

CANCER DE LA PROSTATE

Dr M.SOUDANI

I- INTRODUCTION :

- Le cancer de la prostate (adénocarcinome prostatique) est devenu un problème de santé publique de premier plan.
- Deux facteurs sont principalement en cause :
 - Le dosage sanguin de l'antigène prostatique (PSA), qui permet le diagnostic à un stade précoce avant l'apparition de symptômes.
 - L'allongement de la durée de vie.
- Cancer rare avant 50 ans, sa fréquence croît fortement avec l'âge, ce qui le place au premier rang des cancers chez l'homme.
- La cause en reste inconnue mais l'origine ethnique et des antécédents de cancer de la prostate ou du sein dans la famille constituent des facteurs de risque établis.
- L'anatomopathologie occupe une place centrale dans cette pathologie pour le diagnostic.
- Le traitement du cancer à un stade précoce a bénéficié d'améliorations techniques importantes.

II- EPIDEMIOLOGIE :

1^{er} rang des cancers chez l'homme de plus de 50 ans.

25% de nouveaux cas des cancers masculins.

16% chance de présenter ce cancer durant la vie.

10% des décès par cancer chez l'homme.

Adénocarcinome (98%).

Age moyen: 72 ans.

PSA: meilleur outil pour le dépistage avec le toucher rectal.

Stade du diagnostic:

- 60% de formes localisées.
- 30% de formes localement avancées.
- 10% de formes métastatique.

III- FACTEURS DE RISQUE ET PREVENTION :

- Les seuls facteurs de risque actuellement identifiés avec certitude sont :
 - l'âge,
 - l'existence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate.
 - l'origine ethnique : les Afro-Américains

IV- ANATOMOPATHOLOGIE :

A- NÉOPLASIE INTRAÉPITHÉLIALE (« PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA » OU PIN) :

Les lésions PIN de haut grade :

- Elles constituent des lésions précancéreuses en particulier pour les cancers développés dans la prostate périphérique, les plus fréquents.
- Il existe néanmoins des cancers prostatiques sans lésions de PIN associées.

B- ADÉNOCARCINOME :

○ Localisation :

- 70% des cancers siègent dans la zone périphérique de la prostate, accessible au toucher rectal à partir d'un certain volume.
- Dans 5 % dans la zone centrale ; 25 % siègent dans la zone de transition (siège de développement de l'hyperplasie bénigne de la prostate).
- Une des caractéristiques du cancer de la prostate est la multifocalité des lésions au sein d'une même glande observée dans plus de 85 % des cas, au sein d'un même lobe ou bilatérales.

○ Extension :

- Après pénétration capsulaire, la tumeur s'étend dans la graisse périprostatique, dans la majorité des cas à la partie postérolatérale de la glande via les espaces périnerveux, puis vers les vésicules séminales par contiguïté (*extension directe le long des canaux éjaculateurs* ou à partir de la *graisse de voisinage*), ou exceptionnellement par métastase.
- L'atteinte rectale est très rare, elle est observée dans les tumeurs volumineuses.
- L'atteinte du col vésical, du trigone et de la terminaison des uretères, voire de la paroi pelvienne, apparaît dans les tumeurs localement évoluées.
- Les métastases les plus fréquentes sont ganglionnaires et osseuses.
- les autres localisations (hépatiques, surrénaliennes, rénales, cutanées...) sont exceptionnelles.

○ Grade tumoral :

- La classification de Gleason est celle qui est utilisée pour exprimer les résultats obtenus sur les biopsies prostatiques, les copeaux de résection endoscopique ou les pièces de prostatectomies.
 - ❖ Elle comporte cinq sous-groupes notés de 1 (*bien différencié*) à 5 (*indifférencié*) selon l'architecture glandulaire de la tumeur.
 - ❖ Compte tenu de l'hétérogénéité habituelle au sein d'une même tumeur, la différenciation est exprimée par le score de Gleason qui est histopronostic calculé par la somme du grade des deux contingents tumoraux les plus représentés au sein de la tumeur étudiée (*score coté de 6 à 10*).

V- DEPISTAGE :

A- OUTILS :

Toucher rectal :

Anomalie du TR alors que le patient est asymptomatique.

Toucher Rectal (vessie vide+palper hypogastrique)

- Nodule dure et irrégulier.
- Lobe induré.
- Extension extra-prostatique (vésicules séminales).
- Glande fixée au petit bassin.

TR normal n'élimine pas le diagnostic

Toute anomalie du TR doit faire réaliser une biopsie prostatique

Antigène spécifique de la prostate et autres paramètres dérivés de l'antigène spécifique de la prostate :

- Antigène spécifique de la prostate (PSA) :

- Le PSA est une protéine sécrétée par les cellules épithéliales prostatiques et les glandes péri-urétrales.
- Cette protéine est présente à l'état normal en quantité importante dans le liquide séminal et son rôle physiologique est la liquéfaction du plasma séminal.
- Le PSA est présent en faible quantité dans le sang circulant à l'état normal chez l'homme.
- La demi-vie du PSA est de 2 à 3 jours.
- *L'augmentation du PSA n'est donc pas spécifique du cancer de la prostate.*

-Facteurs de variation :

Une élévation du PSA sérique peut être rencontrée dans:

- - Les hypertrophies bénignes de la prostate.
- - Les cancers de prostate
- - Les prostatites aiguës
- - Après massage prostatique, endoscopie, éjaculation, RVA.

-Valeurs seuils de l'antigène spécifique de la prostate indiquant des biopsies :

La valeur seuil au-dessus de laquelle des biopsies sont indiquées est classiquement de 4 ng/ml.

-Dérivés de l'antigène spécifique de la prostate :

- **Antigène spécifique de la prostate libre (rapport antigène spécifique de la prostate libre sur antigène spécifique de la prostate total) (PSAI / PSAt) :**

- Le PSA total existe sous deux formes :
 - ❖ *la fraction libre ;*
 - ❖ *et la fraction liée à des protéines (alpha-1-antichymotrypsine [ACT] et alpha-2-macroglobuline).*
- Contrairement à l'HBP, la fraction liée augmente en cas de cancer, la fraction libre diminue de même que le ratio PSA libre (PSAI)/PSA total (PSAt).
- En cas de PSA total entre 4 et 10 ng/ml et de toucher rectal non suspect, *plus le rapport PSA libre/PSA total est bas, plus le risque de cancer augmente.*

- **Densité de l'antigène spécifique de la prostate (PSAD) :**

- C'est le rapport entre le PSA et le volume prostatique mesuré par échographie endorectale.

○ **Vélocité (ou cinétique) de l'antigène spécifique de la prostate :**

- C'est la mesure de l'augmentation moyenne annuelle du PSA au cours de dosages successifs (en général trois sur une période de 18 mois).
- En effet, il a été montré que contrairement à l'HBP, la majorité des cancers ont une vélocité du PSA supérieure à 0,75 ng/ml/an.

B- INDICATIONS ET MODALITÉS DU DÉPISTAGE :

1- Caractéristiques des individus candidats au dépistage : espérance de vie et comorbidités.

- L'indication du dépistage du cancer de la prostate doit prendre en compte l'espérance de vie des hommes concernés.
- il est inutile d'imposer à un homme à l'espérance de vie de moins de 10 ans une recherche de cancer à un stade précoce

2- Modalités du dépistage :

- La population à dépister est la tranche d'âge 50-70 ans (jusqu'à 75 ans en l'absence de comorbidité, conférant une espérance de vie de 10 ans environ), avec toucher rectal et PSA annuels.
- En effet avant 50 ans et en l'absence de facteurs de risque, l'incidence est faible.
- Dans les populations ou individus à risque (formes héréditaires caractéristiques ou supposées), ou encore pour les populations afro-américaines, l'âge de dépistage débute à 45 ans.

VI- DIAGNOSTIC :

A- CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC :

1- Formes asymptomatiques :

Toucher rectal anormal :

- Le cancer peut être découvert par une anomalie au toucher rectal, dans le cadre du dépistage ou bien du bilan d'une affection de voisinage (*affection digestive, hernie inguinale*).
 - ❖ La prostate est suspecte car de consistance ferme, voire dure (*nodule ou lobe pierreux*).
 - ❖ En cas de *cancer localement avancé*, la glande peut être *dure et fixée dans le petit bassin*.

Antigène spécifique de la prostate anormal :

- Le mode d'entrée dans la maladie est actuellement le plus souvent une augmentation du PSA, le dosage ayant été réalisé dans le cadre d'un dépistage (homme de 50 à 70-75 ans) ou devant des troubles mictionnels (quel que soit l'âge).
- Après vérification qu'il n'existe pas de facteurs qui modifient artificiellement le dosage et qui doivent être pris en compte pour l'interprétation de la valeur observée, des biopsies prostatiques seront effectuées, qui conduiront au diagnostic.

Découverte histologique :

- Parfois le diagnostic est fortuit sur des copeaux prostatiques après **résection endoscopique d'hypertrophie bénigne de la prostate** ou sur **pièce d'adénomectomie chirurgicale** (moins de 10 à 20 % des cas).

2- Formes symptomatiques :

- La maladie peut être révélée par des symptômes qui témoignent généralement d'un cancer localement avancé ou métastatique.
- Dans ces formes, le toucher rectal et le dosage du PSA sont systématiques quel que soit l'âge et les biopsies prostatiques conduisent au diagnostic.

Troubles mictionnels :

- Dysurie, pollakiurie, impériosités mictionnelles avec ou sans fuites d'urine, voire rétention vésicale complète ou incomplète peuvent être révélateurs, isolément ou en association.
- Il s'agit rarement d'une hématurie typiquement initiale mais parfois totale.

Insuffisance rénale :

- Une insuffisance rénale est parfois révélatrice en cas d'obstruction urétérale bilatérale

Des douleurs osseuses en rapport avec des **métastases révélatrices** sont un mode de révélation fréquent des **stades avancés**.

- ❖ Il s'agit plus volontiers de douleurs au niveau du **bassin**, du **rachis dorsolombaire** ou des **côtes**, localisations préférentielles des métastases du cancer de la prostate.

Autres symptômes :

- **Un tableau de compression radiculaire (sciatique) ou d'une compression médullaire avec paraplégie**
- **Altération de l'état général, asthénie, amaigrissement, voire syndrome de coagulation intravasculaire disséminée** sont **rarement** révélateurs.
- **Un œdème du membre inférieur ou une thrombophlébite** : en rapport avec une compression veineuse ou lymphatique pelvienne.

B- DIAGNOSTIC : BIOPSIES DE LA PROSTATE :

Les biopsies prostatiques sont nécessaires pour affirmer le diagnostic de cancer de la prostate, à l'exception des cas de cancer de découverte histologique sur des copeaux de résection endoscopique ou de pièce d'adénomectomie pour HBP.

1- Technique :

- Les biopsies sont réalisées en consultation externe sous contrôle échographique par voie endorectale.
- Les contre-indications temporaires sont les traitements anticoagulants et antiagrégants.
- Une préparation rectale par lavement est utilisée
- Une antibioprophylaxie est systématique
- L'anesthésie locale par gel intrarectal
- Le patient est installé en décubitus latéral et un toucher rectal précède la mise en place de la sonde rectale.
- Le nombre de prélèvements est de 12 (06 dans chaque lobe)
- Des biopsies dirigées supplémentaires sont effectuées s'il existe des zones suspecte.

2- Incidents. Complications :

- **Les incidents bénins** sont fréquents et les patients doivent en être informés.

- Une hématurie
- Une hémospérmié
- Des rectorragies
- Une prostatite aiguë
- Les accidents graves :
- Bactériémies, septicémies
- Une rétention

VII- BILAN D'EXTENSION. CLASSIFICATION :

A- ÉLÉMENTS DU BILAN D'EXTENSION :

1- Examen clinique :

- Le toucher rectal apprécie l'extension locale (T).

2- Imagerie :

- Extension locale et régionale :

- ❖ L'imagerie par résonance magnétique avec antenne

Les performances de l'IRM sont intéressantes pour détecter une **extension extracapsulaire** ou une **atteinte des vésicules séminales** à un **stade avancé** ainsi que l'atteinte ganglionnaire.

- Métastases à distance :

- La scintigraphie osseuse est l'examen de référence pour la recherche de **métastases osseuses**.

- ❖ Les radiographies du squelette sont évocatrices de métastases quand il existe un aspect **ostéocondensant** typique (**classique vertèbre « ivoire »** p.ex.), plus souvent sur le **squelette axial**.

- ✓ Ces radiographies du squelette sont toujours indiquées en cas de douleurs osseuses ou lorsqu'il y a une hyperfixation scintigraphique pour laquelle il existe un doute diagnostique avec une autre pathologie ostéoarticulaire.

B- CLASSIFICATION CLINIQUE :

- classification clinique TNM (cTNM) réactualisée régulièrement.

Classification TNM (2009).

T	Tumeur primitive
TX	○ Tumeur primitive non évaluée
T0	○ Pas de tumeur primitive
T1	○ Tumeur non palpable ou invisible à l'imagerie
T1a	➤ Découverte histologique : $\leq 5\%$ du tissu de résection et score de Gleason ≤ 7 .
T1b	➤ Découverte histologique : plus de 5% du tissu de résection ou score > 7 .

T1c	➤ Tumeur identifiée sur des biopsies pour l'antigène spécifique de la prostate (PSA) élevé.
T2	○ Tumeur palpable limitée à la prostate.
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	○ Tumeur dépassant la capsule.
T3a	➤ Extension au-delà de la capsule.
T3b	➤ Envahissement des vésicules séminales.
T4	○ Tumeur fixée ou envahissant les structures adjacentes autre que les vésicules séminales (col vésical, sphincter urétral, rectum paroi pelvienne).
Extension régionale : N	
NX	Envahissement ganglionnaire non évaluable.
N0	Pas de ganglions envahis.
N1	Atteinte ganglionnaire régionale.
Métastases : M	
MX	Métastases non évaluables.
M0	Pas de métastases.
M1	Métastases à distance.
M1a	Métastases des ganglions non régionaux.
M1b	Métastases osseuses.
M1c	Autres sites métastatiques.

- La classification pathologique TNM (pTNM) est à distinguer de la classification clinique TNM (cTNM) car elle est établie a posteriori après chirurgie.

C-PRONOSTIC DES TUMEURS CLINIQUEMENT LOCALISÉES :

Afin de mieux guider la prise en charge, D'Amico a proposé de classer les cancers de prostate localisés en trois groupes en fonction de leur risque de progression :

Classification de D'Amico

- Risque faible : PSA < 10 ng/mL et score de Gleason ≤ 6 et stade clinique T1c ou T2a.
- Risque intermédiaire : PSA compris entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade T2b.

- Risque élevé : PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique T2c

VIII- TRAITEMENT:

1-BUT:

Tumeur localisée ou localement avancée: traitement curatif.

Tumeur métastatique: traitement palliatif.

2-MODALITE THERAPEUTIQUE:

A- LA SURVEILLANCE ACTIVE

- Modalité curative.
- Espérance de vie > 10 ans.
- Basée sur la réalisation régulière de PSA et de biopsie

B- L'ABSTENTION-SURVEILLANCE

- Modalité palliative.
- Espérance de vie < 10 ans.
- Basée sur la surveillance des symptômes cliniques et les traiter de façon palliative le cas échéant.

C- LA PROSTATECTOMIE RADICALE

Le traitement curatif comporte l'exérèse complète de la prostate et des vésicules séminales avec currage gonglionnaire ilio-obturateur.

Les effets secondaires de la chirurgie sont :

- Incontinence urinaire : fréquente après l'intervention chirurgicale, elle régresse dans la majorité des cas dans les semaines ou les mois qui suivent.
- Dysfonction érectile.
- Infertilité et anéjaculation : elles sont constantes après cette intervention.

- Sténose de l'anastomose vésico-urétrale : rare, rapportée dans la littérature à 1 %.

C- LA RADIOTHERAPIE EXTERNE:

D- LA CURIETHERAPIE

La curiethérapie interstitielle de la prostate consiste en la mise en place de radioéléments dans la prostate par voie transpérinéale sous contrôle échographique (sonde endorectale) et sous anesthésie générale. Le plus souvent, il s'agit de l'implantation de grains d'iode-125.

E- HIFU

Il s'agit d'un traitement en cours d'évaluation. Il a pour finalité de détruire par ultrasons focalisés le tissu prostatique. Il est réalisé sous anesthésie générale et associé à une résection prostatique.

F- LA SUPPRESSION ANDROGENIQUE

-ANALOGUES de la LH-RH (Décapeptyl, Zoladex, Enantone,)

-ANTAGONISTE Lh-Rh.

-ANTIANDROGENES périphériques stéroïdiens (Androcur) ou non stéroïdien

(Casodex, eulexine...)

- La PULPECTOMIE (castration) mais REVERSIBLE. Coût ++++

Effets secondaires:

flair up, baisse de la libido, dysfonction érectile, gynécomastie, bouffées de chaleur, hépatite, fibrose pulmonaire, troubles digestifs, dépression.

- Durée d'hormonosensibilité (suivi / PSA) moyenne 18 mois.

3- INDICATIONS:

A-Options thérapeutiques pour les tumeurs à faible risque

T1–T2a et PSA \leq 10ng/ml et score de Gleason \leq 6

- Prostatectomie totale (curage lymphonodal optionnel).
- Curiethérapie avec implants permanents d'iode 125.
- Radiothérapie externe prostatique à la dose de 76Gy ou plus.
- Surveillance active selon les critères tumoraux.

B- Options thérapeutiques pour les tumeurs à risque intermédiaire

Stade clinique T1–T2b ou PSA 10–20ng/ml ou score de Gleason biopsique = 7

- Prostatectomie totale avec curage lymphonodal
- Radiothérapie externe conformationnelle avec augmentation de dose > 76 Gy
- Radiothérapie externe avec une hormonothérapie courte (6 mois) par a-ou anta-LH-RH

C- Options thérapeutiques pour les patients du groupe à haut risque

Stade clinique T2c, T3a ou PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason biopsique ≥ 8 .

- Radiothérapie externe avec une hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) par a-ou anta-LH-RH.
- Prostatectomie totale avec curage lymphonodal (possible pour certains cT3a N0M0).

D- TUMEUR METASTATIQUE

La suppression androgénique par castration chirurgicale ou par hormonothérapie (agoniste ou antagoniste LH-RH) est le traitement de première ligne, quel que soit le nombre de sites métastatiques (ganglionnaires ou viscéraux).

Elle s'associe toujours, dans le cadre de cette prise en charge palliative, au traitement des symptômes du patient (douleur osseuse, anémie, dysurie...).

Au moment de la progression biologique, après une première ligne d'hormonothérapie (phase de résistance à la castration), il convient :

- De réaliser un blocage complet si cela n'a pas été fait avec l'adjonction d'un antiandrogène.

-D'arrêter l'antiandrogène si le blocage était complet afin de tester le syndrome de « retrait des androgènes »

4- SURVEILLANCE:

Le suivi est :

- Clinique : signes d'extension locale ou générale.
- Biologique : dosage du PSA qui doit être inférieur à 0,2 ng/mL après chirurgie, ou inférieur au PSA nadir (PSA le plus bas observé après radiothérapie) + 2 ng/mL après curiethérapie ou radiothérapie, ou avoir un taux le plus bas possible et stable sous les autres modalités thérapeutiques. Si le patient est sous traitement antihormonal, la testostéronémie doit être $< 0,5$ ng/mL avec PSA $< 0,2$ ng/mL.
- Surveillance des effets secondaires des traitements prescrits.