans que l'on puisse prédire si ces cancers-là affecteront le patient.

Examens de dépistage

Deux moyens de dépistage, l'examen digital de la prostate et le test sanguin pour l'antigène spécifique de la prostate (PSA), sont actuellement couramment utilisés. L'échographie et la biopsie transrectales viennent compléter l'évaluation diagnostique.

Examen digital de la prostate (toucher rectal)

Bien que 95% des carcinomes se développent dans la partie postérieure de la glande, l'examen digital de la prostate par toucher rectal est un examen peu fiable avec une sensibilité de moins de 50%. Il n'améliore que de façon marginale la sensibilité du dépistage par le PSA. Il est surtout indiqué pour l'évaluation des symptômes urinaires.

Antigène spécifique de la prostate (PSA)

Le PSA est une protéase produite par les cellules épithéliales prostatiques. Son taux sanguin augmente avec l'âge et le volume prostatique (HBP, cancer), ainsi que transitoirement en cas de chirurgie prostatique, biopsie ou prostatite. Le PSA n'est donc pas spécifique des lésions cancéreuses, mais signale plutôt une pathologie prostatique.

En pratique, le dosage ne devrait pas être effectué en présence d'une infection des voies génito-urinaires, d'un résidu post mictionnel important ou d'une sonde vésicale, moins de 48 h après une éjaculation ou une activité physique importante, ni moins de 6 semaines après une intervention sur la prostate, y compris une biopsie.

Le PSA augmente avec le volume de la prostate, donc, entre autres, avec l'âge. Pour cette raison, l'Angleterre propose des valeurs seuil de 3 µg/l dès 50 ans, 4 µg/l dès 60 ans et 5 µg/l dès 70 ans pour le dépistage. Pour une valeur 4 µg/l, la spécificité est autour de 90% et la valeur prédictive positive environ 25%. Il est difficile de fixer une valeur de la sensibilité du PSA qui dépendra, bien sûr, de la valeur seuil choisie. Elle sera très basse si l'on se rapporte à l'ensemble des carcinomes. Elle sera meilleure si on prend comme référence uniquement les carcinomes qui déboucheront sur une symptomatologie clinique. Dans ce cas, la sensibilité (pour une valeur seuil de 4 µg/l) peut varier de 46% à 73% pour des cancers se manifestant respectivement 4 et 10 ans après le dépistage. Il faut aussi noter que jusqu'à 25% des carcinomes sont identifiés fortuitement, car c'est un autre facteur (par exemple l'HBP) qui est à l'origine de l'élévation du PSA. Dans une étude contrôlée avec biopsie, la sensibilité pour une valeur seuil de 4 µg/l est de 85% pour une population de plus de 60 ans. Même pour une valeur entre 0,6 et 1 µg/l, le taux de faux négatifs est de 10%, tandis qu'il se situe à 27% pour une

valeur du PSA entre 3 et 4 µg/l. Un PSA inférieur à la valeur seuil choisie n'exclut donc nullement la présence d'un carcinome prostatique qui, de plus, peut s'avérer peu différencié, à croissance rapide et de mauvais pronostic.

Un seuil plus bas que 4 µg/l n'améliore la sensibilité du test qu'au prix d'un plus grand nombre de faux positifs. Le dépistage, dans ces cas, amène à des examens complémentaires de confirmation et de diagnostic souvent pénibles (biopsies prostatiques), examens qui s'avéreront négatifs pour la majorité d'entre eux. En outre, il est estimé qu'environ un tiers des cancers détectés par dépistage présentent déjà une extension extra-capsulaire.

Le calcul du rapport PSA libre/PSA total, diminué en cas de cancer, augmente la sensibilité et la spécificité du test; cependant l'implication pratique de ce dosage n'est aujourd'hui pas encore établie.

L'écart entre la valeur réelle et celle mesurée dans différents laboratoires peut dépasser 25%, ce qui influence l'interprétation, en particulier lorsque le résultat est proche de la valeur seuil.

Examens diagnostiques

Echographie transrectale de la prostate

En cas de PSA élevé, l'échographie permet de cibler les prélèvements systématiquement dans toute la prostate à la recherche d'un petit foyer cancéreux non palpable et non visible.

Biopsies transrectales de la prostate

Les biopsies transrectales de la prostate sont souvent désagréables (anesthésie locale!). Les principales complications sont une hématurie (~20%), une hématospermie (~50%), plus rarement une fièvre ou une rétention urinaire. Un traitement antibiotique prophylactique administré afin de diminuer le risque d'infection et de complications de bactériémie n'empêche pas toujours la nécessité d'une hospitalisation ultérieure.

Des biopsies à l'aiguille sont actuellement préférées à l'aspiration à l'aiguille fine. L'interprétation des biopsies est difficile car, même en respectant un minimum de 6 prélèvements – une dizaine sont actuellement recommandés – le taux de faux négatifs peut atteindre 20%. En outre, certains cancers identifiés par biopsie ne sont pas à l'origine d'une élévation du taux de PSA et leur signification clinique est difficile à évaluer (au même titre que les cancers diagnostiqués lors de la résection transrectale de la prostate pour HBP). En effet, certains cancers identifiés par biopsie semblent cliniquement significatifs du point de vue de leur taille et stade tumoral, mais en fait

n'affecteront jamais le patient concerné. Enfin, les biopsies ne révèlent pas de cancer chez une majorité des patients avec PSA élevé et le suivi le plus adéquat de ces patients ne fait pas l'objet d'un consensus (suivi clinique, répétition du PSA et/ou des biopsies, leur fréquence).

Le stade tumoral selon le score de Gleason a une meilleure valeur pronostique quant à l'évolution attendue d'un cancer que le staging formel selon le système TNM, et influence de façon prépondérante les traitements qui seront choisis. Le score de Gleason est la somme du niveau de différenciation des deux tissus tumoraux les plus représentés dans les échantillons de biopsie, et comme ces niveaux sont gradés de 1 à 5, le score de Gleason va de 2 (tumeur bien différenciée) à 10 (tumeur de mauvais pronostic). Le pronostic devient significativement moins favorable à partir d'un score de 7. Lors de biopsies, le score de Gleason et la proportion de tissu tumoral permettent de prédire les situations de mauvais pronostic. Cependant, il faut noter que les biopsies confrontées à l'examen après opération sous-estiment souvent grade et score. Les situations de bon pronostic pourraient être plus spécifiquement prédites en y associant la mesure du PSA (par ex. en présence de taux $\leq 10 \mu\text{g/l}$).

Bilan prétraitement

La tomодensitométrie et l'IRM abdominopelvienne permettent d'estimer l'extension extracapsulaire et la présence de métastases ganglionnaires, la scintigraphie osseuse de mettre en évidence des métastases osseuses. On peut renoncer à ce bilan en présence de tumeurs bien différenciées avec un PSA $< 20 \mu\text{g/l}$.

Traitements

Le choix du traitement dépend souvent de la filière de soins, notamment de la spécialité du médecin en charge du diagnostic. Jusqu'à ce jour, il n'existe aucune étude qui ait formellement démontré l'effet d'un traitement actif sur la mortalité du cancer de la prostate découvert lors d'un dépistage. Enfin, l'évaluation globale de la qualité de vie donne souvent des résultats similaires quels que soient le traitement et le taux d'effets secondaires spécifiques.

Exérèse radicale de la prostate

Une seule étude, incluant des patients symptomatiques chez lesquels un cancer prostatique a été découvert, a montré que la mortalité du cancer a pu être diminuée de 8,9 à 4,6% (risque relatif 0,50; NNT = 17 patients opérés pour éviter 1 décès par cancer

de la prostate dans les huit ans après l'intervention). Cependant la mortalité globale n'a pas été affectée et la qualité de vie n'a pas été améliorée chez les patients opérés en raison des importants effets secondaires. Une autre étude a montré que le dépistage dans une région avec forte promotion du PSA a augmenté la fréquence des prostatectomies mais n'a pas diminué la mortalité par rapport à une région à faible dépistage.

Les effets sur la qualité de vie sont principalement les troubles de l'érection ($> 60\%$ de ceux qui n'avaient pas de problèmes avant la chirurgie) et l'incontinence ($> 30\%$). La mortalité est de 0,3 à 1%. Ces taux de complication des différents traitements sont donnés à titre indicatif. L'amplitude réelle des effets secondaires est difficile à évaluer car les résultats disponibles dans la littérature présentent de nombreux biais: populations étudiées différentes (âge, troubles préexistants, pronostic), progrès technologique, méthodes d'évaluation et de gradation des symptômes, délai entre l'évaluation et le traitement, marge d'erreur statistique, etc. En général, les effets secondaires sont plus fréquents chez les patients plus âgés et dépendent de l'extension tumorale.

L'indication du traitement chirurgical se fondera donc sur l'attitude du médecin de premier recours et du spécialiste ainsi que les préférences du patient, plutôt que sur des preuves. Il est possible qu'il soit davantage justifié en cas de score Gleason 6–7. Les résultats sont nettement moins satisfaisants en cas d'extension extraprostatique, surtout en cas d'atteinte ganglionnaire ou des vésicules séminales, découverte lors de l'opération.

Radiothérapie à visée curative (externe et/ou brachythérapie)

Les traitements par radiothérapie sont considérés comme potentiellement curatifs, mais à l'heure actuelle cela n'a pas été confirmé dans des essais randomisés. La radiothérapie est proposée pour des tumeurs Gleason 7 à 10, la brachythérapie seule pour un score de 6. Les complications les plus fréquentes de la radiothérapie sont les lésions de la vessie (cystite actinique, incontinence chronique légère 30%, sévère 1–2%) et du rectum (proctite chronique 5–10%), et les troubles de l'érection ($> 30\%$).

Hormonothérapie

L'hormonothérapie complète parfois les traitements à visée curative mais n'est employée en général qu'à but palliatif.

Suivi clinique sans intervention

Etant donné que les traitements proposés, seuls ou en combinaisons, sont relativement lourds et que

leur efficacité n'a pas été prouvée, un suivi clinique sans intervention est une alternative raisonnable.

On proposera plus volontiers un suivi clinique pour des tumeurs de bas à moyen grade (Gleason 2–6), et chez les patients dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans.

Il est évident qu'il est préférable de présenter au patient cette stratégie de prise en charge avant d'entreprendre un dépistage.

Les modalités de surveillance des patients suivis cliniquement ne sont pas clairement définies. Le risque principal de cette option est la survenue d'un cancer à un stade avancé, mais la quantification de cette éventualité n'est pas possible. Le temps moyen entre le diagnostic et le traitement palliatif est d'environ 10 ans et, chez beaucoup d'hommes, aucun traitement n'aura été nécessaire durant leur vie; d'autres n'auront eu par la suite besoin que de traitements mineurs. A l'heure actuelle, il n'y a pas d'argument faisant craindre une différenciation du tissu tumoral sur de courtes périodes allant jusqu'à 3 ans. Cette approche peut donc résulter en une meilleure qualité de vie que le traitement d'emblée. Mais elle peut manquer la possibilité d'une guérison complète et de prévenir l'apparition de métastases.

Stratégie de dépistage

Renforcement positif et négatif

Etant donné qu'il n'existe pas de preuves suffisantes pour recommander un dépistage systématique du cancer de la prostate, on peut se demander pourquoi la mesure du PSA est si populaire parmi les médecins et auprès de la population. Valorisée par des facteurs tant externes qu'internes à la relation médecin-patient, il s'agit en fait d'une stratégie apparemment gagnante: si le résultat du dépistage est négatif, le patient est rassuré (pourtant la possibilité d'un cancer n'est pas exclue de façon satisfaisante). Dans le cas contraire, il est satisfait d'avoir bénéficié du dépistage et rassuré que ses médecins lui proposent de traiter activement son cancer. Tant que le cancer ne récidive pas, le patient est satisfait d'être guéri du cancer, même si le traitement a entraîné des complications significatives, qui sont d'autant mieux acceptées qu'elles avaient été annoncées. En cas de progression du cancer, et même si le traitement a diminué la qualité de vie, le patient remerciera ses médecins d'avoir fait tout ce qui était possible pour traiter son cancer.

Il est beaucoup plus difficile de déconseiller le dépistage, de renoncer à traiter un cancer identifié, de se fonder sur une estimation hasardeuse de l'espérance de vie à 10 ans, de ne pas forcément réagir en pré-

sence de facteurs de risque, car il existe une importante pression de la part des patients, de corporations médicales et des médias. Il se pose cependant la question s'il est acceptable éthiquement de faire subir à la population des tests qui découvrent une maladie dont l'influence du traitement est incertaine et les effets secondaires importants. Seul un entretien dans un climat de confiance peut résoudre ce problème.

Recommandations

A l'heure actuelle, un dépistage systématique du cancer de la prostate ne peut être recommandé.

Une détection précoce du cancer de la prostate peut éventuellement être envisagée individuellement chez les hommes entre 50 et 70 ans et à leur demande. Une information claire et adaptée à chaque patient sur les limites actuelles de la détection précoce et les effets indésirables possibles des traitements est alors indispensable.

Pour les patients optant en faveur d'un dépistage précoce, celui-ci ne doit pas être répété avant un minimum de 2 ans (souvent des intervalles de 3 à 4 ans sont proposés), et à chaque fois l'indication au dépistage doit être rediscutée.

Une valeur seuil de PSA de 3 µg/l peut être choisie dès 50 ans, 4 µg/l dès 60 ans et 5 µg/l dès 70 ans. L'examen digital de la prostate n'apporte pas d'information pertinente, mais est indiqué en cas de symptômes urinaires.

Un dépistage ciblé peut être envisagé dès 40 ans si le patient présente des facteurs de risque (voir plus haut). Le dépistage n'est pas recommandé après 70 ans ou si le patient présente des comorbidités faisant craindre que son espérance de vie soit <10 ans.

Perspectives d'avenir

Des études à grande échelle sont en cours, dont les résultats devraient permettre d'ici 5 à 10 ans des recommandations plus tranchées contre ou en faveur du dépistage de masse.

L'«European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer» (ERSPC) réunit les études en cours en Europe. Cette étude a pour objectif de comparer la mortalité par cancer de la prostate dans le groupe d'hommes invités au dépistage comparée à un groupe témoin (non invité) après répartition par tirage au sort. Le recrutement qui concernera environ 180000 hommes âgés de 50 à 75 ans est pratiquement terminé. Il est toutefois peu vraisemblable que ces essais fournissent les bases d'estimation néces-

saires avant 2008. Cette étude procurera par ailleurs des informations importantes non seulement sur la faisabilité d'un tel dépistage, la validité des tests PSA et les facteurs pronostiques mais aussi et surtout une comparaison de la qualité de vie des hommes dépistés comparée à ceux qui ne l'ont pas été.

Cette étude s'est associée à l'«American Prostate, Colon, Lung, and Ovarian Trial (PCLO)» pour constituer l'«International Prostate Screening Trial Evaluation Group (IPSTEG)» afin d'augmenter la puissance statistique des études en cours. La base de données combinée contiendra à terme environ 260 000 sujets avec un suivi de 10 ans, ce qui permettra de mesurer la différence de survie dans les deux groupes et de déduire l'impact du dépistage sur la mortalité et la qualité de vie liée au cancer.

Les 3 points les plus importants à retenir

- A l'heure actuelle, on ne connaît pas encore les bénéfices d'un dépistage systématique du cancer de la prostate, qui ne peut donc être recommandé.
- Une détection précoce du cancer de la prostate peut éventuellement être envisagée chez les hommes entre 50 et 70 ans (avec une espérance de vie estimée à >10 ans) individuellement et à leur demande. Une information pour chaque patient sur les limites actuelles du dépistage et les effets secondaires des traitements est alors indispensable. Un dépistage ciblé est indiqué pour la population à risque.
- Le prostatisme signale le plus souvent une HBP et pas un cancer.

Date de la première édition: 29 juillet 2004 par P. Guilbert, Ch. de Wolf, H.-J. Leisinger et H. Stalder
Pour tout renseignement, commentaire ou question:
Hans.Stalder@hcuge.ch
Cette stratégie est également disponible sur le web:
<http://www.hcuge.ch/dmc/fr-strateg.htm>

Références

- 1 Harris R, Lohr K. Screening for prostate cancer: an update of the clinical evidence for the USPSTF. *Ann Intern Med* 2002;137:917–29.
- 2 DeMarzo AM, Nelson W, Isaacs WB, Epstein J. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003;361:955–64.
- 3 Nelson W, DeMarzo AM, Isaacs WB. Mechanisms of disease: Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:366–81.
- 4 Frankel S, Smith GD, Donovan J, Lean D. Screening for prostate cancer. *Lancet* 2003;361:1122–28.
- 5 Patel HRH, Mirsadraee S, Emberton M. The patient's dilemma: prostate cancer treatment choices. *J Urol* 2003;169:828–33.
- 6 Ransohoff DF, McNaughton Collins M, Fowler Jr FJ. Why is prostate cancer screening so common when the evidence is so uncertain? A system without negative feedback. *Am J Med* 2002;113:663–7.
- 7 Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:781–9.
- 8 Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford J, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002;325:740–3.
- 9 Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;60:826–30.
- 10 Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a Prostate-Specific Antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239–46.
- 11 Hugosson J, Aus G, Bergdahl P, et al. Population-based screening for prostate cancer by measuring free and total serum prostate-specific antigen in Sweden. *BJU International* 2003;92 suppl. 2:39–43.
- 12 Schröder FH, Denis LJ, Roobol M, et al. The story of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *BJU* 2003;92(s2):1–13.
- 13 Russel H, Lohr K. Screening for prostate cancer: an update of the clinical evidence for the USPSTF. *Ann Intern Med* 2002;137:917–29.

Pr Hans Stalder
Département de Médecine Communautaire des Hôpitaux
Universitaires de Genève
et Institut de Médecine Communautaire
de la Faculté de Médecine
c/o Hôpital Cantonal
CH-1211 Genève 24
Hans.Stalder@hcuge.ch