Le Cancer de la Prostate

Dr F. Boulkhessaim

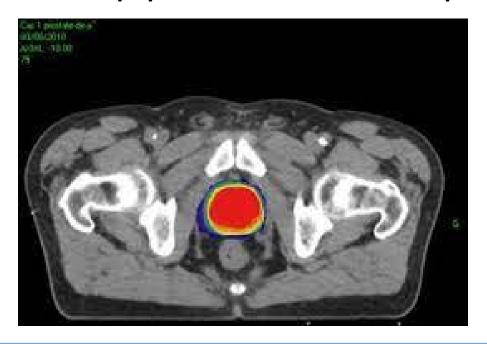
Onco-Radiotherapie

Clcc de Setif

Introduction:

- Tres frequent
- Sujet age
- Hormonodependant.
- Diagnostic facile
- Prise en charge multidisciplinaire

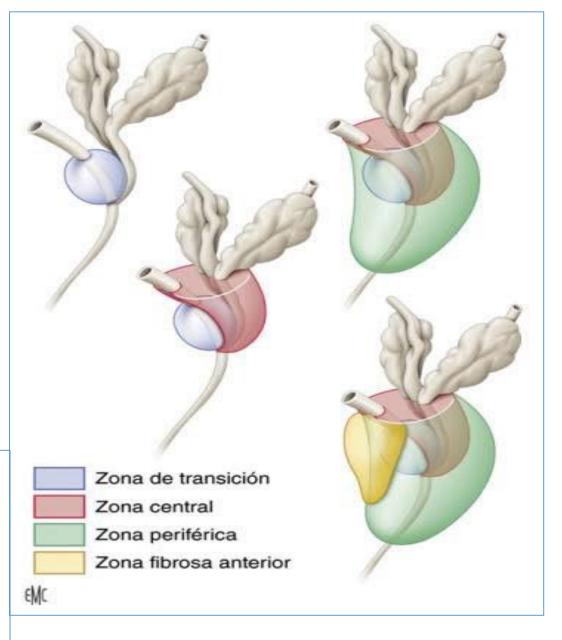
Rappel anatomique



La plupart
des Cap se
développent
dans la zone
périphérique.
Toutefois,
certains se
développent
à partir de la
zone dite de
transition.

La prostate est une glande qui fait partie de l'appareil reproducteur masculin.

- # Elle est située sous la vessie, en avant du rectum.
- # Elle entoure le canal de l'urètre qui conduit l'urine de la vessie vers l'extérieur.
- # Cette position explique les problèmes urinaires de la prostate.
- # Chez l'homme jeune, la prostate est de la taille d'une prune (volume estimé à 20cm3 environ).



- Le rôle de la prostate est de produire du liquide prostatique (stockage dans vésicules séminales).
- Ce liquide prostatique rentre dans la composition du sperme en se mélangeant avec les spermatozoïdes en provenance des testicules.
- Le liquide prostatique contient des enzymes facilitant la pénétration des spermatozoïdes à travers le col utérin.

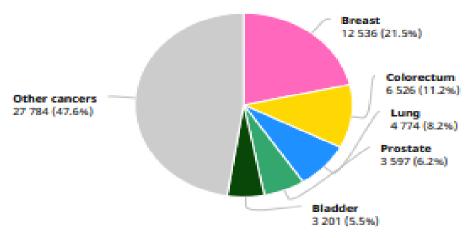
- Le PSA est présent en petites quantités dans le sang, la dose la plus importante se trouve dans le liquide séminal car cette protéine sert à assurer le déplacement et la fluidité des spermatozoïdes.
- La valeur normale admise moyenne du taux de PSA est de l'ordre de 4 ng/mL de sang(varie selon l'âge).

Algeria Source: Globocan 2020

Epidemiologie

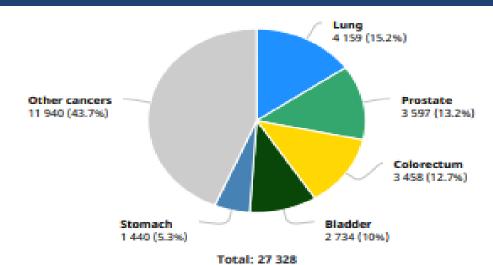


Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



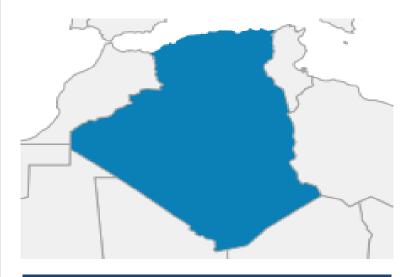
Total: 58 418

Number of new cases in 2020, males, all ages



Number of deaths

Geography



Numbers at a glance

Total population

43 851 043

Number of new cases

58418

32802





Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

	New cases				Deaths			5-year prevalence (all ages)		
Cancer	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Breast	12 536	1	21.5	5.62	4 116	2	12.5	1.96	38 886	179.22
Lung	4 774	2	8.2	1.41	4 333	1	13.2	1.29	5 006	11.42
Colon	3 811	3	6.5	1.05	2 174	3	6.6	0.55	9 263	21.12
Prostate	3 597	4	6.2	1.89	1 635	6	5.0	0.19	12 533	56.57
Bladder	3 201	5	5.5	0.93	1 861	5	5.7	0.45	8 823	20.12
Rectum	2 575	6	4.4	0.71	1 380	8	4.2	0.34	6 804	15.52
Stomach	2 396	7	4.1	0.68	1 947	4	5.9	0.54	3 482	7.94
Thyroid	2 170	8	3.7	0.51	310	20	0.95	0.07	7 145	16.29
Non-Hodgkin lymphoma	1 924	9	3.3	0.47	1 018	10	3.1	0.25	5 484	12.51
Brain, central nervous system	1 777	10	3.0	0.41	1 478	7	4.5	0.37	4 948	11.28
Leukaemia	1 683	11	2.9	0.35	1 115	9	3.4	0.25	4 925	11.23
Cervix uteri	1 663	12	2.8	0.93	930	12	2.8	0.57	4 499	20.74
Nasopharynx	1 401	13	2.4	0.33	807	13	2.5	0.22	4 114	9.38
Gallbladder	1 056	14	1.8	0.31	684	15	2.1	0.19	1 292	2.95
Ovary	1 042	15	1.8	0.54	685	14	2.1	0.41	2 849	13.13
Pancreas	974	16	1.7	0.28	938	11	2.9	0.27	846	1.93
Hodgkin lymphoma	855	17	1.5	0.16	230	22	0.70	0.05	2 953	6.73
Larynx	841	18	1.4	0.27	549	18	1.7	0.17	2 334	5.32
Multiple myeloma	752	19	1.3	0.21	613	16	1.9	0.16	1 813	4.13
Kidney	645	20	1.1	0.17	325	19	0.99	0.09	1 929	4.40
Liver	609	21	1.0	0.17	574	17	1.7	0.17	700	1.60
Corpus uteri	555	22	0.95	0.34	112	25	0.34	0.07	1 723	7.94
Lip, oral cavity	293	23	0.50	0.08	126	23	0.38	0.03	784	1.79
Melanoma of skin	284	24	0.49	0.06	117	24	0.36	0.02	822	1.87
Oesophagus	250	25	0.43	0.06	236	21	0.72	0.06	284	0.65
Anus	140	26	0.24	0.04	59	27	0.18	0.01	374	0.85
Testis	137	27	0.23	0.05	28	33	0.09	0.01	513	2.32
Salivary glands	137	28	0.23	0.04	55	28	0.17	0.01	425	0.97
Vulva	89	29	0.15	0.05	32	31	0.10	0.01	260	1.20
Oropharynx	74	30	0.13	0.02	44	29	0.13	0.01	183	0.42
Kaposi sarcoma	73	31	0.12	0.02	29	32	0.09	0.01	200	0.46
Mesothelioma	70	32	0.12	0.02	62	26	0.19	0.02	94	0.21
Hypopharynx	62	33	0.11	0.02	32	30	0.10	0.01	98	0.22
Vagina	38	34	0.07	0.02	18	34	0.05	0.01	100	0.46
Penis	4	35	0.01	0.00	2	35	0.01	0.00	11	/0.05+
All cancer sites	58 418	_	_	13.93	32 802	_	-	7.95	150 390	343.0

Ethiopathogenie

- L'âge: Le risque augmente avec l'âge jusqu'à atteindre 50% à partir de 80 ans.
- La grande **taille** à l'âge adulte
- Génétiques (deux mutations : HOXB13 et BRCA2),
- Les antécédents familiaux de cancer de la prostate.
- Origine ethnique: l'Afrique subsaharienne, les Antilles et les hommes afro-américains ont des incidences supérieures à la moyenne mondiale.
- Surpoids, obésité

suspects de Facteurs

risque

- Régime riche en graisses
- Produits laitiers à forte teneur en matière grasse
- Apport élevé en Calcium
- Faible apport en Vitamine D
- Consommation d'alcool
- Consommation excessive de viandes rouges
- Fruits et légumes et leur rôle protecteur.

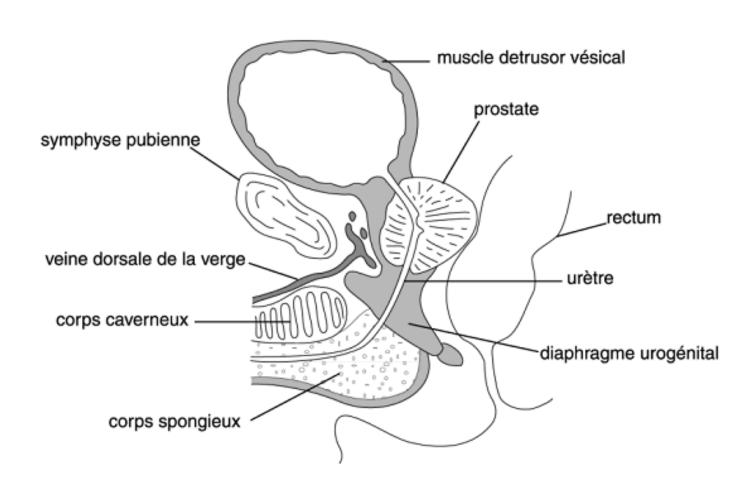
Facteurs nutritonels

Rôle protecteur de l'activité physique

Facteurs de risque professionels et environmentaux

Arsenic Cadmium **Pesticides**

Physiopathologie



Aspects anatomopathologiques

Adénocarcinome

La plupart des cancers de prostate sont des adénocarcinomes .

Variantes histologiques de l'adénocarcinome:

carcinome ductal (0,8% des adénocarcinomes de la prostate) carcinome colloïde.

Autres types histologiques

- carcinomes épidermoïdes à cellules squameuses(5% des cas)
- Carcinome a cellules transitionnelles,
- carcinomes neuroendocrines,
- sarcomes (rhabdomyosarcome, léiomyosarcome),
- lymphomes.

Néoplasie intra-épithéliale (PIN):

La PIN est constituée de glandes ou de canaux prostatiques dont l'architecture est bénigne mais avec une couche basale de cellules épithéliales atypiques. Il existe 3 grades.

PIN de haut grade = PIN des grades 2 et 3.

Les lésions PIN de haut grade sont considérées comme des lésions précancéreuses.

Clinique

- A/ Circonstances de découverte
 - 1. Découverte d'examen systématique(Fréquent en raison de la latence clinique de ce cancer):
- a) Un TR systématique +++:
- □ Au stade de tumeur localisée et en l'absence d'adénome associé, il n'y a aucun trouble mictionnel et le diagnostic doit être évoqué devant un nodule, un lobe prostatique dur au toucher rectal ou parfois une simple asymétrie de consistance de la prostate.
- La valeur prédictive positive d'un TR positif est de 35 à 65 % (vrai cancer avec TR anormal), tandis que la valeur prédictive négative du TR est élevée : 90 % (pas de cancer si le TR est normal); c'est sur ce dernier point que le TR trouve tout son intérêt.

• b) **PSA augmenté +++ :** Norme reconnue à 4 ng/ml, mais, de plus en plus, la norme semble s'abaisser à 3 ng/ml.

• c) **Découverte histologique :** Sur pièce d'adénomectomie ou de résection endoscopique +++.

• d) Prostate hétérogène à l'échographie endorectale.

• 2. Révélé par des signes d'extension à l'urètre ou à la vessie:

Ces signes, non spécifiques, ont le mérite d'attirer l'attention vers le bas appareil mais témoignent en général d'un stade avancé.

• Toute la symptomatologie du bas appareil peut se rencontrer :

```
# pollakiurie,
# dysurie,
# hématurie(initiale, terminale ou totale +++),
# miction douloureuse (brûlures, impériosités +++),
# Rétention complète +++,
# incontinence (par pseudo-miction par regorgement),
# complications dues à la stase vésicale (cystite, épididymite),
# hémospermie,
# douleur coïtale.
```

• 3. Révélé par des signes d'extension sur le haut appareil:

Le cancer peut retentir sur les uretères par envahissement direct du trigone, par sténose extrinsèque, par carcinose rétro péritonéale ou par distension due à une rétention vésicale incomplète:

- a) Signe d'insuffisance rénale clinique ou biologique.
- b) Anurie +++: Elle pose le problème du drainage des urines en urgence (sondes JJ ou plus souvent sondes de néphrostomie percutanée en raison de l'engainement tumoral des bas uretères) et de la mise en route rapide d'une hormonothérapie après diagnostic histologique.
- c) Colique néphrétique, lombalgie par distension rénale : Rare, car la sténose est progressive.
- d) Distension asymétrique du haut appareil à l'UIV +++.

• 4. Révélé par des métastases:

Métastases osseuses provoquant:

- Douleurs.
- Fracture pathologique.
- Compression médullaire : paraplégie, rétention d'urine indolore due à l'atteinte nerveuse, sciatalgie.
- Foyer ostéocondensant (vertèbre ivoire) ou, plus rarement, lytique, sur des radiographies systématiques.
- **❖Œdème d'un ou des deux membres inférieurs**
- Douleurs périnéales, sacrées ou rectales
- Phlébite en apparence inexpliquée
- * Découverte de métastases hépatiques ou pulmonaires
- * Adénopathies inguinales ou sus-claviculaires gauches à un stade tardif
- Altération de l'état général
- * Découverte de phosphatases acides élevées.

Diagnostic de certitude

La biopsie prostatique avec etude histopathologique.

 Le schéma standard recommandé pour les biopsies systématiques par voie transrectale correspond à 12 prélèvements.

• Pour chaque lobe, les prélèvements visent à échantillonner les zones médiale et latérale, de la base à l'apex.

Par voie transpérinéale,

Left	Paramedian Apex	Left Paramedian Base	Right Paramedian Apex	Right Paramedian Base
Lef	t Posterior Apex	Left Posterior Base	Right Posterior Apex	Right Posterior Base
	Left Lateral	Left Anterior	Right Anterior	Right Lateral Ac

Para clinique

Extension locoregionale:

L'échographie:

- peu sensible et peu spécifique pour la détection du cancer de la prostate.
- Elle n'a aucune place pour la détection et le bilan d'extension.
- Elle est utilisée pour l'évaluation du volume prostatique, l'évaluation du résidu post-mictionnel et pour le guidage des biopsies

L'IRM prostatique

- L'IRM permet d'augmenter l'identification des cancers de la prostate significatifs et de guider les biopsies prostatiques.
- Son indication est posée par le spécialiste après une évaluation individuelle du risque de cancer de prostate et avant toute première série de biopsie prostatique.
- L'IRM localise la lésion sous la forme d'une zone plus ou moins nodulaire. Elle précise:

L'extension extra capsulaire.

L'extension aux vésicules séminales,

L'atteinte ganglionnaire,

L'extension aux organes de voisinage.

Le PSA total

est corrélé au risque métastatique, notamment au-delà de 20 ng/ml.

Scintigraphie osseuse:

- Elle est l'examen de référence pour le diagnostic des métastases osseuses. Elle est indiquée chez les patients à haut risque de D'Amico et à risque intermédiaire en cas de grade 3 majoritaire.
- Elle n'est pas indiquée chez les patients à faible risque. Elle est recommandée chez les patients symptomatiques, quel que soit le taux de PSA.

Tomodensitométrie

• En cas de maladie localement avancée ou de métastases ganglionnaires ou osseuses, le scanner thoraco- abdomino-pelvien reste utile pour détecter des métastases viscérales ou pour definir des lesions (scintigraphie) suspectes.

TEP/TDM aux ligands radio marqués du PSMA

La sensibilité et spécificité de la TEP/TDM au PSMA-11 dans la détection des lésions osseuses varie de 92% et 99% respectivement a 94-100%.

il n'existe actuellement pas de données pertinentes sur les performances de la détection des lésions métastatiques extraosseuses.

Classification

т

Tumeur primitive

T0: tumeur primitive non retrouvée

T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie

- T1a: tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score ISUP 1 ou absence de grade 4 ou 5.
- T1b: tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score ISUP ≥ 2 ou présence de grade 4 ou 5

T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA.

T2 : tumeur limitée à la prostate

- T2a: tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
- T2b: tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes
- T2c: tumeur atteignant les deux lobes.

T3: extension au-delà de la prostate

• T3a : extension extra-prostatique uni- ou bilatérale

T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale

T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)

NX : ganglions régionaux non évalués N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale N1 : atteinte ganglionnaire régionale N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel) Mx : métastases à distance non évaluées M0 : absence de métastase à distance M1 : métastases à distance M1 : atteinte des ganglions non régionaux M1 : atteinte des ganglions non régionaux		
N1 : atteinte ganglionnaire régionale N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel) Mx : métastases à distance non évaluées M0 : absence de métastase à distance M	N	
M0 : absence de métastase à distance M	Ganglions régionaux	
M1c: autres sites avec ou sans atteinte osseuse		M0 : absence de métastase à distance M1 : métastases à distance • M1a : atteinte des ganglions non régionaux

Tableau 13. Classification pTNM 2016 (AJCC 8ème édition) *

pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale

pT2 : tumeur limitée à la prostate

pT3 : tumeur dépassant les limites de la prostate :

pT3a: extension extraprostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical**

pT3b: extension uni- ou bilatérale aux vésicules séminales

pT4 : extension à d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou paroi pelvienne)

R : reliquat tumoral postopératoire ou limites d'exérèse chirurgicales

Rx : marges non évaluées

R0: marges négatives

R1: marges positives

*: pas de stade pT1

** : envahissement de faisceaux musculaires lisses épais

Facteurs pronostic

La classification de risque la plus connue et utilisée reste la classification de d'Amico (Tableau 14). Tableau 14. Classification de D'Amico.

Faible risque	PSA ≤ à 10 ng/ml, et score ISUP 1, et stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/ml, ou score 2 ou 3, ou stade clinique T2b
Risque élevé	PSA > 20 ng/ml, ou score ISUP > 3, ou stade clinique T2c

Tableau 5. Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016.

Groupe 1	Anciennement score de Gleason 6 (3+3)
Groupe 2	Score de Gleason 7 (3 majoritaire)
Groupe 3	Score de Gleason 7 (4 majoritaire)
Groupe 4	Score de Gleason 8 (4+4, 3+5, ou 5+3)
Groupe 5	Score de Gleason 9 ou 10

Traitement

Multidisciplinaire

SURVEILLANCE ACTIVE

- Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace l'éventuel moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie.
- Ses modalités imposent :
 - Un dosage du PSA total tous les 6 mois couplé au toucher rectal
 - Un bilan local par biopsies à un an puis tous les 2-3 ans.
- La surveillance active est envisagée dans deux circonstances :
 - # Découverte fortuite après résection trans uréthrale de la prostate,
- # Tumeur révélée par une élévation isolée des PSA et en l'absence de toute symptomatologie clinique.

Les critères d'initiation d'un traitement curatif incluent tout événement indicatif d'une progression :

- √ Stade clinique > T2a
- ✓ Temps de doublement du PSA < 3 ans
 </p>
- ✓ PSA supérieur à 10 ng/ml
- ✓ Plus de 2 biopsies positives
- ✓ Score de Gleason à 7 ou plus
- ✓ Longueur du tissu tumoral de plus de 3 mm sur une biopsie

Chirurgie

- La PT(prostatectomie totale) est un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé,
- L'objectif de la PT est l'ablation de la totalité de la prostate et des vésicules séminales en permettant de respecter les structures responsables de la continence et de l'érection,
- La prostatectomie totale est envisageable pour les tumeurs de risque faible, elle est indiquée pour les tumeurs de risque intermédiaire et peut être proposée pour les tumeurs à haut risque ou localement avancé avec la possibilité d'un traitement multimodal,
- La préservation nerveuse peut être effectuée chez la plupart des patients présentant un désir de conservation de leur fonction érectile en cas de cancer localisé.
- Le curage ganglionnaire du cancer de la prostate comprend l'exérèse des ganglions ilio-obturateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque.

Radiotherapie

- La RT doit utiliser une technique conformationnelle tridimensionnelle si possible en modulation d'intensité (RCMI).
- La RT guidée par l'image (IGRT) est nécessaire en cas d'augmentation de dose au-dessus de 74 Gy.
- La RCMI permet de réduire la toxicité tardive par rapport à la RT conventionnelle à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter significativement la toxicité.
- La curietherapie est une radiothérapie de contacte qui peut être utilisée seule ou après RTE dans le cadre de l'escalade de dose.

Hormonotherapie

- La castration:
- ✓ abandonee.
- ✓ La pulpectomie, qui consiste en l'ablation du parenchyme testiculaire avec conservation de la coque testiculaire, donnant une impression de conservation des organes.
- ✓ Les agonistes de la LH-RH :

```
buséréline (Bigonist™, Suprefact ®™),
goséréline (Zoladex™),
leuproréline(Enantone™, Lucrin™),
triptoréline (Decapeptyl™).
```

• ne pas commencer les traitements par agonistes de la LH RH sans avoir au préalable institué un traitement par anti androgènes .

- Les anti androgènes :
- Sont des médicaments agissant au niveau du récepteur des androgènes, et sont utilisés pour le traitement du cancer de la prostate métastatique.
- On distingue deux catégories de produits.
- # Les médicaments progestatifs Androcur TM
- # Les antiandrogènes non-stéroïdiens Casodex(pas de diminution du taux de testostérone : pas de bouffées de chaleur, pas ou peu de diminution de la libido et une atteinte variable de la puissance sexuelle).

Pour les CaP de risque élevé, 02 mois d'HT en néoadjuvant, en concomitant de la RTE puis jusqu'à 02 ou 03 ans après est recommandée.

L'Aberaterone est une molecule utilisee initialement dans le cadre d'une hormonotherapie de deuxieme ligne prend actuellement de plus en plus de place dans la prescription en premiere ligne.

Chimiotherapie

- Malgré un traitement hormonal bien suivi, le cancer de la prostate évolue presque toujours vers la résistance a la castration.
- Dans cette situation, la chimiothérapie à base de **taxanes** a prouvé son intérêt en matière de survie.

Indications therapeutiques

- Cancer de la prostate localisé à faible risque
- Options curatives immediates:

prostatectomie totale, radiothérapie externe, curiethérapie.

• Surveillance active: surveiller étroitement des cancers à faible risque d'évolution au cours de la vie du patient.

Cancer de la prostate à risque intermédiaire

• Les traitements de référence sont la prostatectomie totale et la radiothérapie externe de conformation de la loge prostatique.

• Une hormonothérapie courte (6 mois) par analogue de LHRH peut être associée à la radiothérapie externe.

• En cas de prostatectomie totale, le curage ganglionnaire est recommandé.

• Le patient est informé de la possibilité d'un traitement complémentaire adjuvant (radiothérapie et/ou hormonothérapie) en fonction des résultats de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Cancer de la prostate localisé à haut risque

- L'association d'une hormonothérapie et d'une radiothérapie de conformation de la loge prostatique avec ou sans modulation d'intensité est le traitement de référence.
- L'irradiation des aires ganglionnaires est habituellement pratiquée.
- La durée recommandée de l'hormonothérapie est de 3 ans.
- Pour un groupe restreint de patients (hommes jeunes, signes fonctionnels urinaires, à faible risque d'extension métastatique), une prostatectomie totale étendue sans préservation des bandelettes érectiles est une option.
- Il n'y a pas de bénéfice à effectuer un traitement hormonal avant une prostatectomie totale.
- Le patient est informé de la possibilité d'un traitement complémentaire adjuvant (radiothérapie et/ou hormonothérapie) en fonction des résultats de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

La surveillance

- ♣ Surveillance si décision de traitement différé (abstention-surveillance ; surveillance active)
- Si abstention-surveillance pour traitement palliatif différé
 - La surveillance est clinique.
 - Le dosage du PSA total sera réalisé selon la symptomatologie du patient.
- Si surveillance active pour traitement curatif différé
 - Dosage du PSA sérique total tous les 6 mois, couplé au toucher rectal.
 - Bilan local par biopsies à un an puis tous les 2-3 ans
 - Recherche d'un évènement significatif d'une progression pour proposer un traitement curatif :

♣ Surveillance après un traitement à visée curative

Par traitement à visée curative, on inclut : la prostatectomie ou radiothérapie (externe ou par curiethérapie).

La première consultation après une prostatectomie doit être faite entre 6 semaines et 3 mois après l'intervention. Un dosage du PSA sérique total et un toucher rectal sont réalisés.

Une consultation annuelle est ensuite recommandée.

Les echecs therapeutiques

Rechute biochimique

En cas de prostatectomie, un seuil de PSA > à 0,2 ng/ml est actuellement retenu pour définir l'échec biologique, éventuellement confirmé par un ou deux dosages successifs du PSA à 3 mois.

Après radiothérapie (externe ou curiethérapie):

Le PSA est habituellement dosé à 3 mois puis tous les 6 mois.

On définit la rechute par une élévation du PSA nadir + 2 ng/ml (PSA nadir : valeur du PSA la plus basse après traitement).

Un effet rebond peut être observé, l'obtention du nadir peut être très tardive (> 36 mois).

En cas d'hormonothérapie associée, la cinétique du PSA est modifiée et ces critères ne sont plus applicables.

Conclusion

- Cancer facile a diagnostiquer
- Plusieurs armes therapeutiques
 - Globalement debon pronostic