

Cancer de la prostate (156)

Pr. JL Lagrange

Mars 2006 (mise à jour mars 2006)

1. Introduction

Le cancer de la prostate est un cancer fréquent dont la prise en charge pluridisciplinaire repose sur l'analyse des facteurs propres à la tumeur (cliniques, biologiques et histologiques) mais aussi sur l'espérance de vie du malade. En effet l'évaluation de l'efficacité d'un traitement curatif demande un recul de plus de 10 ans. Le dépistage de masse n'a pas fait la preuve d'une réduction de la mortalité. A titre individuel, la réalisation d'un toucher rectal et d'un dosage du PSA annuel chez les sujets de plus de 50 ans peut être recommandée. L'obtention de la preuve histologique du cancer est le préalable indispensable avant toute discussion thérapeutique.

2. Epidémiologie

En France on dénombrait 40000 nouveaux cas de cancer de la prostate en 2000. Cette même année, la mortalité était d'environ 10000. Un antécédent de cancer de la prostate dans la famille est retrouvé dans 10 à 25% des cas, et trois formes ont été décrites : La forme héréditaire (3 cas au moins dans la même famille, cancer retrouvé dans 3 générations paternelles ou maternelles, survenue précoce dans au moins 2 cas), la forme familiale qui correspond à des cas survenant dans des familles mais ne réunissant pas les critères précédents, enfin la forme sporadique. Les formes familiales permettent d'identifier un groupe pouvant faire l'objet d'un dépistage individuel.

3. Diagnostic clinique et élément du bilan d'extension

Le diagnostic est évoqué généralement à partir des données du toucher rectal fait systématiquement, et/ou, de plus en plus souvent, devant une élévation du PSA ou, plus rarement, à l'occasion de signes locaux ou lors d'un bilan de métastases osseuses. Le toucher rectal retrouve soit une prostate dure déformées et asymétrique, soit simplement augmentée de volume, ou souvent de taille et consistance normales. Un toucher rectal normal n'élimine pas le diagnostic. Rarement il existe un blindage pelvien ou une fixation de la prostate.

Les signes locaux peuvent être urinaires (pollakiurie, dysurie) ou plus rarement sexuels (impuissance). Parfois le diagnostic sera évoqué devant une hémospérmié ou une hématurie.

4. Dosage de l'antigène prostatique (PSA)

L'antigène prostatique spécifique est une glycoprotéine sécrétée par les cellules épithéliales normales de la prostate et des glandes périurétrales. Sa demi-vie dans le sérum est de 2 à 3 jours. Une fraction libre et une fraction liée à l'alpha 1 antichymotrypsine ont été décrites. Son élévation n'est donc pas spécifique du cancer. Sa sensibilité varie de 43 à 80%, sa spécificité de 60 à 90%, sa valeur prédictive positive de 30 à 50% et sa valeur prédictive négative de 80 à 95%. La concentration normale du PSA augmente avec l'âge : 40-49 ans, 0,0-2,5 ng/ml ; 50-59 ans, 0,0-3,5ng/ml ; 60-69 ans, 0,0-4,5 ng/ml ; 70-79 ans, 0,0-6,5 ng/ml. La concentration du PSA peut être augmentée aussi en cas d'hypertrophie bénigne ou

d'infection prostatique. La concentration de la fraction libre est en moyenne plus élevée en cas d'hypertrophie bénigne.

Au delà de 10ng/ml en l'absence d'infection prostatique, des biopsies prostatiques sont justifiées même si le TR est normal. La biopsie est aussi justifiée lorsque le PSA est inférieur à 10ng/ml si le PSA libre est <25%, le volume prostatique < 40cm³, ou l'élévation du PSA confirmé lors de 3 dosages successifs. La valeur de la concentration sérique du PSA est corrélée avec le risque métastatique.

5. Biopsie prostatique

Le diagnostic de cancer de la prostate repose sur l'examen anatomopathologique de biopsies prostatiques. La technique recommandée est la biopsie par voie endorectale sous contrôle échographique après préparation par lavement et prescription d'une antibioprofylaxie. Les complications sont rares. Les plus graves sont de type infectieux : bactériémie accompagnée ou non de septicémie avec risque de choc septique en l'absence d'une antibiothérapie précoce.

6. Bilan d'extension locale

Le bilan d'extension locale repose sur le toucher rectal, l'échographie transrectale et éventuellement l'IRM. L'échographie transrectale typiquement retrouve un nodule hypoéchogène visible en zone périphérique. Une perte du contour de la glande, localisée ou diffuse, avec envahissement du tissu périphérique par des zones hypoéchogènes traduit une effraction capsulaire. 5 à 25 % des cancers ne sont pas visibles en échographie.

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire en séquence pondérée T2 constate un hyposignal, d'autant mieux visible qu'il se situe en zone périphérique habituellement en hypersignal. Elle peut mettre en évidence des extensions extra capsulaires.

Le scanner a remplacé la lymphographie dans le bilan d'extension ganglionnaire pelvienne ou lombo-aortique. Sa réalisation systématique n'est recommandée qu'en cas de tumeur de stade > T2a et PSA >15ng/ml et de score de Gleason >7.

La staging ganglionnaire est aussi obtenu par lymphadénectomie ilio obturatrice bilatérale soit de principe, soit immédiatement avant une prostatectomie. Elle n'est recommandée que lorsqu'il existe une forte suspicion d'atteinte ganglionnaire supérieure à 10 ou 15 %.

7. Bilan d'extension générale

La radiographie thoracique, la scintigraphie osseuse au technetium 99m pour la recherche systématique de métastases osseuses ne sont indiquées que si le stade T est supérieur à T2a ou si le PSA est supérieur à 20 ng/ml ou le score de Gleason égal ou supérieur à 8.

8. Histologie

Un adénocarcinome plus ou moins différencié est constaté dans 95 % des cas. Il se développe à partir de la zone périphérique (75%) ou de la zone de transition (25%). Les adénocarcinomes font preuve d'un grand polymorphisme architectural et cytologique. La différenciation, définie selon le score de Gleason, a une valeur pronostique importante.

9. Eléments de la décision thérapeutique

En dehors des formes diagnostiquées à un stade métastatique, la décision thérapeutique doit s'aider de différents éléments liés à l'histoire naturelle du cancer de la prostate, des critères d'évaluation de la réponse, des facteurs pronostiques de la tumeur et du terrain.

9.1. Critères liés à l'histoire naturelle du cancer de la prostate

Sans traitement, l'évolution se fait vers la progression quel que soit le volume tumoral initial. L'évolution est souvent très lente.

9.2. Critères liés à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique

L'appréciation des résultats thérapeutiques nécessite un recul d'au moins 10 ans pour évaluer l'impact d'un traitement pour un cancer à un stade localisé

9.3. Critères pronostiques liés à la tumeur

Il s'agit de critères obtenus par l'examen clinique ou histologique avant tout traitement. Trois facteurs principaux peuvent être retenus :

- Le stade tumoral. La gravité de la maladie est croissante avec le stade du T1 au T4. Le volume tumoral est corrélé à l'extension locale : franchissement capsulaire et atteinte des vésicules séminales.
- Le score de Gleason. Il s'agit d'un facteur important que le traitement soit chirurgical ou par irradiation. Les tumeurs indifférenciées de score supérieur ou égal à 8 donnent plus souvent des métastases ganglionnaires ou osseuses
- La concentration de PSA. L'extension loco-régionale et à distance est corrélée à l'élévation de la concentration du PSA. Après traitement les chances de guérison diminuent avec son élévation.

9.4. Critères liés au patient

Compte tenu de la lenteur évolutive spontanée, un traitement à visée curative, à un stade localisé, ne sera proposé qu'à des hommes dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans.

10. Méthodes thérapeutiques

10.1. Chirurgie

La prostatectomie radicale est le traitement le plus ancien à visée curative des cancers de la prostate à un stade localisé. Elle est généralement associée à un curage ganglionnaire ilio-obturateur. La mortalité est quasi nulle (< 1 %). La plus importante des complications tardives est l'incontinence urinaire de degré variable, légère à totale, évaluée par le nombre de protections quotidiennes utilisées par le patient. Quasi constante immédiatement après l'intervention, elle n'est présente que dans 50% des cas environ à 1 mois et dans moins de 10% des cas à 2 ans. L'impuissance est l'autre complication tardive majeure dont l'incidence

varie avec de nombreux facteurs, en particulier l'âge et la possibilité de conserver les nerfs érecteurs (en moyenne 70 à 100 % d'impuissance).

10.2. Radiothérapie

10.2.1. La radiothérapie externe

Elle utilise des photons de haute énergie produits par des accélérateurs linéaires. Des doses plus élevées que dans le passé peuvent être délivrées grâce aux techniques conformationnelles. Les doses délivrées sont classiquement de 66-70 Gy/33-35 fractions et 6,5-7 semaines au niveau de la prostate. Elle peut être utilisée en postopératoire soit à titre adjuvant soit lors d'une récidive locale diagnostiquée au toucher rectal ou devant une élévation du PSA. La toxicité aiguë, constante, est principalement urinaire avec une pollakiurie et une dysurie, une rectite et une diarrhée. Cette toxicité est réversible en quelques semaines après la fin du traitement. Les complications tardives surviennent après plusieurs mois. Il s'agit de rectorragies (5 à 10 %) pouvant nécessiter un traitement local, de sténose urétrale (moins de 5 % des cas), d'hématurie ou de pollakiurie avec une vessie de petit volume (moins de 5 % des cas). La mortalité est nulle et l'incontinence très rare (<1%). Dans 40 à 60% des cas il apparaît une impuissance qui s'installe progressivement en quelques années.

10.2.2. La curiethérapie

Elle utilise des grains d'iode 125 (dose de 140 Gy). implantés définitivement dans la prostate sous anesthésie générale. Son indication est réservée à des formes de bon pronostic (T<2b, Gleason <6, PSA < 10ng/ml), avec un volume prostatique de moins de 60cm³. Les effets secondaires sont retardés de quelques semaines, à type de difficultés mictionnelles et de douleurs pelviennes. Les risques d'incontinence sont très faibles et seulement 20 à 30% des patients présentent une impuissance séquellaire dans les années qui suivent le traitement.

10.3. Hormonothérapie

Le cancer de la prostate est androgéno-dépendant dans 80 % des cas. La diminution de l'action des androgènes peut être obtenue par plusieurs voies. Les analogues de la LH-RH ont remplacé la castration chirurgicale pour la suppression des sécrétions testiculaires de testostérone. Les oestrogènes ne sont plus prescrits en raison de leurs complications cardiovasculaires. Les antiandrogènes (stéroïdiens ou non) bloquent au niveau cellulaire l'action des androgènes. Ils sont parfois utilisés conjointement aux analogues de la LHRH pour obtenir un blocage androgénique complet. Les effets secondaires des traitements hormonaux sont l'impuissance avec baisse de la libido et les risques thrombo emboliques.

L'hormonothérapie s'emploie à titre palliatif ou en adjuvant d'une radiothérapie locale.

11. Indications thérapeutiques et résultats

Les indications doivent tenir compte des facteurs pronostiques et en tout premier lieu de l'extension tumorale locale. La décision devra être pluridisciplinaire, après information du patient sur les différentes options et de leurs avantages et inconvénients.

Ne seront décrites que les indications thérapeutiques les plus fréquentes :

11.1. Le traitement curatif

Il est indiqué :

- Stade localisé, critères de bon pronostic : T1-T3,N0,M0
- Prostatectomie radicale ou curiethérapie ou radiothérapie externe à la dose de 70 Gy.
- Stade localisé, critères de mauvais pronostic : radiothérapie externe plus hormonothérapie adjuvante pendant au moins 6 mois.
- Stade localisé, critères de pronostic intermédiaire : chirurgie ou radiothérapie externe à dose supérieure à 70 Gy + hormonothérapie adjuvante

Un traitement curatif n'est pas indiqué si l'espérance de vie est inférieure à 10 ans: abstention thérapeutique ou hormonothérapie si le patient est symptomatique.

11.2. Patients métastatiques

A la phase métastatique le traitement de référence en première intention est l'hormonothérapie (castration chimique). En cas de douleur, un traitement antalgique gradué devra être associé en suivant les recommandations de l'OMS. Si les douleurs persistent ou s'aggravent, une irradiation palliative orientée par l'imagerie et la symptomatologie délivrant une dose de 30 Gy en 10 fractions et 12 jours ou 20 Gy en 5 fractions et 5 jours est indiquée.

La présence de signes neurologiques de compression médullaire clinique ou radiologique doit faire mettre en urgence un traitement spécifique afin d'éviter l'évolution vers la paraplégie qui, lorsqu'elle est installée, est habituellement irréversible. Il comprend une corticothérapie à forte dose instituée en urgence. L'avis des neurochirurgiens est indispensable. La décompression médullaire pourra être envisagée en présence d'une compression d'installation récente associée à des signes déficitaires et en cas d'instabilité vertébrale, et enfin, si elle est inaugurale afin d'obtenir une confirmation histologique. Dans tous les cas une irradiation palliative sera effectuée.

12. Suivi thérapeutique du patient

Après un traitement à visée curative, la surveillance du patient est indispensable afin d'évaluer l'efficacité du traitement et les toxicités. Après une prostatectomie ou une irradiation, la récurrence tumorale peut se traduire par une élévation du PSA, une anomalie locale ou une évolution métastatique. En conséquence, la surveillance repose sur l'examen clinique et le toucher rectal.

Le toucher rectal sera bi-annuel ou annuel à la recherche d'une anomalie pelvienne, péricatricielle ou d'une modification de volume et de consistance de la prostate après irradiation.

Le dosage du PSA sera systématique. Il est recommandé de le faire toujours dans le même laboratoire pour pouvoir comparer les résultats des dosages successifs. Après une prostatectomie il doit être indétectable ($<0,1$ ng/ml). Le premier dosage sera effectué 3 mois après la prostatectomie puis il sera trimestriel pendant la première année, semestriel pendant les 5 années suivantes puis annuel si le taux reste indétectable. La persistance d'un PSA dosable est la traduction d'une excrétion incomplète ou de la méconnaissance de métastase présente au moment du diagnostic. Après irradiation le dosage sera semestriel pendant deux ans puis annuel.

La tolérance des traitements et la qualité de vie seront régulièrement évaluées par l'interrogatoire, l'examen clinique et par des examens de laboratoire orientés. En particulier lors de l'institution d'un traitement par antiandrogène un suivi hépatique est indispensable. Cette surveillance tiendra compte des traitements associés du patient afin de prendre en compte d'éventuelles interférences médicamenteuses avec les traitements anticoagulants par antivitamine K.

13. Conclusion

Le cancer de la prostate est un cancer fréquent. Sa prise en charge est complexe et doit tenir compte de facteurs pronostiques tumoraux et liés au terrain. La prise en compte des choix du patient est primordiale en raison des conséquences sur la qualité de la vie des traitements. De nombreuses questions ne sont pas encore résolues. En particulier la nécessité d'un dépistage systématique par le dosage du PSA n'a pas fait la preuve de son utilité. Il est important d'inciter les patients à participer à des études cliniques qui seules permettront d'améliorer la connaissance de son histoire naturelle et d'améliorer les résultats thérapeutiques.

14. Classification TNM UICC 2002

T : Tumeur primitive

T0 : Absence de tumeur

T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie

T1a < 5 % du tissu réséqué*

T1b > 5 % du tissu réséqué*

T1c : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies

T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins

T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe

T2c : Atteinte des deux lobes

T3 : Extension au-delà de la capsule

T3a : Extension extra-capsulaire

T3b : Extension aux vésicules séminales

T4 : Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée

** Ces deux stades concernent les hommes qui ont bénéficié d'une résection de la prostate par les voies naturelles (« grattage »). Les copeaux (= morceaux) de prostate enlevés ont été envoyés en analyse et il a été alors découvert un cancer de la prostate. Si ce cancer est présent sur moins de 5 % du tissu prostatique, il s'agit d'un stade T1a ; Dans le cas contraire, il s'agit d'un stade T1b.*

N : Ganglions régionaux

N0 : Absence de métastase ganglionnaire

N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)

M : Métastases à distance

M0 : Absence de métastases à distance

M1 : Métastases à distance

M1a : Ganglions non régionaux

M1b : Os

M1c : Autres sites

R : Reliquat tumoral post-opératoire

L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après prostatectomie totale (marges chirurgicales) est décrite dans la classification UICC (Union Internationale Contre le Cancer) à l'aide du symbole R. Son emploi, facultatif, précise le statut tumoral après le traitement avec une meilleure prédiction du pronostic.

Les marges après prostatectomie sont codées comme suit :

Rx : non évalué

R0 : Absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique

R1 : Reliquat microscopique (focal ou étendu à préciser)
R2 : reliquat macroscopique