

Dépistage individuel ou dépistage de masse du cancer de la prostate

Mass population or individual screening of prostate cancer

M Soulié

Responsable du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
Service d'urologie, CHU de Toulouse, 1, avenue du Professeur Jean Pouilhès, TSA 532, 31059 Toulouse cedex 9

Mots clés

- ◆ Cancer de la prostate
- ◆ Dépistage individuel
- ◆ Dépistage de masse
- ◆ PSA
- ◆ Dépistage ciblé

Résumé

Les deux grandes études qui ont analysé l'impact du dépistage du cancer de la prostate sur la mortalité spécifique ont abouti à des résultats contradictoires. L'étude américaine PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening*) a randomisé 76 693 hommes âgés de 55 à 74 ans, entre un groupe soumis à un dépistage (PSA annuel pendant 6 ans et toucher rectal annuel pendant 4 ans) et un groupe témoin. Avec 7 ans de suivi, il n'a pas été observé de différence significative en termes de mortalité spécifique entre les deux bras. L'étude européenne ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) a randomisé 182 160 hommes âgés de 55 à 74 ans, entre un groupe soumis à un dépistage (dosage du PSA en moyenne tous les 4 ans) et un groupe témoin. Cette étude a montré, pour les hommes âgés de 55 à 69 ans, une réduction significative (20 %) du taux de décès spécifique dans le groupe dépistage. La discordance observée entre ces deux études entretient la controverse concernant le dépistage généralisé du cancer de la prostate.

Alors que le dépistage organisé dit « de masse » est toujours 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. Selon l'ERSPC, le bénéfice en termes de survie spécifique est démontré chez les hommes de 55 à 69 ans, avec un dosage de PSA tous les 4 ans, au prix d'un risque de sur-traitement. Le dépistage pourrait être recommandé à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de 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. La Haute Autorité de Santé, l'INCa et l'AFU ont été saisis pour élaborer des recommandations, dans le cadre du plan cancer 2009-2013.

L'utilisation plus précoce du PSA pourrait modifier la fréquence des tests de détection. En effet, la valeur initiale du PSA total dosé avant l'âge de 50 ans est prédictive du risque ultérieur de développer un cancer de la prostate. Pour un PSA initial $\leq 0,5$ ng/ml, ce risque est inférieur à 7,5 % durant les 25 années à venir. Ce risque est multiplié par 2,5 avec un PSA initial compris entre 0,5 et 1 ng/ml, et par 19 pour un PSA initial compris entre 2 et 3 ng/ml. D'autre part, une étude récente a montré qu'avec un PSA initial $< 1,5$ ng/ml (dosé avant 50 ans), le risque de développer un cancer de la prostate durant les 9 années suivantes n'est pas accru. Pour un PSA initial $\geq 1,5$ ng/ml, le risque augmente dès les premières années de suivi.

Il est donc possible, dans les années à venir, que l'on s'oriente vers une détection plus précoce et plus ciblée du cancer de la prostate. La fréquence des tests serait fonction du résultat du premier dosage de PSA, dosé avant l'âge de 50 ans. Par exemple, les tests pourraient être espacés tous les 5 ans si le PSA initial est inférieur à 1,5 ng/ml.

Enfin, si à 60 ans, la valeur du PSA est < 1 ng/ml, le risque estimé de décéder d'un cancer de la prostate est < 2 %, ce qui pourrait conduire à arrêter tout dosage de PSA ultérieur.

Keywords

- ◆ Prostate cancer
- ◆ Individual screening
- ◆ Mass population screening
- ◆ PSA
- ◆ Target detection

Abstract

The two major studies that have analyzed the impact of screening for cancer of the prostate on the specific mortality have produced contradictory results. The American randomized study PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening*) on 76 693 men aged between 55 and 74, compared a group subjected to screening (annual PSA measurement for 6 years and annual rectal examination for 4 years) and a control group. After 7 years of follow-up, there was no significant difference observed between the two groups in terms of specific mortality.

The European randomized study concerned 182 160 men aged between 55 and 74, and compared a screened group (measurement of PSA on average every 4 years) and a control group. The results showed that for the men from 55 to 69 years old, there was a significant reduction (20%) in the specific death rate in the screened group.

Correspondance :

M Soulié - Service d'urologie, CHU de Toulouse
1, avenue du Professeur Jean Pouilhès, TSA 532, 31059 Toulouse cedex 9
E-mail : soulie.m@chu-toulouse.fr

The conflicting results from these two studies maintain the controversy concerning generalized screening for prostate cancer.

While the concept of "mass population screening" is still being evaluated, the early detection of prostate cancer can be proposed to individuals on the basis of objective information, so as not to underestimate it and let it evolve towards a possible aggressive cancer of the prostate.

The early detection prostate cancer consists of a rectal examination and a total PSA measurement with the frequency yet to be specified. According to the ERSPC, the benefit in terms of specific survival is demonstrated in men aged from 55 to 69, with a PSA test every 4 years, although there is also a risk of overtreatment.

Screening could be recommended from the age of 45 for individuals having a high risk of prostate cancer: Afro-West Indian origin or a family history (at least two collateral cases or onset before age 55). The screening is not recommended for men whose life expectancy is considered to be less than 10 years because of advanced age or severe co-morbidities. The issue has been referred to the major health authorities, the INCA and the AFU, for them to elaborate recommendations within the framework of the cancer plan 2009-2013.

Earlier use of the PSA test could modify the frequency of the detection test. Indeed, the initial value of the total PSA, measured before the age of 50, is predictive of the later risk of developing a prostate cancer. For an initial PSA ≤ 0.5 ng/ml, this risk is lower than 7.5% during the following 25 years. This risk is multiplied by 2.5 when the initial PSA level is between 0.5 and 1 ng/ml, and by 19 for an initial PSA value between 2 and 3 ng/ml.

On the other hand, a recent study showed that with an initial PSA lower than 1.5 ng/ml (measured before the age of 50), the risk of developing a prostate cancer during the next 9 years is not increased. For an initial PSA ≥ 1.5 ng/ml, the risk increases during the first years of follow-up.

It is therefore possible, in the years to come, that we will move towards earlier and more targeted detection for prostate cancer. The frequency of the tests would be as a function of the result of the first determination of PSA, measured before the age of 50. For example, the tests could be spaced out every 5 years if the initial PSA was lower than 1.5 ng/ml.

Finally, if at the age of 60, the value of the PSA is < 1 ng/ml, the estimated risk to die from a prostate cancer is $< 2\%$, what could lead to stop any later dosage of PSA.

Principes généraux du dépistage

L'objectif du dépistage du cancer de la prostate (CaP) est d'identifier précocement les patients atteints d'un CaP susceptible d'évoluer, afin de leur proposer un traitement curateur. Le résultat attendu est une diminution de la mortalité liée au CaP (mortalité spécifique).

Pour justifier un dépistage de masse, les critères suivants doivent être validés : il doit s'agir d'un problème de santé publique ; l'histoire naturelle du cancer doit être connue ; le test de dépistage doit être performant et acceptable pour la population ; le traitement doit être efficace et avec peu d'effets indésirables, et le dépistage induire une réduction de la mortalité ; le coût économique doit être acceptable.

Epidémiologie du cancer de la prostate en France

Premier cancer de l'homme avec plus de 71 000 nouveaux cas et 8 600 décès par an en 2010 (troisième après les cancers du poumon et du colon), le cancer de la prostate constitue un réel problème de santé publique en France, comme dans la plupart des pays occidentaux.

L'augmentation de l'incidence a été estimée à $+8\%$ par an avec une stabilisation depuis 2 ans. Parallèlement, la diminution de la mortalité liée au cancer de la prostate est actuellement de 7% par an (données Institut de Veille Sanitaire 2011). Cette baisse de mortalité est multifactorielle et contemporaine de la réalisation d'un test de dépistage individuel réalisé par le dosage du PSA, qui a concerné 7 hommes sur 10 en 2008 (1). Depuis 2003, l'Association Française d'Urologie (AFU) recommandait un dépistage individuel du cancer de la prostate.

Aujourd'hui, faisant suite à la publication de l'étude européenne ERSPC (2), l'AFU (Association Française d'Urologie) recommande un dépistage annuel par toucher rectal et dosage du PSA, aux hommes à partir de 55 ans et jusqu'à l'âge de 69 ans. Le dépistage commence à partir de 45 ans dans les groupes à risque (antécédent familial de cancer de la prostate et/ou origine afro-antillaise). Le récent rapport de l'OPEPS (Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques Sanitaires - Sénat) a montré une adhésion au dépistage par prescription du PSA de 90% des médecins généralistes français (1).

Si l'intérêt du dosage du PSA dans le diagnostic précoce n'est

plus à démontrer, la preuve de son utilité pour réduire la mortalité dans le cadre d'un dépistage systématique et organisé (dépistage de masse) n'a pas été formellement démontrée jusqu'à très récemment, et aucun pays dans le monde n'a mis en place de programme de dépistage organisé.

Les résultats des deux grandes études posant la question de l'effet du dépistage sur la réduction de la mortalité par cancer de la prostate ont été publiés en 2009 dans le *New England Journal of Medicine* avec des résultats contradictoires.

- L'étude européenne ERSPC (*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) initiée au début des années 1990 comporte l'effectif le plus large (2). Elle a inclus 162 243 hommes de 55 à 69 ans, randomisés entre dépistage par dosage du PSA (en moyenne tous les 4 ans) et contrôle. Les résultats montrent un bénéfice en survie spécifique de $+20\%$ avec 9 ans de suivi (HR = 0,80 ; IC à 90% : 0,65-0,98 ; $p = 0,04$). Le gain en survie spécifique est en fait de $+27\%$ après décontamination du groupe contrôle (exclusion des patients qui avaient eu un dosage du PSA avant le début de l'étude) (3).
- Au total, 62 décès dans le groupe dépisté ont été rapportés vs 82 dans le groupe contrôle. Le taux de décès commence à diverger après 7 à 8 ans, et cette différence s'accroît ensuite. Il a été détecté 5 990 cancers de la prostate dans le groupe dépisté vs 4 307 dans le groupe contrôle. La différence absolue de risque de décès était de 0,71 pour 1 000 hommes, ce qui signifie en d'autres termes qu'il faut dépister 1 410 hommes et diagnostiquer 48 cancers supplémentaires pour éviter un décès par cancer de la prostate.
- Ces données qui peuvent paraître faibles de premier abord sont comparables à la rentabilité des mammographies et de l'Hémocult dans le dépistage des cancers du sein et du colon.
- Il faut relever plus de tumeur de score de Gleason < 6 ($72,2\%$ vs $54,8\%$) et une réduction significative de 41% des scintigraphies osseuses positives ($p < 0,001$) dans le groupe dépisté.
- La principale critique faite à cette l'ERSPC est son hétérogénéité liée à des pratiques différentes dans les pays participants (Belgique, Espagne, Finlande, Pays-Bas, Suède, Suisse), (les données françaises trop précoces n'ont pas été prises en compte). La plupart des centres ont utilisé un seuil de 3 ng/ml. Malgré ces variations de procédures, les résultats de chaque centre étaient compatibles avec les données finales de l'étude.
- L'étude américaine PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and*

Ovarian Cancer Screening) a randomisé 76 693 hommes entre un dépistage annuel (PSA annuel pendant 6 ans et toucher rectal annuel pendant 4 ans) (4). Le seuil de PSA choisi était de 4 ng/ml. La médiane de suivi a été de 11,5 ans. Il faut noter d'emblée que cette étude a été fortement « contaminée » par la pratique irrégulière d'exams (de 40 % la première année à 52 % la sixième pour le PSA, de 41 % à 46 % pour le TR). Dans le bras témoin avant inclusion, plus de 34 % des patients avaient déjà fait un dosage de PSA auparavant, 32 % un toucher rectal, près de 10 % des dosages de PSA répétés dans les années précédentes et 4,3 % avaient eu des biopsies prostatiques...

- Ceci explique sans doute l'absence de différence significative constatée en termes de mortalité spécifique entre les deux bras (2/10 000 décès dans le bras témoin versus 1,7/10 000 dans le bras dépisté). Actuellement, un américain sur deux de plus de 55 ans fait doser le PSA. Pour corroborer cette hypothèse, il faut relever qu'il n'y avait aucune différence de stade au diagnostic entre les deux groupes et que l'augmentation d'incidence de cancer de la prostate était faible dans le bras dépisté (116/10 000 vs 95/10 000, RR = 1,2).

Discussion

Les résultats de l'étude européenne constituent une étape importante parce qu'ils font clairement la preuve du bénéfice potentiel du dépistage sur la mortalité spécifique (+27 % après « décontamination » des premiers résultats).

Ils fournissent également une explication rationnelle à la réduction d'environ 2 % par an de la mortalité par cancer de la prostate constatée aux États-Unis ces dernières années (progrès similaire à celui observé dans les cancers du sein). Cette constatation est liée à l'amélioration des moyens diagnostiques et aux progrès de la prise en charge thérapeutique. Ils s'inscrivent enfin dans la logique de l'intérêt d'un traitement précoce de ce cancer, dans le même sens que la dernière mise à jour de l'étude suédoise comparant prostatectomie totale vs surveillance qui a montré un bénéfice significatif en survie à 12 ans, surtout pour le groupe de patients âgés de moins de 65 ans (5).

Le « surdiagnostic » et le « surtraitement » représentent pour les « sceptiques » les réserves les plus importantes à prendre en compte. Le terme de « surdiagnostic » (défini comme le diagnostic d'un cancer qui ne se serait jamais révélé du vivant de la personne) apparaît inapproprié, car il s'agit de « vrais cancers » même si leur lenteur d'évolution laisse certains d'entre eux cliniquement latents tout le long de la vie. Le problème de fond sur le plan médical n'apparaît, en réalité, pas lié au diagnostic à faire ou ne pas faire, mais à la mesure du potentiel évolutif de la tumeur basée sur des bases biologiques scientifiquement validées.

Comment imaginer, dans l'avenir, de s'affranchir des prélèvements histologiques et des progrès de la biologie moderne pour prendre une décision ?

Comment refuser de faire reculer la mortalité de ce cancer (troisième cause de décès par cancer de l'homme) en écartant la possibilité d'un diagnostic précoce curatif ?

Le véritable challenge de ces prochaines années sera en fait de savoir qui et comment traiter, en tenant compte de l'âge, de l'espérance de vie et de l'évolutivité tumorale. Il faudra savoir informer et éduquer les médecins et les patients justifiant une simple surveillance active.

Le coût financier qu'engendrerait un dépistage de masse représente l'un des principaux freins à sa mise en place. Les études économiques sont difficiles à réaliser, car de nombreux facteurs sont à prendre en compte. En effet, le coût du dépistage inclut non seulement le coût des consultations et des tests de dépistage (PSA, biopsies), mais aussi celui des exams (bilan d'extension) et des traitements qui en décou-

lent. La question importante est donc celle de la morbidité et du coût des traitements curatifs. Ils doivent être mis en balance avec ceux des hormonothérapies prolongées et des phases avancées de maladie. Cependant, il est licite de garder le bon sens : vivre avec ou sans un cancer métastatique n'est pas la même chose en termes de qualité de vie même si la quantité de vie est identique...

La prochaine étape avec les données futures de qualité de vie et d'analyses médico-économiques de l'étude européenne est donc attendue avec impatience...

Aujourd'hui, si une page est tournée sur le plan médical concernant l'utilité et l'intérêt du dépistage du cancer de la prostate, les problèmes financiers et les implications pour la collectivité représentent un vrai débat qui est analysé dans le rapport de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS).

Perspectives

L'utilisation plus précoce du PSA pourrait modifier la fréquence des tests de détection. En effet, la valeur initiale du PSA total dosé avant l'âge de 50 ans est prédictive du risque ultérieur de développer un cancer de la prostate (6). Pour un PSA initial $\leq 0,5$ ng/ml, ce risque est inférieur à 7,5 % durant les 25 années à venir. Ce risque est multiplié par 2,5 avec un PSA initial compris entre 0,5 et 1 ng/ml, et par 19 pour un PSA initial compris entre 2 et 3 ng/ml (7). D'autre part, une étude récente a montré qu'avec un PSA initial $< 1,5$ ng/ml (dosé avant 50 ans), le risque de développer un cancer de la prostate durant les 9 années suivantes n'est pas accru. Pour un PSA initial $\geq 1,5$ ng/ml, le risque augmente dès les premières années de suivi (8).

Il est donc possible, dans les années à venir, que l'on s'oriente vers une détection plus précoce et plus ciblée du cancer de la prostate. La fréquence des tests serait fonction du résultat du premier dosage de PSA, dosé avant l'âge de 50 ans. Par exemple, les tests pourraient être espacés tous les 5 ans si le PSA initial est inférieur à 1,5 ng/ml.

Enfin, si à 60 ans, la valeur du PSA est < 1 ng/ml, le risque estimé de décéder d'un cancer de la prostate est < 2 %, ce qui pourrait conduire à arrêter tout dosage de PSA ultérieur (9).

Conclusion

L'étude ERSPC, aujourd'hui l'étude de référence sur l'impact du dépistage du CaP, montre que le dépistage est associé à une réduction de plus de 20 % de la mortalité spécifique dès 9 ans de suivi. Il est logique de penser que ce bénéfice sera encore important après un suivi plus long. Ces résultats apportent des éléments essentiels dans le débat actuel sur le dépistage du CaP. L'impact du dépistage sur la qualité de vie et son coût économique restent à clarifier. Une prochaine étape importante pour la communauté médicale est l'élaboration de nouvelles recommandations pour le dépistage du cancer de la prostate par la HAS, l'INCa et l'AFU.

Références

1. Debré B. Rapport sur le dépistage du cancer de la prostate. OPEPS 6 avril 2009.
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1320-8.
3. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific-antigen-screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2009 ; 56 : 584-91.

4. Andriole GL, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, et al. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1310-9.
5. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 1144-54.
6. Peyromaure M, Beuzeboc P, Salomon L, Richaud P, Coloby P, Malavaud B, et al. Dépistage du cancer de la prostate. Propositions du CCAFU. *Prog Urol* 2010 ; 20 : 17-23.
7. Lilja H, Ulmert D, Bjork T, Becker C, Serio Am, Nilsson Ja, 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.
8. Tang P, Sun L, Uhlman MA, Robertson CN, Polascik TJ, Albala DM, et al. Initial prostate specific antigen 1.5 ng/ml or greater in men 50 years old or younger predicts higher prostate cancer risk. *J Urol* 2010 ; 183 : 946-50.
9. Vickers AJ, Cronin AM, Björk T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010 ; 341 : c4521