



## Cancer de la prostate et dépistage

**Pour l'AFU, la pratique du PSA pour le dépistage individuel ne doit pas être remise en question.**

**Les urologues intensifient leurs actions d'information, de recommandations et d'innovations pour éviter sur-diagnostic et sur-traitement**

### Introduction/résumé

**L'étude ERSPC publiée le 15 mars 2012 dans le NEJM** (N Engl J Med 2012;366) 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 européens âgés 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. Dans cette étude, après ce suivi de 11 ans, il est calculé que pour éviter un décès par cancer de la prostate, 1055 hommes doivent être dépistés et 37 doivent être traités. Cette analyse après 2 années de suivi supplémentaires confirme que le dépistage par PSA diminue de façon importante la mortalité par cancer de la prostate.

Les résultats de cette étude sont très favorables au dépistage, même si certaines limites méthodologiques ne permettent pas encore aujourd'hui de se prononcer définitivement en faveur du dépistage systématique ou dépistage de masse : le dépistage par décision individuelle reste donc recommandé et, en pratique, utilisé par plus de deux hommes sur 3 en France. Ce dépistage implique une information claire du patient portant sur le cancer de la prostate, ses risques d'évolution, son dépistage et sa prise en charge, d'où l'importance de campagnes d'information largement diffusées vers le grand public et les professionnels de santé.

**Les bénéfices et les limites du PSA** : Le PSA (antigène spécifique de la prostate) est un test sanguin utile : il permet de détecter à un stade précoce, les cancers localisés à la glande prostatique et de les traiter efficacement par chirurgie ou radiothérapie. Cette détection précoce s'est accompagnée, en France, à la fois d'une diminution de l'incidence des cancers aux stades plus évolués (dans le pelvis ou métastatiques), et de la mortalité. Cependant, parmi les cancers localisés diagnostiqués grâce au PSA, on estime que près d'un tiers sont, en fait, de faible volume, peu agressifs, et ne nécessitent pas d'être traités à ce stade. Les deux autres tiers, de plus gros volume ou bien agressifs, présentent un haut risque de progression et de décès et il est donc recommandé de les traiter par chirurgie ou radiothérapie. Il est en effet important de rappeler, qu'à l'heure actuelle, seuls les cancers limités à la glande ou à l'espace péri-prostatique peuvent être guéris définitivement.

**Il ne s'agit donc plus de trancher entre dépistage individuel et dépistage systématique** ni de se poser la question de la nécessité 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). **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 »).** Actuellement, lorsque le PSA est inférieur à la valeur de 4 ng/ml, on estime que le risque de cancer est très faible. Les biopsies ne sont alors pas indiquées, sauf en cas d'anomalie détectée au toucher rectal. Lorsque le PSA est supérieur à la valeur de 4 ng/ml, sur avis de l'urologue, un prélèvement prostatique par biopsie peut être indiqué. En cas de diagnostic d'un cancer de faible volume et peu agressif, on recommande de ne pas le traiter et de proposer au patient une « surveillance active » (Lire l'encadré *Surveillance active : critères de sélection des patients éligibles et suivi*, ci-dessous). Le patient doit être informé, avant même la biopsie, de cette possibilité de simple surveillance.

**L'AFU rappelle l'importance de la discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, de chaque cas de cancer de prostate diagnostiqué**, qui doit prendre en compte l'âge, l'agressivité (grade), le nombre et la longueur de biopsies envahies, la vélocité du PSA... La surveillance active doit être systématiquement discutée comme les autres modalités de traitement. **La stratégie thérapeutique doit ensuite être discutée avec le patient.**

Cependant, à terme, les urologues souhaitent aller plus loin, et se fixent pour 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, ou l'IRM (lire l'encadré *Recherches en cours et perspectives*, à la fin du texte).

### **Surveillance active : critères de sélection des patients éligibles et suivi**

Les patients éligibles à la surveillance active doivent appartenir au groupe à faible risque de D'Amico (PSA < 10 ng/ml, bien différenciés (de grade 3) et stade clinique limité à un seul lobe de la prostate) ; ils ne présentent que 1 à 2 carottes biopsiques positives au maximum sur une série d'au moins 10 prélèvements, avec une longueur de cancer de 1 à 3 mm au plus sur la biopsie la plus atteinte.

La surveillance consiste en :

- un dosage du PSA tous les 6 mois ;
- après un délai d'un an, réalisation d'une nouvelle série de biopsie.

En cas d'augmentation du PSA, du volume ou du grade du cancer sur les biopsies, un traitement curatif est proposé.

## Etudes de dépistage

Si les études contradictoires publiées dans le NEJM 2009 (ERSPC et PLCO) ont largement alimenté la chronique depuis 2 ans, il n'en reste pas moins que seule l'ERSPC continue, malgré ses limites méthodologiques, de produire des résultats confirmant le bénéfice à 11 ans observé en termes de baisse de la mortalité spécifique, avec une baisse de 21 % de la mortalité pour les hommes de 55 à 69 ans, appartenant au bras du dépistage organisé.

L'étude de la cohorte de Göteborg, publiée dans le Lancet Oncology 2010, a montré un bénéfice du dépistage organisé en termes de baisse de la mortalité spécifique de 45 %, avec un recul de 14 ans.

Enfin, 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.

### Les recommandations de l'AFU concernant le dépistage :

**Les recommandations en onco-urologie publiées en 2010 par l'AFU sont les suivantes :**

**« Alors que le dépistage organisé est en cours d'évaluation, une détection précoce du cancer de la prostate peut être proposée à titre individuel après information objective, pour ne pas méconnaître et laisser évoluer un éventuel cancer agressif de la prostate. La détection précoce du cancer de la prostate repose actuellement sur un toucher rectal et un dosage du PSA total dont le rythme de réalisation reste à préciser. Le dépistage pourrait être recommandé à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de développer un cancer de la prostate : origine afro-antillaise ou antécédent familial (au moins deux cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans). Le dépistage n'est pas recommandé chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée inférieure à 10 ans en raison d'un âge avancé ou de co-morbidités sévères. »**

**Si le PSA est > 4 ng/ml, une consultation urologique est recommandée pour avis, en vue de l'indication d'une biopsie prostatique échoguidée (12 prélèvements). Dans certains cas, l'urologue peut choisir ne pas réaliser la biopsie, par exemple, en cas de signes infectieux, de volume élevé de la prostate ou encore lorsque la cinétique du PSA est stable (en référence à des dosages antérieurs). (Réf VILLERS A, et al. Dépistage Du Cancer De La Prostate. Recommandations De l'Association Française d'Urologie. Prog Urol 2003;13(2):209-14).**

A l'issue de l'analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009 et au vu des travaux récents parus en France, la HAS a considéré qu'aucun élément scientifique nouveau n'est de nature à justifier la réévaluation de l'opportunité de la mise en place d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA (*réf Conclusions et avis de la HAS (rapport HAS Juin 2010 Dépistage du cancer de la prostate. Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009).*

La HAS a établi des recommandations sur l'information à apporter aux hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate et rappelle l'existence d'un guide d'information publié par l'ANAES en 2004, dont la mise à jour fait l'objet d'un travail auquel a participé l'AFU sous la coordination de l'INCa, en association avec la HAS. »

(Réf ANAES. *Recommandations pour la pratique clinique. Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Septembre 2004.*)

Le conseil scientifique du Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) recommande aux médecins généralistes de ne pas pratiquer de dépistage systématique (ou de masse) (Ref *Lebeau JP. Dépister le cancer de la prostate ne permet pas d'en réduire la mortalité à 20 ans. Exercer 2011;97:109-10*).

**Aux Etats-Unis, les recommandations de dépistage sont différentes de celles publiées en France.**

Le National Comprehensive Cancer Network recommande une valeur seuil de PSA de 2,5 ng/ml pour considérer l'opportunité d'une biopsie (<http://www.nccn.org>). La surveillance active des cancers à faible risque de progression est par ailleurs peu utilisée. La conséquence est l'importance (environ un tiers) des cas de sur-diagnostic et des sur-traitements. Cela a naturellement conduit à la rédaction d'un rapport défavorable à l'utilisation du PSA (ref *Screening for prostate cancer: draft recommendation statement. Rockville, MD: U.S. Preventive Services Task Force, October 7, 2011* (<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/draftrec3.htm>)).

**Cependant, l'American Cancer Society avait déjà recommandé d'utiliser la valeur seuil de 4 ng/ml pour le PSA, comme c'est le cas en France depuis 2003, pour diminuer le sur-diagnostic.** (Ref *American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer Update 2010. CANCER J CLIN 2010;60:70-98*).

**Incidence en baisse en France depuis 2009**

Avec 71 000 nouveaux cas par an (125,7/ 100 000 en taux standardisé monde), le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme.

Les projections ont supposé une stabilisation proche de 71 000 nouveaux cas par an entre 2005 et 2011. Cette stabilisation fait suite à une période de progression de l'incidence du cancer de la prostate qui a duré 25 ans, avec un rythme de progression de 8,5 % par an entre 2000 et 2005. L'augmentation relevée sur cette période est principalement due à l'avènement à la fin des années 1980, puis au développement des pratiques de dépistage fondées sur le dosage du PSA : il est peu plausible que cette augmentation se poursuive. (ref *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 78 p.*).

De fait, la baisse de l'incidence a été mesurée dans une étude observationnelle. La tendance évolutive du nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate entre 2001 et 2009 a montré une baisse de l'incidence à partir de 2009. Le nombre estimé des cancers de la prostate en France est de 71 836 en 2007 et 58 330 en 2009. (ref *Evaluation de l'incidence nationale du cancer de la prostate à partir des bases de données biopsique dans 5 centres S Crouzet, A Ruffion, A Houlgatte C Cavillon, M Lacour, A Villers Résumé congrès de l'AFU 2011*).

L'observation de l'évolution de la baisse du nombre de mise en ALD (inter-régimes) au motif d'un cancer de la prostate, passé de 54 194 en 2007 à 46 915 en 2009 va, elle aussi, dans le sens d'une diminution de l'incidence des cancers de la prostate en France.

La diminution concerne toutes les tranches d'âges, mais l'inversion de tendance a débuté plus tôt chez les hommes plus âgés. Chez les hommes âgés de plus de 75 ans, les taux de mise en ALD présentent un pic en 2001-2002 et 2004, pic souvent observé dans cette classe d'âge. (Ref *Uhry Z, Remontet L, Grosclaude P, Belot A, Colonna M, Boussac-Zarebska M et al. Tendances récentes des données d'affections de longue durée : intérêt pour la surveillance nationale de l'incidence des cancers - Période 1997-2009. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. <http://www.invs.sante.fr>*).

Concernant le niveau du PSA et le stade du cancer au moment du diagnostic, le groupe de patients avec un PSA <10ng/ml représentait 64,7 % des nouveaux cancers en 2007. La diminution du nombre de cancers diagnostiqués aux stades localement avancés et métastatiques est aussi observée. Le pourcentage de patients dont le cancer a été diagnostiqué à un stade précoce et évalué à faible risque de progression est estimé à 28 % (ref JNCI 101 :374 2009 Zeliadt SB JNCI 2011) (ref Evaluation de l'incidence nationale du cancer de la prostate à partir des bases de données biopsique dans 5 centres S Crouzet, A Ruffion, A Houlgatte C Cavillon, M Lacour, A Villers Résumé congrès de l'AFU 2011).

### **Mortalité en baisse constante depuis 1990**

Le cancer de la prostate est la 3ème cause de mortalité par cancer chez l'homme avec 8 700 décès en France (projection pour l'année 2011). La mortalité est en baisse constante depuis 1990 : elle est passée de 17, 8/100 000 en 1990 (taux standardisé monde) à 10, 8/100 000 en 2011, soit une baisse de 26 % sur toute la période. Compte tenu de l'évolution démographique de la population masculine - donc de l'augmentation de la population exposée au risque - la réduction de la mortalité spécifique en France a été d'au moins **2,5 % par an les 10 dernières années.**(référence Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011, <http://www.invs.sante.fr>, Belot A, Grosclaude P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante Publique. 2008 Jun;56(3):159-75.)

Plusieurs hypothèses peuvent rendre compte de cette baisse de la mortalité alors même que le taux d'incidence a augmenté fortement :

- Le développement du dépistage par le PSA qui a permis le diagnostic, à un stade précoce donc localisé, des cancers à haut risque, beaucoup plus curables que les stades avancés. Une modélisation a suggéré que plus de 50 % de cette réduction de mortalité est liée au dépistage (ref Cancer Cases Control 2008;19:175-181). L'évolution concomitante de l'accès à des prises en charge standardisées et à des progrès thérapeutiques y a aussi largement contribué (techniques de prostatectomie, radiothérapie conformationnelle, traitements locaux).
- L'augmentation de la survie des patients au stade métastatique, grâce aux traitements anti-tumoraux et aux soins de support. En effet, à ce stade, le traitement, même palliatif, entraîne une augmentation de la survie qui, fût-elle modeste, peut accroître la probabilité d'un décès liée à une autre cause que le cancer (compétitive). Cela peut donc diminuer la mortalité spécifique<sup>1</sup> observée.

Cette dernière hypothèse est cependant peu convaincante dans la mesure où 64 % des décès ont lieu chez les hommes avant 85 ans. Or, il a été observé que depuis 2009, le cancer toutes localisations confondues, était devenu la première cause de mortalité avant cet âge, prenant la place des maladies cardio-vasculaires. (Réf Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 78 p.).

---

<sup>1</sup> C'est-à-dire la mortalité liée spécifiquement au cancer de la prostate.

## Les recommandations de l'AFU en matière de traitement

Les recommandations concernant la surveillance active ont été précisées largement en 2010 et 2011.

« Cette surveillance doit être systématiquement considérée comme modalité thérapeutique en alternative aux autres traitements curatifs par chirurgie ou radiothérapie, lors des concertations pluridisciplinaires, pour tous les patients chez qui la biopsie permet de diagnostiquer un cancer de la prostate et qui entrent dans les critères de surveillance (encadré 1). En 2010, le comité de cancérologie de l'AFU rappelle : « le principe consiste à ne pas traiter immédiatement un cancer de la prostate (CaP) cliniquement localisé à (très) faible risque de progression chez des patients demandeurs ayant une espérance de vie > 10 ans. Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace le moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie ».

« Les critères de sélection retenus sont ceux du groupe de risque faible de D'Amico (PSA < 10 ng/ml et score de Gleason < 7 et stade clinique T1c ou T2a) associés à des critères biopsiques : 1 à 2 carottes biopsiques positives au maximum sur une série d'au moins 10 prélèvements, une longueur tumorale < 3 mm pour certains. »

En novembre 2010, dans sa publication *Cancer Info*, l'INCa rappelle que, « du fait de l'évolution généralement lente de la maladie, une phase de surveillance peut parfois vous être proposée avant d'envisager la mise en route des traitements. On parle alors de surveillance active et de traitement différé. Cette modalité de prise en charge s'adresse aux patients atteints d'un cancer localisé à faible risque d'évolution. Elle repose sur une évaluation régulière de l'évolution de la maladie afin de différer au maximum la mise en route d'un traitement et donc la survenue de ses effets secondaires. »

Le rapport scientifique présenté par Bernard Malavaud et Xavier Rébillard, lors du congrès de l'AFU, en novembre 2011, était consacré aux facteurs prédictifs du cancer de la prostate, afin de contribuer aux progrès de la prise en charge, au plus proche des besoins de chaque patient. La place de la surveillance simple a été nettement précisée. (Réf. Urofrance rapport AFU congrès 2011).

## Recherche en cours. Perspectives

D'autres tests comme l'IRM, le PCA3 et les formes moléculaires du PSA sont en cours d'évaluation.

L'imagerie prostatique par IRM est l'innovation la plus prometteuse.

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.

A l'avenir, la place de l'IRM prostatique pourrait se situer entre le PSA (> 4ng/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).

Aujourd'hui, l'IRM avant biopsies n'est pas encore validée en routine ; elle est en cours d'évaluation, depuis 2006, pour les patients présentant une élévation du PSA, chez qui l'on suspecte un cancer de prostate (*référence, Haffner et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. BJU Int 2011*).

En effet, avec un coût de 250 € inférieur à celui d'une biopsie, elle mérite d'être évaluée très sérieusement : plusieurs centres en France et en Europe œuvrent activement à cette évaluation. (*présentation au Congrès de l'Association Européenne d'Urologie à Paris en février 2012*).

Le PCA3 :

Le PCA3 est un gène non codant exprimé exclusivement par le cancer de la prostate. C'est l'ARNm du PCA3 qui est dosé dans les urines après massage prostatique : le résultat de ce dosage permet d'établir un score obtenu par le rapport des ARNm du PCA3 et du PSA urinaire. Plusieurs études ont montré des résultats prometteurs pour le diagnostic du cancer de la prostate avec une meilleure performance que le PSA total seul. Ce marqueur pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une première série de biopsies négatives. Un score supérieur à 35 semble être le seuil retenu en faveur d'un cancer de la prostate. Ces résultats n'ont pas encore été validés. Le dosage du PCA3 n'est pas remboursé et non recommandé en pratique clinique.

Les isoformes moléculaires du PSA libre :

Des isoformes moléculaires du PSA libre ont été identifiées :

- les Pro-PSA
- le PSA intact
- la kallikréine humaine de type 2 (hK2)
- le BPSA

**Le dosage des formes moléculaires du PSA, utilisé en association avec celui du PSA total et libre, pourrait avoir un intérêt discriminant, mais il demeure en cours d'évaluation.**

**Ainsi, l'association d'un panel de kallikréines (PSA libre, PSA intacte et hK2) au PSA total permettrait de diminuer de 50 % le nombre de biopsies inutiles. Cependant, elle ne permet pas de détecter 4 à 6 % de cancers dont 1 % de cancers de mauvais pronostic. Le Prostate Health Index utilisant le -2 Pro PSA est en cours de validation.**

[www.urofrance.org](http://www.urofrance.org)

**Contact presse :**

MHC Communication

Véronique Simon

38 avenue Jean Jaurès - 94110 Arcueil

01 49 12 03 43 / 07 77 69 05 80