

Dépistage du cancer de la prostate

CONTROVERSE
Les études PLCO et ERSPC

POSITION DU PROBLEME

- Le cancer de la prostate, un problème de santé publique
- Incidence : Plus de 62 200 en 2005 en France
- 2^{ème} rang des décès par cancer chez l'homme : 9200 en 2005

Incidence croissante

- Vieillessement de la population
- Amélioration des moyens diagnostiques
- Diffusion des dosages de PSA:
 - Augmentation de 6.5% par an de 1980 à 2005
 - Protéine produite par les cellules épithéliales de la glande : spécifique d'organe .
- Diminution de la mortalité entre 2000 et 2005 de 2.5 % par an.

Critères d'un dépistage organisé

- ❖ **Le dépistage s'adresse à une collectivité qui ne présente aucun signe clinique et n'exprime aucune demande .**
- ❖ **Il s'agit d'identifier les personnes qui justifient la recherche d'un diagnostic**
- ❖ **Il doit satisfaire à des exigences opérationnelles rigoureuses**
- ❖ **10 critères de l'OMS définissent le cadre et les contraintes d'un dépistage, quelque soit l'organe considéré**

Les 10 critères de l'OMS

- **Problème majeur de santé publique : Importance de la maladie par sa fréquence et sa gravité**
- **La connaissance de l'histoire naturelle de la maladie**
- **La possibilité d'un diagnostic précoce**
- **L'existence d'un traitement efficace**
- **On doit passer d'une probabilité primaire faible à une probabilité secondaire acceptable pour envisager un test diagnostic**

- **L'acceptabilité du test par la population**
- **Accessibilité des moyens adéquats pour le dépistage et le traitement**
- **Le rythme des tests (leur fréquence) doit être déterminé**
- **Des risques acceptables**
- **Le coût économique du programme doit être compensé par les avantages attendus.**

Caractères des cancers dépistés

- **La phase pré-clinique est plus longue**
- **L'évolution est plus favorable**
- **Probabilité plus élevée de dépister ce type de cancer**
- **Biais de sélection entraînant une surestimation des effets bénéfiques du dépistage**

ESSAIS RANDOMISES

publiés dans le NEJM du 18/03/2009

- Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer screening trial :
USA: PLCO
- European Randomised Study of screening Prostate Cancer :
7 Pays européens ERSPC

PLCO cancer screening trial

Essai randomisé de supériorité

- Objectif principal : Intérêt du PSA annuel et du TR sur la mortalité par CP
- Objectifs secondaires :
 - Se, Sp et VPP des tests
 - Incidence du cancer de prostate
 - Stades du cancer au diagnostic
 - Survie des cas de cancer
- Hommes de 55 à 74 ans aptes à un suivi de 10 ans
- Bras dépistage : PSA annuel pendant 6 ans et TR pendant 4ans versus bras soins habituels
- Nombre dans chaque bras : 38000 participants
- Calculé pour mettre en évidence une baisse de mortalité de 20% avec une participation de 90% et une contamination de 20%

RESULTATS

	Dépistage	Contrôle
	38 343	38 350
Mortalité CP à 7 ans	50	44
Incidence /1000/an	0.2	0.17
RR: Dépistage/Contrôle	1.13 (IC	0.75-1.70)
Mortalité autre à 10 ans	312	225
Incidence du CP à 7ans	2820	2322
Incidence/1000/an	11.6	9.5
RR : Dépistage/Contrôle	1.22 (IC	1.16-1.29)

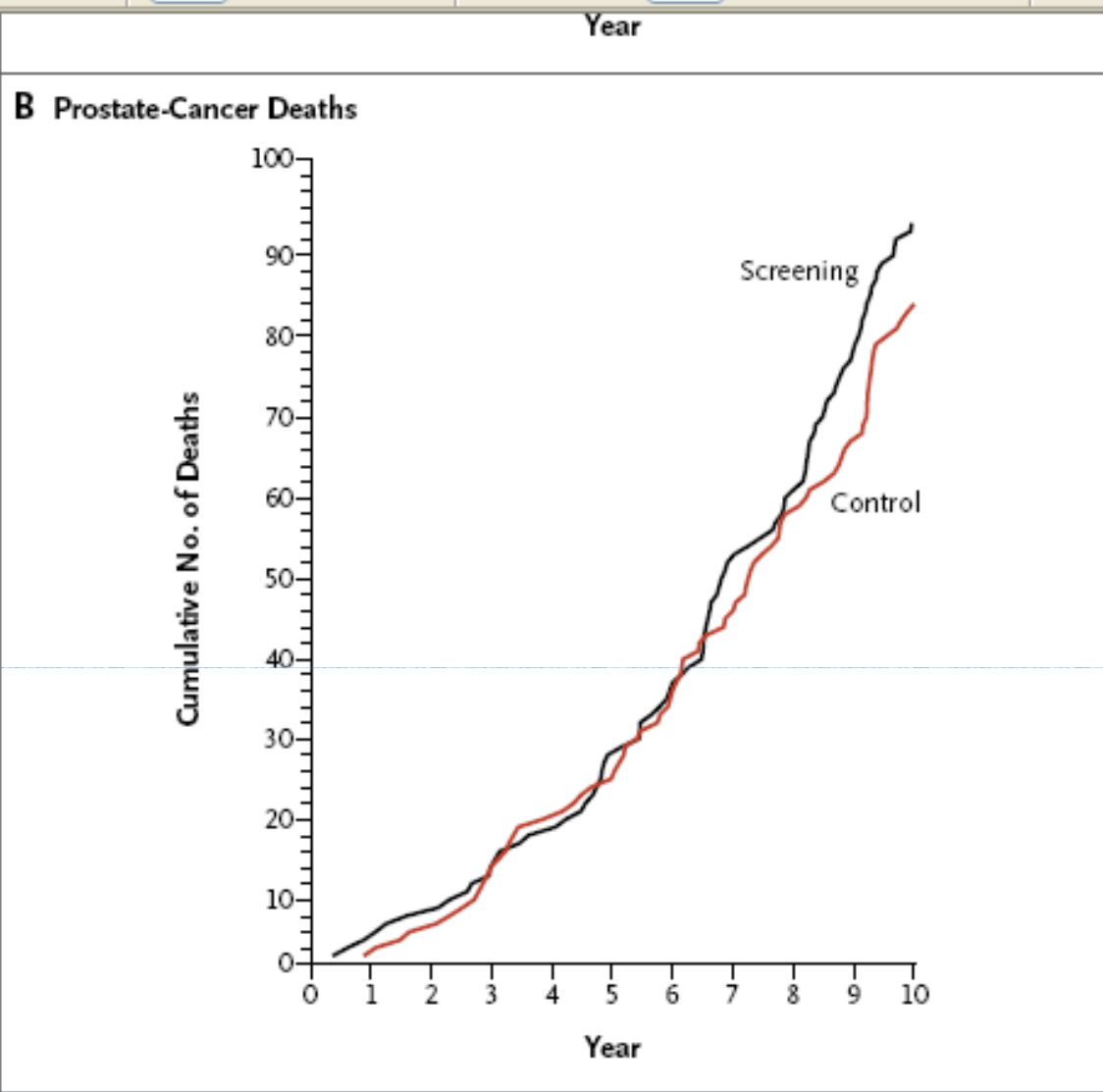


Figure 1. Number of Diagnoses of All Prostate Cancers (Panel A) and Number of Prostate-Cancer Deaths (Panel B).

Observance et contamination

- Observance de 85% dans le groupe dépistage pour PSA et TR
- Observance de de 52% pour PSA et de 46 % pour le TR dans le groupe contrôle
- Contamination importante diminuant la puissance de l'étude
- Observance de la biopsie dans le groupe dépistage de 50%

Performance des tests

-PSA > 10 avec TR + : Spécificité: 90%
-PSA entre 4 et 7 TR -: Spécificité: 31%

Résultats et leurs limites

- Baisse de puissance du fait de la contamination et de la mauvaise observance de la biopsie: dilution de l'effet du dépistage
- Pas de traitement standard
- Pas de différence de mortalité
- Pas de différence entre les 2 groupes concernant les stades de cancer au moment du diagnostic
- 68 complications pour 10000 tests
- Inconvénients de l'intervention au regard de l'absence de bénéfice

ERSPC des 7 pays essai randomisé de supériorité

- **Objectif principal : Intérêt du PSA sur la mortalité par CP**
- **Objectifs secondaires : Se, Spé, Incidence du CP, effets secondaires de la biopsie**
- **Hommes de 50 à 74 ans suivis pendant 10 ans**
- **Bras dépistage: PSA tous les 4ans avec un seuil à 3(4 pour Italie avec TR + écho et Finlande TR + PSAI /PSA T)**
- **Nombre : 72 890 dans le groupe dépistage et 89 353 dans le groupe contrôle**
- **Calculé pour mettre en évidence une baisse de 25% de la mortalité avec une observance de 82% et une contamination de 20%**

Table 2. Death from Prostate Cancer, According to the Age at Randomization.*

Age at Randomization	Screening Group		Control Group		Rate Ratio (95% CI)†
	No. of Deaths	Person-Yr (Death Rate per 1000 Person-Yr)	No. of Deaths	Person-Yr (Death Rate per 1000 Person-Yr)	
All subjects	261	737,397 (0.35)	363	878,547 (0.41)	0.85 (0.73–1.00)
Age group					
50–54 yr	6	55,241 (0.11)	4	53,734 (0.07)	1.47 (0.41–5.19)
55–59 yr	60	316,389 (0.19)	102	402,062 (0.25)	0.73 (0.53–1.00)
60–64 yr	76	191,542 (0.40)	95	221,113 (0.43)	0.94 (0.69–1.27)
65–69 yr	78	135,470 (0.58)	129	162,410 (0.79)	0.74 (0.56–0.99)
70–74 yr	41	38,755 (1.06)	33	39,228 (0.84)	1.26 (0.80–1.99)

* The result of the chi-square test for heterogeneity among subjects in the core age group (55 to 69 years) was 2.44 (P=0.49).

† Rate ratios were calculated with the use of Poisson regression and compare the rate of death from prostate cancer in the screening group with the rate in the control group.

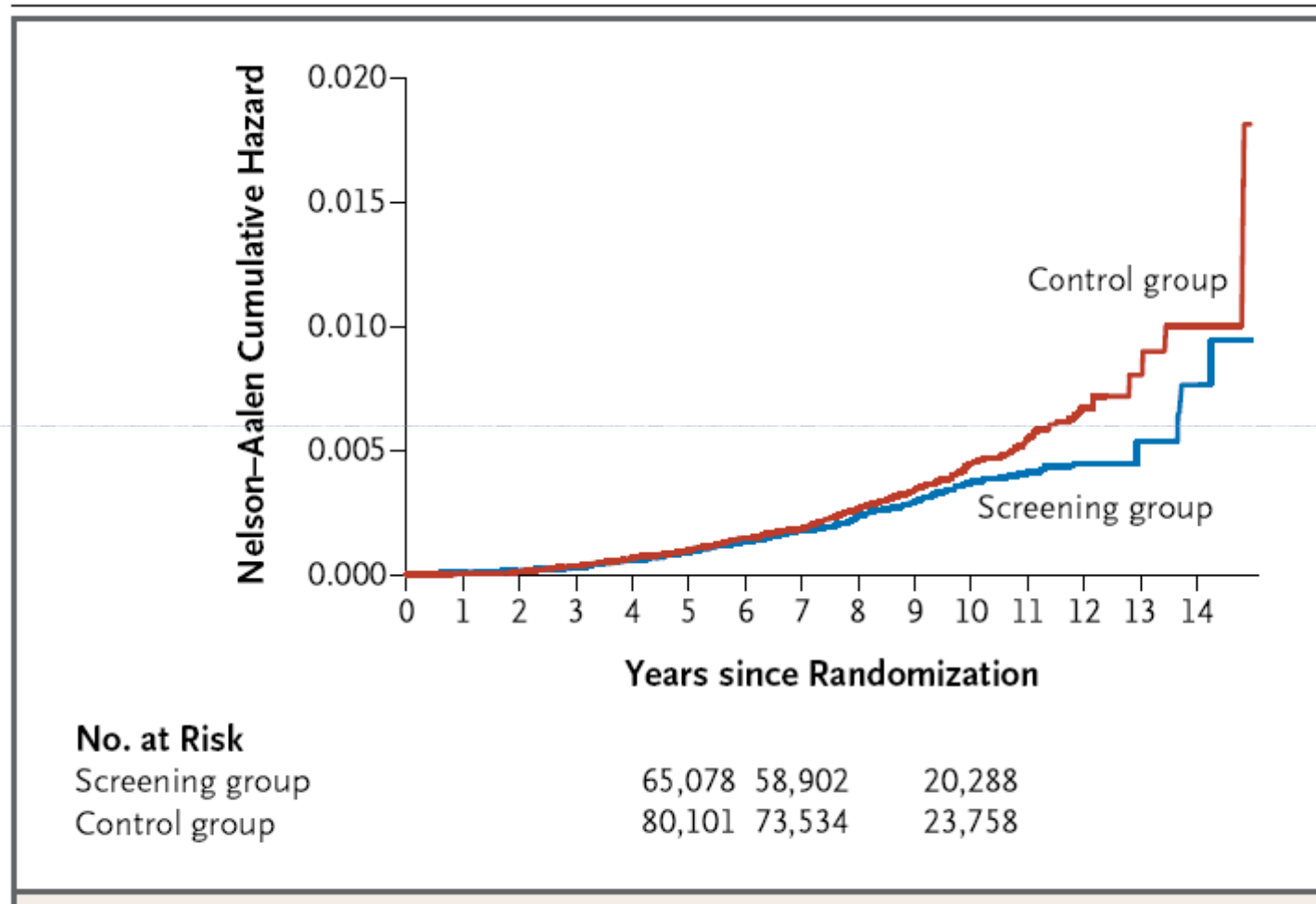
Résultats pour les 55 à 69 ans

	Dépistage	Contrôle
	72 890	89 353
Mortalité CP à 9 ans	214	326
Incidence/1000/9ans	2.93	3.64
RR de Décès Dépistage/contrôle	RR:0.80%	IC(0.65-0.98)
Nombre de CP	5990	4307
Incidence cumulée des CPà 9ans	8.2%	4.8%
RR de CP Dépistage/contrôle	1.7%	

Résultats

- **La différence absolue d'incidence en intention de dépister :**
3.64-2.93: 0.71 pour 1000
- **NNS: 1408 patients à dépister en 9 ans pour éviter un décès**
- **Spécificité du PSA pour une seuil de 3ng/ml : 24%**
- **48 cas de cancers supplémentaires doivent être traités pour éviter 1 décès**

Biais de la courbe de survie : à 10 ans 28 % de suivis dans le groupe dépistage et 27% dans le groupe témoin. Extrapolation



Effets secondaires de la biopsie

- **Détaillés seulement pour les Pays-Bas**
- **50% Hématospermie**
- **22% Hématurie**
- **7.5% Douleur**
- **3.5% Fièvre**
- **0.4% RAU**
- **0.4% Hospitalisation pour prostatite ou septicémie**

Commentaire

- Biais liés à la variation d'un pays à l'autre de la proportion de sujets du **Core Group** tantôt dans le bras contrôle, tantôt dans le bras dépistage
- Restriction de l'analyse du dépistage au **Core Group**
- En Finlande où la sélection n'a porté que sur le **Core group** : effet plus faible, malgré une meilleure puissance et une meilleure observance
- L'incidence des complications chez les sujets ne bénéficiant pas du dépistage n'est pas documentée

CONCLUSION

- **L'étude américaine ne montre aucune réduction de mortalité**
- **L'étude européenne implique la nécessité de dépister 1408 patients pendant 9 ans ,pour éviter un décès**
- **Proportion de cancers Gleason 6 plus importante dans le groupe dépistage (72%) que dans le groupe contrôle(54%)**
- **Au prix des faux positifs et du sur-diagnostic, avec les effets secondaires de la biopsie**
- **Les 2 études n'abordent pas les effets secondaires des traitements**

Étude de Goteborg

Lancet Oncology 08/2010 725-732

- Étude randomisée : groupe intervention : dépistage par PSA tous les 2 ans versus groupe contrôle
- Hommes de 50 à 64 ans
- 7578 sélectionnés dans le groupe intervention
- 9952 sélectionnés dans le groupe contrôle
- Suivi de 14ans

Cohorte de Goteborg

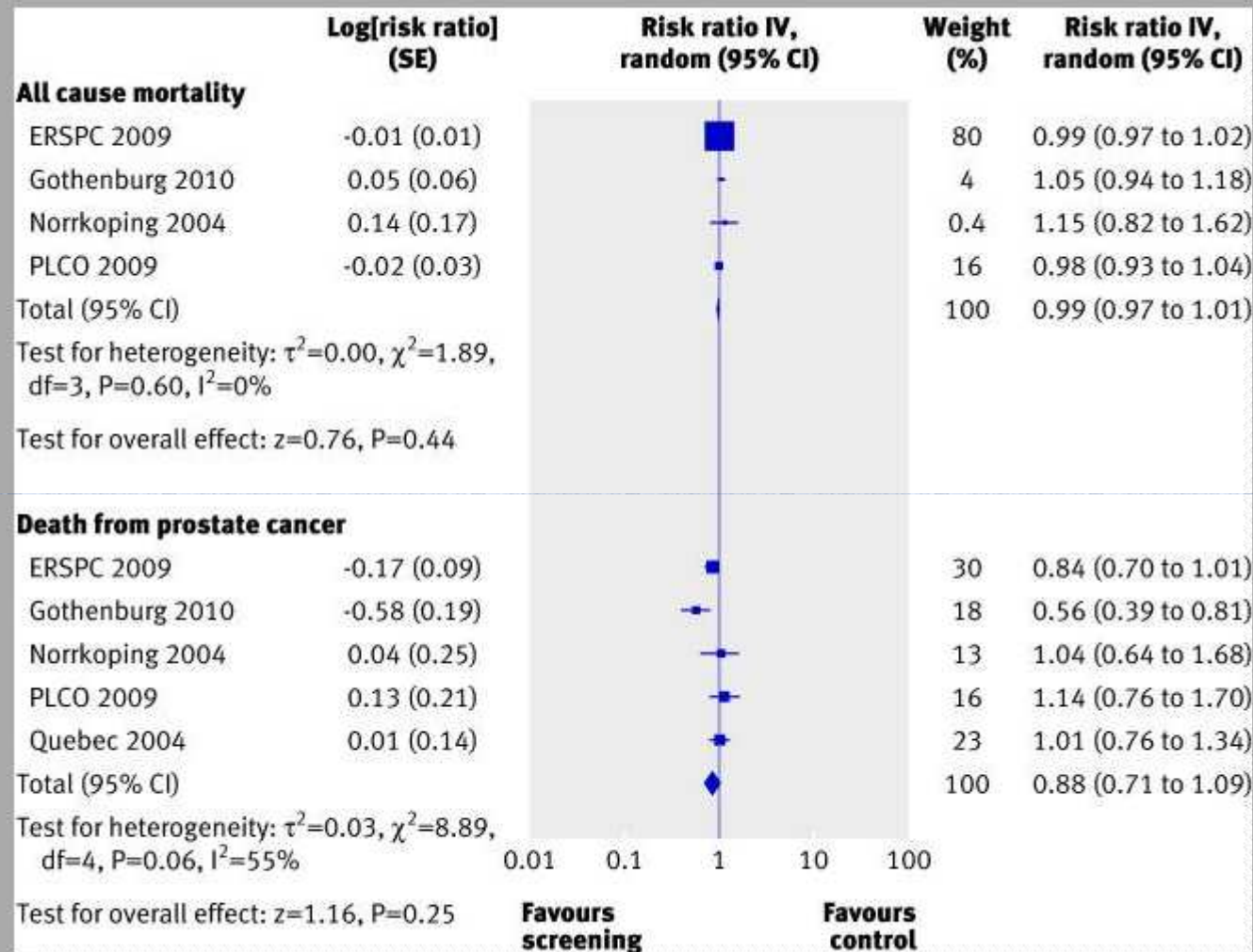
	Dépistage	Contrôle
CP	1138	718
CP en%	12.7%	8.2%
Décès par CP	44	78
Décès en %	0.50	0.90
Décès par autre cause chez les patients ayant un CP	109	54
Décès totaux	1981	1982

CONCLUSION

- Réduction du risque de décès par CP sur 14ans: $0.90 - 0.50 = 0.40$ %
- NNS pour éviter 1 décès: 293
- Il faut dépister 12 cancers pour éviter 1 décès par CP
- Mais 8 cancers dépistés en plus sont associés à 1 décès par autre cause (cette donnée n'est pas énoncée dans la publication)

Screening for prostate cancer : Méta-analyse BMJ:14/09/2010

387 286 sujets RR de décès : 0.88(IC : 0.71-1.09 p=0.25)



Plus grand nombre de stades 1 dépistés, sans impact sur les hauts gr