



Dépistage du **CANCER** de la prostate : actualité

Rev Med Suisse 2009; 5: 2438-41

T. Tawadros
A. Doerfler
C. Treuthardt
V. Praz
F. Levi
A. Zouhair
D. Berthold
J. Bauer
C. Iselin
P. Jichlinski

Prostate cancer screening: an update

Prostate cancer screening using PSA is controversial because of a low specificity and detection of non clinically relevant cancer. Two important studies have been published recently. One of two studies suggests a 20% lowering in specific prostate cancer mortality due to PSA screening. This benefit is relevant but implies at a high risk of overtreatment and treatment-related complications. Currently PSA screening is only proposed as an individual screening for informed patients.

Dans le dépistage du cancer de la prostate (CaP), l'utilisation de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) est controversée en raison d'une faible spécificité et de la détection de CaP cliniquement non significatif. Une étude récente suggère une diminution de 20% de la mortalité spécifique par le dépistage, avec un haut risque de surdiagnostic. Cette diminution de mortalité d'un cancer fréquent dans une population vieillissante n'est pas négligeable, mais l'augmentation de traitement du CaP dû au dépistage comporte également de potentiels effets secondaires urinaires, sexuels et digestifs. En raison d'un compromis entre un diagnostic précoce et le risque de détection de maladie sans signification clinique, le dépistage du CaP par le PSA n'est pas recommandé comme dépistage de masse et doit être proposé individuellement avec une discussion précise concernant ces implications.

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans dans les pays occidentaux.¹ Bien que certaines formes de ce cancer puissent être agressives, il s'agit le plus souvent d'un cancer peu symptomatique et d'évolution lente. L'estimation de l'incidence de CaP est de 60% chez les hommes de 70 ans par opposition au risque de décès lié à la maladie qui est de 3-4%.¹⁻³ Le rapport annuel incidence/mortalité est de 8/1 par comparaison aux cancers pulmonaire et colorectal qui sont de 1,3/1 et de 2,1/1, respectivement.

Nombreux sont donc les patients qui vivent avec ou sans les effets liés au CaP ou à son traitement.

Pour être validé en termes de santé publique, un dépistage doit répondre à au moins un de ces trois critères:

1. Diminuer le risque de mortalité lié au CaP *ou*
2. Diminuer les morbidités liées au CaP *ou*
3. Diminuer les coûts de la prise en charge du CaP.

Depuis plusieurs années le dépistage du CaP, basé sur l'analyse du toucher rectal (TR) et le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), généralement appliqué y compris par les médecins de premier recours, fait l'objet d'un débat au sein de la communauté médicale, d'où l'attente des résultats de deux grandes études; l'une américaine – PLCO – (the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening trial) et l'autre européenne – ERSPC – (European Randomized Screening of Prostate Cancer).

DEUX ÉTUDES RÉCENTES SUR L'EFFET DU DÉPISTAGE

Ces deux études – PLCO⁴ et ERSPC⁵ – ont été lancées au début des années 90 et sont actuellement en cours. Cette année, les résultats intermédiaires ont été publiés. L'étude américaine a consisté en un dépistage annuel pendant six ans chez > 38000 hommes âgés de 55 à 70 ans comparés à un nombre équivalent



de sujets avec une prise en charge sans dépistage intensif. Cette étude consiste à mettre en parallèle un groupe soumis à un haut taux de dépistage (85%) à un groupe contrôle avec un dépistage moins intensif (40%-50%). On constate dans le groupe avec un dépistage plus important une incidence plus élevée de CaP (22%) mais, avec un recul de sept à dix ans, il n'y a pas de différence de mortalité.⁴

L'étude européenne est multicentrique, formée de sept études conduites dans des pays différents avec un total de 182 000 patients. Pour cette raison, il existe quelques variations significatives concernant surtout le planning de dépistage, l'âge d'entrée dans l'étude, la valeur seuil de PSA. En revanche, le groupe contrôle n'a été que peu soumis à un dépistage. En moyenne, les sujets sont dépistés une fois tous les quatre ans pour une valeur seuil de PSA de 3 ng/ml. 80% des patients de l'étude avaient un PSA inférieur à 3 ng/ml. Les sujets ayant eu un dépistage présentent un taux de diagnostic de CaP de 71% supérieur au groupe contrôle. De plus, il est observé une diminution de 20% de la mortalité spécifique avec un recul moyen de près de neuf ans.⁵ Un complément de travail en diminuant le biais des patients contrôle ayant été dépistés suggère un bénéfice de 30% sur la mortalité.⁶ Les auteurs concluent qu'il est nécessaire de dépister plus de 1 400 patients et d'en traiter 48 autres pour prévenir un décès.⁵

CANCER DE LA PROSTATE ET DÉPISTAGE

Historique

L'évolution de la maladie du CaP est difficilement prévisible et n'est symptomatique que lorsque la maladie est avancée.⁷ La communauté médicale s'est donc intéressée à développer un dépistage du CaP de longue date. Déjà en 1905, un célèbre urologue, Hugh H. Young, recommandait un TR pour détecter les premiers signes de CaP.⁸ Pendant 75 ans, le TR a été le seul moyen de dépistage. Dans les années 80, le milieu médical a été très enthousiaste à l'introduction du dépistage par le PSA, en raison d'une mortalité du CaP croissante en relation avec le vieillissement de la population, mais aussi du TR qui était peu performant.⁹ Nous savons aujourd'hui que plus des deux tiers des patients diagnostiqués par le toucher rectal ont une maladie avancée.¹⁰

Effet du dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA)

Les premiers résultats du dépistage par le PSA déplorent une faible spécificité. L'étude récente européenne montre que pour un dosage du PSA supérieur à 4 ng/ml, 75% des biopsies sont négatives.⁵ D'autre part, le dosage du PSA a très largement augmenté le diagnostic de CaP. L'incidence aux Etats-Unis a plus que doublé passant de 7,3% en 1977 à 17% en 2006;¹ valeur similaire en Suisse. Inversement, la mortalité spécifique au CaP a diminué depuis 1993. Aux Etats-Unis, on observe une réduction d'environ 40% du nombre de décès ajustés à l'âge, de 1993 à 2005.¹ Ce bénéfice ne peut être attribué au dépistage seul qui a débuté en 1989, délai qui ne permet pas un recul suffisant pour une maladie d'évolution lente. Une amélioration globale de la prise en charge de cette pathologie a certainement contri-

bué également à la survie spécifique notamment des patients souffrant d'une maladie métastatique (hormonothérapie, antalgie, chimiothérapie).

Le dépistage a par ailleurs clairement diminué l'incidence de maladie métastatique au moment du diagnostic.¹ La majorité des cancers diagnostiqués le sont à un stade localisé. On observe donc une nette augmentation des traitements par radiothérapie ou chirurgie radicale.^{11,12} Grâce à cela un large développement et perfectionnement de ces techniques a eu lieu, réduisant leurs effets secondaires urinaires, sexuels et digestifs.¹³ Malgré ces améliorations, la morbidité liée aux traitements peut altérer la qualité de vie des patients et reste la problématique majeure liée au surtraitement.

Valeur seuil de l'antigène spécifique de la prostate (PSA)

Il est important de relever qu'environ 25% des malades traités pour une maladie localisée présentent une récurrence biochimique ou clinique.¹⁴ La présence de marge chirurgicale positive est une partie de l'explication, mais surtout le dépistage actuel ne permet pas un diagnostic assez précoce de tous les CaP significatifs.¹⁵ En d'autres termes, les valeurs seuil de PSA utilisées (entre 2,5 et 4 ng/ml) ne permettent que d'accepter le risque faible de négliger un CaP cliniquement significatif pour éviter un risque trop important de surdiagnostic (figure 1). Certaines normes actuelles utilisent des valeurs seuil plus élevées de PSA (6 ng/ml) chez les patients de plus de 70 ans. Pourtant, le risque de cancer agressif augmente avec l'âge,¹⁶ et il n'est pas rare de voir des patients de cet âge en excellent état général avec une survie moyenne de quinze ans. L'âge moyen de décès du CaP est de 80 ans, avec un âge moyen de diagnostic de 68 ans (tableau 1).¹ Donc, la diminution du dépistage de cette population peut entraîner la diminution de

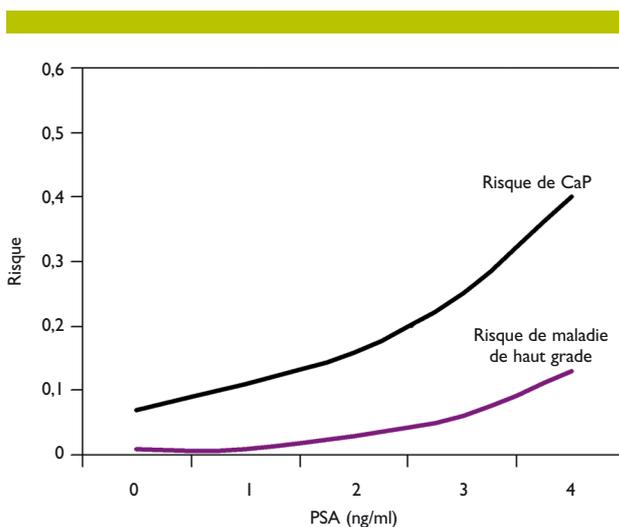


Figure 1. Risque de CaP et risque de maladie de haut grade pour des valeurs du PSA entre 0-4 ng/ml

Thompson IM, et coll. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4,0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.

CaP: cancer de la prostate; PSA: antigène spécifique de la prostate.



Tableau 1. Répartition selon l'âge du diagnostic et de la mortalité liés au CaP

Age (ans)	Diagnostic (%)	Mortalité (%)
35-44	0,6	0,1
45-54	8,6	1,4
55-64	28	6,9
65-74	36,1	20,4
75-84	22	41,5
85+	4,7	29,7
Tous	100	100

Ries LA, et coll. SEER cancer statistics review, 1975-2005. Surveillance, epidemiology and end results. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2008. CaP: cancer de la prostate.

diagnostic de cancer agressif. Inversement, l'intensification du dépistage d'une population jeune risque d'augmenter le diagnostic de CaP non significatif.

DISCUSSION DES ÉTUDES RÉCENTES

Le résultat de ces deux études semble être tout à fait logique et réaliste à la lumière de notre expérience clinique. On observe une réduction modeste de la mortalité spécifique par un dépistage basé sur le dosage du PSA au prix d'un risque élevé de diagnostic et traitement de cancer cliniquement non significatif. La baisse de mortalité suggère qu'il existe bien une fenêtre pour laquelle le dépistage par le dosage du PSA permet un traitement précoce qui influe sur l'histoire naturelle de la maladie agressive. Le but de ces deux études était d'étudier la variation de la mortalité en fonction du dépistage par le PSA. Il ne faut pas négliger également la morbidité associée à l'évolution du CaP. En effet, les douleurs osseuses ou des problèmes locaux (hématurie, obstruction urétérale) sont également des critères importants motivant un dépistage. Ils n'ont, pour l'instant, pas été étudiés. L'effet d'un dépistage massif (85%) comparé à un dépistage peut-être ciblé (45%) ne permet pas à court terme (moins de dix ans) d'observer un bénéfice sur la mortalité. Ces résultats ne sont que provisoires car un recul de moins de dix ans pour une pathologie d'évolution lente n'est pas suffisant. Le résultat de ces deux études soulève bien évidemment le grand problème du diagnostic et du traitement des CaP non significatifs, estimés à 50% des patients.

PERSPECTIVE

En fonction de ces résultats, il est difficile de changer la prise en charge du dépistage du CaP de manière radicale. D'ailleurs, la discussion est différente lorsqu'on a une vision globale de santé publique ou lorsque l'on est face à la décision individuelle pour un patient. Pour poursuivre l'analyse de l'intérêt du dépistage du CaP par le dosage du PSA, certaines priorités sont à poursuivre, telles que :

- Comme le surdiagnostic reste un problème majeur, la caractérisation la plus rigoureuse et réaliste des coûts éco-

nomiques, mais surtout des effets secondaires sur les patients traités, doit être entreprise.

- La collecte des données des études présentées doit être poursuivie. Un recul de moins de dix ans pour une maladie d'évolution lente associée à un vieillissement de la population ne permet pas d'aboutir à des conclusions définitives.
- Certaines publications laissent suggérer qu'un dosage du PSA chez des sujets jeunes a une grande valeur pronostique sur la détection d'un CaP cliniquement symptomatique même plus de vingt ans plus tard^{17,18} (figure 2). En d'autres termes, le dosage du PSA pourrait être proposé à des sujets plus jeunes (dès 45 ans) pour mieux déceler ceux à risque qui nécessiteraient une prise en charge plus intense.
- La mise en évidence de nouveaux biomarqueurs sériques ou tissulaires est bien évidemment l'étape cruciale dans le dépistage du CaP. A ce niveau encore, la mise en place de recherches translationnelles avec des cohortes de patients est essentielle.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Les résultats des études actuelles ne permettent pas de recommander un dépistage de masse du cancer prostatique, principalement en raison du surtraitement qu'il génère. Toutefois une certaine réduction de la mortalité spécifique du cancer prostatique grâce au dépistage semble être démontrée et un dépistage individuel ou opportuniste est recommandé. La communauté urologique base ces recommandations sur l'expérience clinique dans l'intention de prévoir la conséquence d'une prise en charge trop tardive du CaP dans un groupe d'hommes âgés de plus de 50 ans dont l'espérance de vie s'allonge.

La société européenne d'urologie le recommande de la façon suivante :

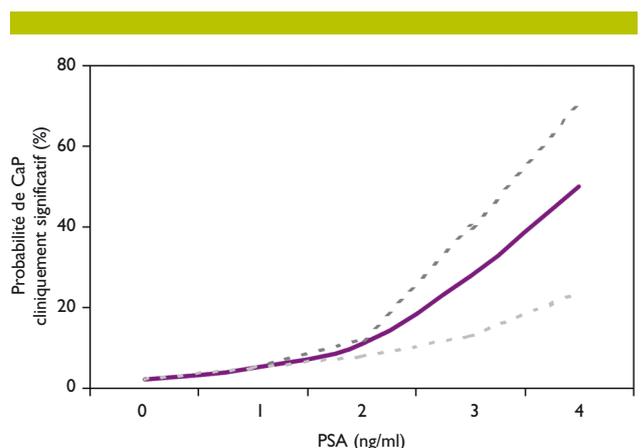


Figure 2. Probabilité prédictive d'avoir un CaP cliniquement significatif, par le dosage du PSA entre 44-50 ans

Les traits hachurés représentent l'intervalle de confiance à 95%. Ulmert D, et coll. Prostate-specific antigen at or before age 50 as a predictor of advanced prostate cancer diagnosed up to 25 years later: A case-control study. BMC Med 2008;6:6-13. CaP: cancer de la prostate; PSA: antigène spécifique de la prostate.



- Le patient décide s'il souhaite ou non un dépistage après avoir reçu une information claire par son médecin de premier recours ou par un spécialiste, ou les deux. Les conséquences des différentes thérapies et de la surveillance active devront être évoquées.
- Le patient devrait être conscient du risque de surtraitement d'une maladie sans signification clinique, mais également des conséquences d'une maladie agressive non diagnostiquée.
- Dès 45 ans, surtout chez les sujets avec une anamnèse familiale positive, ceux qui le souhaitent devraient bénéficier d'un dépistage par un TR et un dosage du PSA total.
- Il est recommandé un arrêt du dépistage à partir de 75 ans chez les patients avec une valeur de PSA inférieur à 3 ng/ml, ou lorsque la survie est inférieure à dix ans.
- Si la valeur seuil de 3 ng/ml est atteinte, et qu'une composante infectieuse est exclue, des biopsies prostatiques devraient être proposées aux hommes dont la survie est supérieure à dix ans.
- Des valeurs basses de PSA inférieures à 1 ng/ml permettent un espacement des contrôles à huit ans, l'intervalle habituel proposé étant de un à quatre ans. ■

Implications pratiques

- > Une information claire concernant le cancer de la prostate et son dépistage devrait être proposée au patient par le médecin traitant avant d'effectuer un dosage d'antigène spécifique de la prostate (PSA)
- > Il est recommandé de proposer au patient de plus de 45-50 ans, qui le souhaite, un dépistage par le dosage du PSA et le toucher rectal
- > Une valeur de PSA de < 1 ng/ml permet de proposer un intervalle de huit ans jusqu'au prochain dépistage
- > Des biopsies prostatiques peuvent être proposées si la valeur de PSA est > 3 ng/ml chez les patients ayant une espérance de vie de plus de dix ans

Adresses

**Drs Thomas Tawadros, Arnaud Doerfler,
Cédric Treuthardt et Valentin Praz**
Pr Patrice Jichlinski
Service d'urologie
Pr Fabio Levi
Institut universitaire de médecine sociale et préventive
Dr Abderrahim Zouhair
Service de radio-oncologie
Drs Dominik Berthold et Jean Bauer
Service d'oncologie
CHUV, 1011 Lausanne

Pr Christophe Iselin
Service d'urologie
Département de chirurgie
HUG, 1211 Genève 14

Bibliographie

- 1 Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:6-16.
- 2 Merrill RM, Weed DL, Feuer EJ. The lifetime risk of developing prostate cancer in white and black men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:763-8.
- 3 Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. Epidemiology of prostate cancer in Africa: Another step in the understanding of the disease? *Curr Probl Cancer* 2007; 31:226-36.
- 4 ** Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
- 5 ** Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
- 6 Roobol MJ, Kerkhof M, Schroder FH, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2009. Epub ahead of print.
- 7 Petrylak DP. The current role of chemotherapy in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2005;65(Suppl. 5):3-7; discussion 8.
- 8 Young H. Early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1905; 16:314-21.
- 9 Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-61.
- 10 Thompson IM, Ernst JJ, Gangai MP, Spence CR. Adenocarcinoma of the prostate: Results of routine urological screening. *J Urol* 1984;132:690-2.
- 11 Lu-Yao GL, Friedman M, Yao SL. Use of radical prostatectomy among medicare beneficiaries before and after the introduction of prostate specific antigen testing. *J Urol* 1997;157:2219-22.
- 12 Denberg TD. Re: Racial/ethnic disparities in the treatment of localized/regional prostate cancer. *J Urol* 2004;172:1547-8;author reply 8.
- 13 Wilt TJ. Prostate carcinoma practice patterns: What do they tell us about the diagnosis, treatment, and outcomes of patients with prostate carcinoma? *Cancer* 2000;88:1277-81.
- 14 Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC, et al. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: A population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:166-73.
- 15 Moul JW, Connelly RR, Lubeck DP, et al. Predicting risk of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy with the Center for prostate disease research and cancer of the prostate strategic urologic research endeavor databases. *J Urol* 2001;166: 1322-7.
- 16 Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, et al. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996;335:304-10.
- 17 * Roobol MJ, Schroder FH, Crawford ED, et al. A framework for the identification of men at increased risk for prostate cancer. *J Urol* 2009. Epub ahead of print.
- 18 * Lilja H, Ulmert D, Bjork T, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol* 2007;25:431-6.

* à lire

** à lire absolument