

Article Original

Cancers de la prostate non métastatiques : aspects épidémiologiques, thérapeutiques et particularités évolutives

Non-metastatic prostate cancers: epidemiological aspects, therapeutic results and evolutive particularities

C. Mous^{1*}, B. Menouar^{1, 2}

¹ Radiothérapie CLCC Tlemcen

² Faculté de médecine Tlemcen

Résumé

Introduction et objectif : Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. La radiothérapie et l'hormonothérapie occupent une place essentielle dans l'arsenal thérapeutique des cancers de la prostate. Notre objectif était d'estimer la réponse thérapeutique de l'association de la radiothérapie et l'hormonothérapie dans le traitement de cancer de la prostate non métastatique. **Matériels et méthodes :** C'est une cohorte rétrospective menée à partir des dossiers des 18 patients atteints d'un adénocarcinome de la prostate non métastatique et qui ont été traités au service de radiothérapie CLCC Tlemcen entre septembre 2017 à décembre 2018. **Résultats :** Age médian était 71.5 ans (59-81). Il était symptomatique chez 71.4% des cas. Le taux de PSA médian initial était de 22ng /ml (4-100). Les tumeurs ont été classées en T2B dans 33.3%, T2C dans 11.1%, T3 dans 55.6% des cas. L'envahissement ganglionnaires pelviens N1 représentent 22.2% des cas. Les cancers étaient de stades haut risque dans 83.3% des cas et intermédiaire dans 16.7% des cas selon la classification d'AMICO. Une hormonothérapie était associée à la radiothérapie chez 100% des cas suivie d'une radiothérapie locorégionale. Avec un suivi médian de 8 mois (53-6), une évaluation était faite par un bilan biologique, le taux médian de PSA était de 0.40ng/ml (0.02 -9.7). **Conclusion :** Le taux de PSA reste la pierre angulaire du test biologique des marqueurs tumoraux pour le diagnostic et pour l'évaluation post thérapeutique dans le cancer de la prostate.

Motsclés : Cancer de prostate, PSA, radiothérapie, hormonothérapie.

Abstract

Introduction and purpose: Prostate cancer is the most common cancer in men. Radiation therapy and androgen deprivation therapy occupy an essential place in the therapeutic arsenal of prostate cancer. Our objective was to estimate the therapeutic response of combination radiotherapy and androgen deprivation therapy in the treatment of non-metastatic prostate cancer. **Materials and methods:** This is a retrospective cohort of 18 patients with non-metastatic prostate adenocarcinoma who were treated in the CLCC Tlemcen radiotherapy department between September 2017 and December 2018. **Results:** Median age was 71.5 years (59-81). It was symptomatic in 71.4% of cases. The initial median PSA level was 22ng / ml (4-100). Tumors were classified in T2B in 33.3%, T2C in 11.1%, T3 in 55.6% of cases. Pelvic lymph node invasion N1 represent 22.2% of cases. The cancers were of high-risk stage in 83.3% of the cases and intermediate in 16.7% of the cases according to the AMICO classification. androgen deprivation therapy was associated with radiotherapy in 100% of cases followed by locoregional radiotherapy. With a median follow-up of 8 months (53-6), an evaluation made by a biological assessment, the median PSA level was 0.40ng / ml (0.02 -9.7). **Conclusion:** The PSA level remains the cornerstone of the biological test of tumor markers for the diagnosis and for the post-therapeutic evaluation in prostate cancer.

Keywords : Prostate cancer, PSA, radiotherapy, androgen deprivation therapy

Corresponding author: Tel.: 0795618177
E-mail Address: rosa_radia@yahoo.fr (A. Mous)

Article received on:
Article accepted on:



1. Introduction et objectif

Le cancer de la prostate est avant tout un enjeu de santé publique et demeure une préoccupation majeure des cliniciens et des fondamentalistes impliqués dans la lutte contre le cancer [1]. L'incidence du cancer de la prostate est en augmentation dans le monde depuis la découverte de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) comme marqueur de cette tumeur. Ainsi dans les pays en voie de développement notamment en Afrique [2].

C'est le premier cancer chez l'homme de plus de 50 ans et la 3ème cause de mortalité par cancer après le cancer bronchique et le cancer colorectal [3] dans le monde. En Algérie, les registres du cancer le placent au 4ème rang. C'est un adénocarcinome sensible, dans plus de 80 % des cas, à la castration chimique, en raison de son hormono-dépendance [4]. Alors que, la radiothérapie occupe une place majeure dans l'arsenal thérapeutique des cancers prostatiques depuis les années 1960. En effet, elle peut être proposée dans un but curatif aux patients atteints d'un cancer prostatique localisé. Près d'un tiers des cancers traités par l'irradiation exclusive récidiverait dans les cinq ans [5]. L'intérêt de cette association (radiothérapie + hormonothérapie) a été suggérée par les études précliniques, puis démontré dans plusieurs essais randomisés et cela il y a plus de 20 ans [6]. Notre objectif était d'estimer la réponse thérapeutique de l'association de la radiothérapie et l'hormonothérapie dans le traitement de cancer de la prostate non métastatique.

2. Patients et méthodes

Sur 40 patients atteints d'un cancer de la prostate pris en charge au service de radiothérapie CLCC Tlemcen de septembre 2017 à décembre 2018, une étude cohorte rétrospective qui se proposait, à travers 18 patients (45%) atteints d'un adénocarcinome de la prostate non métastatique ont été traités.

La maladie a été découverte par l'élévation de la valeur du PSA sérique total, Le diagnostic positif a été confirmé par l'étude anatomo-pathologique

de la biopsie prostatique. Le bilan d'extension locorégionale a comporté une IRM pelvienne et le bilan d'extension à distance a consisté en un scanner thoraco-abdominal, une scintigraphie osseuse et des bilans biologiques (numération et formule sanguine, urée et créatinine, glycémie, lipides plasmatiques, etc.). La classification TNM American Joint Committee on Cancer (8th, 2017) a été utilisée ainsi que la classification D'AMICO qui permet une stadification en trois groupes : cancer de la prostate à haut risque (PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason \geq 8 ou stade clinique T2c), cancer de la prostate à risque intermédiaire (PSA compris entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade T2b) et cancer de la prostate à bas risque (PSA < 10 ng/mL et score de Gleason \leq 6 et stade clinique T1c ou T2a).

Une hormonothérapie a été indiquée chez tous les patients suivis d'une radiothérapie locorégionale. La radiothérapie a été délivrée par les photons X avec une énergie de 18 MV d'accélérateur linéaire. Le volume cible anatomoclinique tumoral (CTVT) a inclut la prostate et le plus souvent les vésicules séminales (en totalité ou en partie). Le volume cible anatomoclinique ganglionnaire (CTVG) a inclut les aires ganglionnaires primitifs, iliaques internes, iliaques externes et les prés sacrés. La dose délivrée dans deux volumes prévisionnels (PTV), PTV1 qui a inclut la prostate, les aires ganglionnaires pelviennes et les vésicules séminales, était de 50 Gy et un PTV2 qui a inclut la prostate, était de 60 à 74Gy en étalement et fractionnement classiques à raison de 2 Gy par séance, cinq séances de par semaine par la technique conformationnelle 3D mono-iso centrique.

La classification Common toxicity criteria for adverse events version 4 (CTCAEV4) validée par le RTOG a été utilisée pour évaluer la toxicité aiguë. Le Critère de jugement était de définir la réponse thérapeutique qui a été mesurée par le taux PSA total. Les patients ont été revus à la consultation un mois après la fin de la procédure thérapeutique puis tous les trois mois.

3. Résultats

Age médian était 71.5 ans (59-81), La notion de cancer de la prostate familial a été retrouvée chez deux cas. Il était symptomatique chez 71.4% de cas et fortuite lors d'un bilan de santé chez 28.6% des cas. Le taux de PSA médian initial était de 22 ng/ml (4-100). Les tumeurs ont été classées selon la classification TNM staging system for prostate cancer (8th, 2017) en T2B dans 33.3%, T2C dans 11.1%, T3 dans 55.6% des cas. Les adénopathies pelviennes classées N0 N1 représentent 77.8% et 22.2% des cas respectivement. Les cancers étaient de stades haut risque dans 83.3% des cas et intermédiaire dans 16.7% des cas selon la classification d'AMICO (**Tableau 1**).

Une hormonothérapie était associée à la radiothérapie chez 100% des cas ; elle était utilisée en néoadjuvante chez 77.7% des cas suivie d'une radiothérapie locorégionale. La radiothérapie post opératoire était faite chez deux cas en association avec l'hormonothérapie. Au cours du traitement tous les patients ont présenté une cystite et une rectite (**Tableau 2**). À la fin de la procédure thérapeutique et avec suivi médian de 8 mois (53-6), une évaluation faite par un bilan biologique, le taux médian de PSA était de 0.40ng/ml (0.02 -9.7).

Tableau 1 : Les caractéristiques des patients

Caractéristiques	N (%)
Age :	
Moyenne (ans)	70 ±7 .3
Min	59
Max	81
Tumeur T	
T2b	6 (33.3)
T2c	2 (11.1)
T3	10 (55.6)
Ganglion N	
N0	14 (77.8)
N1	4 (22.2)
PSAinitial (ng/ml)	
Median	22

Min	4
Max	100
Score de Gleason	
6	4 (22. 2)
7	7 (38.9)
8	5 (27.8)
9	2 (11.1)
Groupes à risque	
D'AMICO	
Intermédiaire	15(83.3)
Haut	3 (22)

Tableau 2: Évaluation de la toxicité aiguë radio-induite (CTCAEV4)

	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3
Cystite	0%	50%	50%	0%
Rectite	0%	62%	38%	0%

4. Discussion

Le cancer de la prostate est exceptionnel avant 45 ans et rare avant 50 ans [7]. L'âge moyen au diagnostic est de 69 ans [8]. Il était de 70 ans dans notre série. Les antécédents familiaux sont retrouvés dans 20 % des patients atteints de cancer de la prostate [7]. Dans notre série, ils étaient de 0.36%.

La maladie peut être révélée par des symptômes qui témoignent généralement d'un cancer localement avancé [9], parfois le diagnostic est fortuit sur des copeaux prostatiques après une résection endoscopique d'hypertrophie bénigne de la prostate ou sur une pièce d'adénomectomie chirurgicale (moins de 10 à 20 % des cas) [10,11]. Avec l'avènement du dépistage, les découvertes fortuites juste sur l'élévation du taux de PSA sans signe clinique deviennent fréquentes [12].

La découverte était fortuite lors d'un bilan de santé chez 28.6% des cas et symptomatique chez 71.4% des cas dans notre série. Le taux de PSA

total reste la pierre angulaire du test biologique des marqueurs tumoraux, comme indiqué dans une revue exhaustive récente [13]. Un taux de PSA élevé est clairement associé à un risque accru de cancer de la prostate [14]. Le taux du PSA médian initial chez les malades était de 22 ng/ml (4-100) dans notre série.

Les cancers de la prostate avec des métastases ganglionnaires pelviennes inaugurales représentent une proportion faible de l'ensemble des cancers de Prostate pour les quels peu de données prospectives sont disponibles [15]. Dans notre série l'envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic était de 22.2%.

Le cancer de la prostate, d'évolution lente, est de bon pronostic s'il est pris en charge à un stade précoce. Les données des séries de suivi des cancers de la prostate démontrent que les cancers bien différenciés (Gleason 6) ne sont pas dangereux avant de nombreuses années d'évolution. À l'inverse, les tumeurs les plus agressives (Gleason 8, 9 et 10) peuvent entraîner des symptômes secondaires à leur diffusion métastatique même chez des patients de plus de 75 ans [16]. Les patients présentaient un Gleason 6, Gleason 7 et Gleason ≥ 8 sont respectivement de 22.2%, 38.9% et 38.9% dans notre série.

Les biopsies prostatiques ont été proposées pour estimer le volume tumoral et l'extension locale (extra capsulaire et aux vésicules séminales) dans le cas de tumeurs cliniquement localisées au toucher rectal et en l'absence de métastases aux examens d'imagerie. L'intérêt pratique est d'améliorer la prédiction du stade pathologique réel avant le traitement [9].

Le bilan d'extension permet d'évaluer le stade du cancer, le pronostic et de préciser les indications thérapeutiques. L'extension est évaluée par les données cliniques (toucher rectal), la valeur du PSA, les résultats des biopsies prostatiques et les examens d'imagerie. La tumeur est ensuite systématiquement classée à l'aide de la classification TNM [9]. Dans notre série, les tumeurs ont été classées en T2B dans 33.3%, T2C dans 11.1%, T3 dans 55.6% des cas. L'outil

actuel permettant d'évaluer l'agressivité tumorale le plus utilisé est la classification d'AMICO [17]. Les patients de cette série étaient de stades haut risque dans 83.3% des cas et intermédiaire dans 16.7% des cas.

Actuellement, la radiothérapie associée à l'hormonothérapie est le traitement standard en cas de cancer prostatique localisé de risque élevé et peut être proposée en cas de cancer de risque intermédiaire [18–19]. Ce qui a été appliquée pour les malades de notre série.

La suppression androgénique est la principale modalité d'hormonothérapie associée à l'irradiation, en néo adjuvante et concomitante pour les cancers de stade intermédiaire mais également en situation adjuvante en cas de cancer de risque élevé. Elle induit très rapidement des modifications cytologiques des tumeurs prostatiques avec en particulier une réduction du nombre de cellules tumorales par quiescence ou apoptose [20]. Un traitement hormonal néoadjuvant permet de réduire le syndrome obstructif urinaire et de faciliter la réalisation de l'irradiation. Elle réduit le volume prostatique et pourrait ainsi diminuer le volume de tissu sain irradié : la réduction maximale prostatique est obtenue entre trois et six mois de suppression androgénique [21]. Mais il faut bien dire que l'intérêt en clinique de cette administration néoadjuvante n'a pas été démontré. Une hormonothérapie courte (6mois) est proposée pour les tumeurs de risque intermédiaire [22]. Une hormonothérapie longue (2à3ans) est recommandée pour les tumeurs à haut risque [23]. Cette hormonothérapie peut être débuter 2 à 3 mois avant la radiothérapie et doit être délivrée en concomitance avec la radiothérapie. Dans notre série, elle était associée à la radiothérapie chez 100% des cas ; elle était utilisée en néoadjuvante chez 77.7% des cas entre 3 et 6 mois puis en concomitante et adjuvante, avec une durée de 6 mois pour le groupe à risque intermédiaire et 3 ans pour le groupe à risque élevé.

Une hormonothérapie courte (6mois) pourrait être associée à l'irradiation en situation de

rattrapage car elle diminue le risque de récurrence biochimique (essai du Gétug16). Deux malades de notre série ont reçu une radiothérapie post opératoire associée à une hormonothérapie de courte durée.

En effet, grâce aux développements technologiques qu'a connus la radiothérapie au cours de ces vingt dernières années (radiothérapie avec modulation d'intensité et radiothérapie guidée par l'image), plusieurs essais randomisés ont montré une relation dose-effet avec une amélioration du taux de contrôle biochimique en cas d'escalade de dose [24–25]. Dans notre série une radiothérapie conformationnelle 3D a été utilisée avec une dose délivrée comprise entre 60 et 74 Gy (sans escalade de dose).

Les rectites aiguës surviennent pendant et jusqu'à deux à quatre semaines après le traitement. Elles se manifestent par un syndrome rectal associant des faux besoins et une accélération du transit, plus rarement des douleurs, des rectorragies, des ténésmes ou des crises hémorroïdaires. La régression est le plus souvent spontanée en quatre à six semaines mais jusqu'à trois patients sur quatre souffrent d'une rectite radique aiguë [26]. Les cystites aiguës sont la pollakiurie diurne/nocturne, la dysurie, les cystalgies, les impériosités mictionnelles et les hématuries. Ils disparaissent en moyenne quatre à six semaines après la radiothérapie [27]. Dans notre série, la cystite et la rectite ont été observées chez tous les patients avec une résolution quasi complète quatre semaines après la fin du traitement.

6. Références

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001 ;37(suppl8) : S4–66.
2. Ammani A, Janane A, Chafiki J, Sossa J, El Harrech Y, Moufid K. Profil épidémiologique du cancer de la prostate dans le Service d'Urologie de l'hôpital Mohammed V de Rabat. *J Maroc Urol* 2007; 5:11–4.
3. Pathophysiology of Urinary Tract Obstruction. Ch 40, Volume 2,

Publisher: Elsevier Saunders, Editors: Wein, Kavoussi, Novic, Partin, Peters, pp.1087-1121.

4. I. Latorzeffa, b, G. Ploussard, J. Guillotreaud, F. Jonca, P. Labarthe, G. Rolling, J.-B. Beauvalh, A. Pathakb Oncocardiologie Cardiovascular risks with prostate cancer hormonal treatment: rationale for a department of oncocardiologie. *Cancer Radiother.* 2016 Jul;20(5): 405-10

5. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1–T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:915–28.

Une méta-analyse regroupant sept essais randomisés et 4387 patients a confirmé le bénéfice de l'association sur la survie sans récurrence biochimique et la survie sans récurrence clinique et la survie globale, Pour cette dernière, le bénéfice absolu était de 4,9 % à 10 ans [28]. L'Association européenne d'urologie (EAU) et le Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU) recommandent de doser l'antigène spécifique de la prostate (PSA) à trois mois, puis tous les six mois pendant cinq ans, puis annuellement pendant dix à quinze ans en l'absence de rechute biochimique. La surveillance est uniquement clinique et biologique, aucun examen complémentaire n'est nécessaire en dehors d'une récurrence biochimique ou d'un symptôme [29]. Le plus souvent, le seuil choisi pour parler de réponse du PSA est une diminution d'au moins 50 % du taux avant traitement [30, 31]. Le contrôle biochimique pour notre série a été effectué un mois après la fin du traitement puis chaque trois mois. Le taux de PSA était de 0.40 ng/ml (0.02 -9.7) après un suivi médian de 8 mois (53-6).

5. Conclusion

L'association d'hormonothérapie et de radiothérapie est actuellement le standard thérapeutique des adénocarcinomes prostatiques du groupe défavorable. En pratique, la mesure du PSA est un élément de suivi thérapeutique intéressant. Cette étude nécessite un suivi à long terme pour évaluer la toxicité tardive et déceler les éventuels événements (rechute, métastase) qui pourraient survenir.

- 7.S. Bellefqih, *, K. Hadadib, I. Mezouric, A. Maghousb,d, E.Marnoucheb,d,K. Andaloussib,M. Elmarjanyb, H. Sifat b, H. Mansourib, N. Benjaafard Combined radiation therapy and androgen deprivation in the management of prostate cancer: Where do we stand? *Cancer/Radiotherapy* Volume 20, Issue 2, April 2016, Pages 141-150.
- 8.A. Valeri, B. Malavaud, O. Desrichard, J.-N. Cornu, P. Blanchet, B. Dervaux, P. Puech, A. Villers, G. Cancel-Tassin, O. Cussenot Stratégies de diagnostic précoce et de prévention du cancer de la prostate *Bull Cancer* vol. 97 • N° 12 • décembre 2010.
- 9.Grosclaude P, Belot A, DaubisseMarliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011. *Prog Urol* 2015 ;25 :536-42.
10. G. Fournier A. Valeri P. Mangin O. Cussenot Cancer de la prostate. Diagnostic et bilan d'extension *Annales d'urologie* 38 (2004) 207-224.
11. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol* 1994;152(5Pt2): 1721-9.
12. Tombal B, De Visccher L, Cosyns JP, Lorge F, Opsomer R, Wese FX, et al. Assessing the risk of unsuspected prostate cancer in patients with benign prostatic hypertrophy: a 13-year retrospective study of the incidence and natural history of T1a-T1b prostate cancers. *BJU Int* 1999 ;84 :1015-20.
13. Francois T, Alezra E, Kikassa JC, Saint F, Raynal G. Le dépistage du cancer de la prostate vu par les médecins généralistes. *Prog Urol* 2013 ;23(16) :1407-11.
14. Lamy PJ, Allory Y, Gauchez AS, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, et al. Pronostic biomarkers used for localized prostate cancer management: asystematic review. *Eur Urol Focus* 2017 ;7(17) :30065e72.
15. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1993; 42:276e82.
16. S. Supiot, M.Doré, E.Rio, P.Cellier, N.Mesguez-Nebout, A.Goineau Role of radiotherapy in the management of node-positive prostate cancer *Cancer / Radiotherapy* 20(2016)442-444.
17. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:1335-41.
18. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001 ;58 :843-8.
19. Salomona L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: cancer de la prostate. *Prog Urol* 2013;23:S69-101.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer. Version 1. National comprehensive cancer network guidelines; 2015.
21. Pollack A, Joon DL, Wu CS, Sikes C, Hasegawa M, Terry NH, et al. Quiescence in R3327 rat prostate tumors after androgen ablation. *Cancer Res* 1997; 57:2493-500.
22. Langenhuijsen JF, van Lin EN, Hoffmann AL, Spitters-Post I, Alfred Witjes J, Kaanders JH, et al. Neoadjuvant androgen deprivation for prostate volume reduction: the optimal duration in prostate cancer radiotherapy. *Urol Oncol* 2011;29:52-7.
24. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013; 64:895-902.
25. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 103-6.
26. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:67-74.
27. Beckendorf V, Guérif S, Le Prisé E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:1056-63.
28. Kintzinger C, Demoor-Goldschmidt C, Abderrahmani R, Paris F, Supiot S. Toxicité rectale de la radiothérapie : signes cliniques,