

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”

Cluj-Napoca

## Rezumatul Tezei de Doctorat

# Aspecte clinico-epidemiologice și terapeutice actuale în cancerul de prostată

Doctorand Dr. Adrian-Gh. BUMBU

Conducător de doctorat Prof. Dr. Ioan COMAN

2012

# Cuprins

Acronime, notații, convenții .....	v
INTRODUCERE .....	1
Obiectivele cercetării .....	3
Organizarea lucrării .....	5
STADIUL ACTUAL AL CUNOASTERII .....	7
Epidemiologia CaP la nivel mondial și la nivel național .....	9
Anatomia prostatei. Elemente influențate în patologia malignă .....	17
Raporturile prostatei .....	17
Vascularizația și inervația prostatei .....	21
Elemente de anatomie patologică ale CaP .....	25
Adenocarcinomul de prostată (ADKP) .....	25
Adenopatia neoplazică .....	27
Diagnosticul CaP .....	29
Screening-ul .....	29
Tușeul rectal (TR) .....	32
PSA (Prostatic Specific Antigen) .....	34
PBP (puncția bioptică de prostată) .....	38
Ecografia .....	40
CT .....	40
RMN .....	40
PET/CT .....	40
Histo-scanare .....	41
Scintigrafie osoasă și RX pulmonar .....	41
Stadializare TNM .....	43
Tratament .....	45
Prostatectomia radicală retropubică deschisă .....	46
CONTRIBUTIA PERSONALA .....	49
Introducere .....	50
Studiul I .....	51
Introducere .....	51
Obiective .....	51
Mijloace și metode .....	51
Tușeul rectal .....	51
Rezultate .....	56
Discuții .....	56
Concluzii .....	57
Studiul II .....	58
Introducere .....	58
Obiective .....	59
Materiale și metode .....	60
PSA .....	60
Puncția bioptică de prostată .....	63
Rezultate .....	65
Discuții .....	70
Concluzii .....	70
Studiul III .....	73

Introducere .....	73
Obiective .....	73
Materiale și metode .....	73
Rezultate .....	75
Discuții .....	82
Concluzii .....	85
Studiu IV .....	88
Introducere .....	88
Obiective .....	88
Materiale și metode .....	88
Rezultate .....	99
Concluzii .....	103
Concluziile generale ale doctoratului .....	105
BIBLIOGRAFIE .....	113
LUCRARI PUBLICATE IN EXTENSO .....	120
ANEXE .....	129

Cuvinte cheie : cancer de prostată, screening, PSA, prostatectomie radicală, puncție bioptică de prostată, puncție aspirativă transrectală, tușeu rectal, ecografie transrectală

## INTRODUCERE

Cancerul de prostată reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în întreaga lume.

Începând cu anul 2000 am observat o tendință de creștere a numărului de pacienți internați în secția noastră cu diagnosticul de cancer de prostată. La mulți dintre acești pacienți nu li se putea oferi decât tratament paliativ care să le prelungească doar viața, fără a se pune măcar problema unui tratament cu viziune curativă. Deoarece stadiile acestor pacienți erau relativ avansate am ajuns la concluzia că trebuie făcute demersuri pentru detecția cancerului de prostată în faze incipiente.

Situația reală a persoanelor de sex masculin cu vârsta peste 50 de ani în ceea ce privește cancerul de prostată era vagă ceea ce înseamnă că o situație generală nu era cunoscută astfel că în primul rând nu eram conștienți de amploarea fenomenului reprezentat de cancerul de prostată.

Traseul pacientului între faza de pacient sănătos și cea de pacient cu cancer de prostată în stadii avansate era unul necunoscut motiv pentru care am decis să descoperim cine sunt persoanele responsabile de devierea acestui traseu spre o relativă normalitate.

Am dezvoltat prin urmare programe de screening la nivelul județului Bihor și la nivelul unora dintre județele limitrofe. În momentul în care, ca o consecință firească, numărul de pacienți cu această patologie a început să crească, am început să ne punem problema corectitudinii atitudinii noastre cu privire la tratamentul acestora. Anul 2000 a însemnat și anul primei prostatectomii radicale retropubice în Clinica de Urologie din Oradea.

Considerăm că este oportun în acest moment să încercăm să elaborăm un program de colectare a datelor care să ducă la o cât mai practică sinteză a informațiilor cu care intrăm în contact ca unică secție de Urologie de stat din județul Bihor și, prin adresabilitatea pacienților, ca centru regional.

Acestea sunt motivele pentru care am început un studiu de amploare care să aibă la bază datele despre pacienții internați cu cancer de prostată în secția noastră indiferent de tratament pentru o evaluare ulterioară a întregii noastre atitudini terapeutice.

Am încercat realizarea criteriilor studiilor pe baza punctelor de interes ale cancerului de prostată în general din literatura de specialitate.

În toate demersurile noastre am încercat folosirea de metode cât mai ieftine, cât mai rapide și cât mai puțin neplăcute pentru pacient atât în ceea ce privește punerea diagnosticului cât și în ceea ce privește tratamentul și urmărirea lui postoperatorie.

Am concluzionat că, prin componența personalului medical profesionist și prin apartenența la Spitalul Clinic Județean care deservește întregul județ plus o parte din regiunea vecină, Clinica de Urologie Oradea ne-a oferit toate oportunitățile necesare realizării unui studiu de o asemenea amploare.

Din aceste motive ne propunem un studiu al problematicii actuale și ne permitem să elaborăm o serie de propuneri care să vină în întâmpinarea transformării acestei patologii într-o patologie bine controlată atât din punct de vedere al diagnosticului cât și al conduitei terapeutice per total.

Obiective Lucrarea abordează în prima parte aspectele actuale teoretice de definire, stadializare și de terapie a cancerului de prostată. Pornind de la acest context al cunoașterii actuale este construită partea de cercetări personale.

În elaborarea lucrării de doctorat ne-am fixat de la început obiectivele generale, iar apoi ne-am folosit de obiectivele specifice pe care le-am fixat ca mijloace de realizare ale obiectivelor generale.

## CONTRIBUTIA PERSONALA

### Studiul I

Primul screening realizat de noi s-a realizat în principal pe tușeul rectal ca mijloc de detectare a cancerului de prostată

Scopul acestui studiu a fost detectarea precoce a CaP în Oradea printr-un screening bazat pe tușeul rectal și puncție aspirativă transrectală. Am inclus în acest studiu un număr de 701 pacienți.

### Rezultate

4 pacienți din totalul de 701 au fost excluși din studiu deoarece aveau un istoric cunoscut de CaP.

La 15 pacienți din totalul de 697 pacienți s-au detectat modificări ale prostatei la examinarea digitală rectală, motiv pentru care s-a decis și s-a efectuat biopsie transrectală prin aspirație, iar 11 din aceste biopsii s-au dovedit citologic pozitive pentru cancer de prostată.

Menționăm că în acea perioadă, determinarea PSA-ului era la început în țara noastră.

Din cei 11 pacienți din acest studiu detectați cu cancer de prostată la 8 pacienți cu cancer de prostată localizat li s-a propus efectuarea prostatectomiei radicale retropubice; la un pacient dintre aceștia, după examenul extemporaneu pentru adenopatie palpabilă din timpul intervenției s-a decis limitarea intervenției la orhiectomie.

Rezultatele studiului nostru au fost următoarele:

1. La 2,15 % dintre pacienții incluși în studiul nostru, adică 15 din 697 pacienți, am depistat modificări ale prostatei la tușeul rectal motiv pentru care în aceste cazuri s-a practicat puncție aspirativă cu citologie.
2. Din pacienții cu risc (cei 15 pacienți) la 11 pacienți am avut confirmarea histopatologică de CaP adică am avut o rată de detectabilitate de 1,57%.
3. Din pacienții confirmați histopatologic cu CaP (cei 11 pacienți) la 7 pacienți, adică 1,004% li s-a efectuat cura radicală adică prostatectomie radicală retropubică și la unul s-a decis și s-a practicat orhiectomie.
4. Din pacienții confirmați histopatologic cu CaP (cei 11 pacienți) la un pacient, adică 9,09% s-a practicat orhiectomie deoarece pacientul era într-un stadiu considerat prea avansat pentru PRR.

## Studiul II

Urmărește un număr de 7540 de pacienți în intervalul 2007-2012, care s-au adresat direct sau indirect, în urma unor campanii soldate cu consultații în teritoriu, laboratorului de analize medicale Hipocrate. În acest laborator s-a creat o bază de date a acestor pacienți după ce li s-au prelevat PSA-urile. Ne-am concentrat pe intervalul 2009-2011, perioadă în care au fost analizați 3907 pacienți, dintre care 543 au avut PSA-uri peste 4 ng/ml.

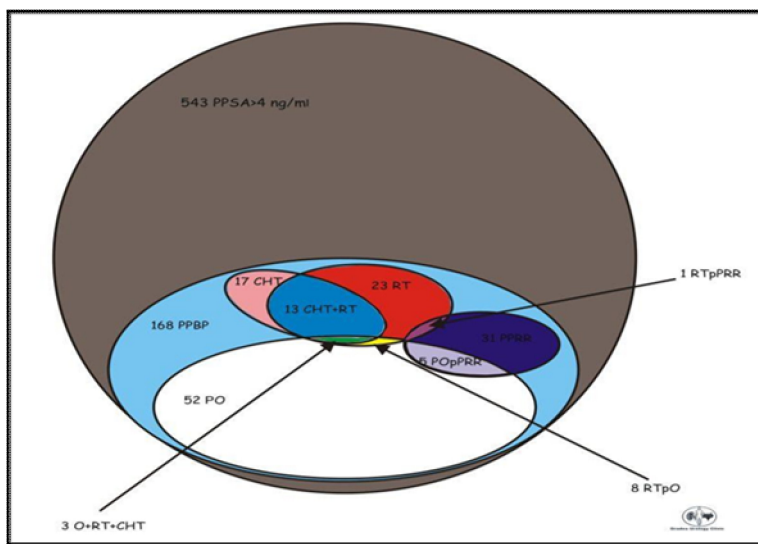
Pacienții care aveau valori ale PSA-ului peste 4 ng/ml au fost consultați urologic.

Menționăm că aceste screening-uri și-au propus să descopere și alte afecțiuni urologice pe lângă cancerul de prostată, iar eforturile noastre în această direcție nu s-au lăsat așteptate.

Concluziile ce reies din studiul al doilea reprezentat de screening-ul de la laboratorul Hipocrate din perioada 2009-2011 pot fi sintetizate în schema din Figura 14.

## Rezultate

Grăție accesului la baza de date a laboratorului sus menționat am centralizat PSA-urile tuturor pacienților care s-au adresat acestuia în anii 2009, 2010, 2011. O parte dintre valorile PSA detectate la acest laborator sunt pacienți cu PRR în antecedente, rezultă că aceste PSA-uri serice detectate au valoare de urmărire la distanță.



**Figura 1. Concluziile screening-ului din perioada 2009-2011.**

## Studiul III

În acest studiu au fost cuprinși 770 de pacienți cărora li s-a efectuat puncție biptică de prostată.

În ultimii ani și în clinica noastră s-a trecut de la PBP transrectală sextantă la cea de 8- 10 și chiar 12 punctate, fapt care a dus la o mai bună detecție a cancerului intraprostatic. Majoritatea

a pacienților au fost biopsiați pentru valori ale PSA-ului între 4-10 ng/ml. O parte dintre acești pacienți au fost pacienți informați care au solicitat doar un examen al PSA fără a avea simptomatologie urinară.

## Rezultate

Am comparat rezultatele noastre cu cele din Studiul lui W. Horninger, A. Reissigl et al publicat în anul 1999

Deși am avut un număr mult mai mic de pacienți incluși în studiu, 7540 față de 21.079, proporția de pacienți care au fost descoperiți cu valori ale PSA considerate de noi la risc a fost doar cu 2% mai mare. Acest lucru este posibil să se datoreze pe de-o parte faptului că în studiul lui Horniger (Studiul H) au fost incluși și pacienți cu vârsta între 45 și 50 de ani (2054 pacienți—28 de biopsii—3 detectări de CaP) și pe de altă parte faptului că, printre pacienții incluși în studiul nostru au existat și pacienți care aveau acuze ce sugerau o suferință prostatică în timp ce pacienții incluși în studiul W au fost toți voluntari.

Din numărul total de pacienți cu valori ale PSA considerate crescute am efectuat puncție biopică de prostată ecoghidată transrectal la toți pacienții adică 100% față de 48 % în studiul H.

**Studiu IV** urmărește un lot de 160 de pacienți cărora li s-a practicat PRR în perioada 2007-2012.

În perioada cuprinsă între ianuarie 2000 și decembrie 2011 s-au efectuat la Oradea un număr de 270 de prostatectomii radicale. În perioada 1 ianuarie 2007 până în prezent s-au realizat 160 de intervenții de acest tip, dovadă nu doar a unui indice de randament satisfăcător, ci și expresie a adresabilității tot mai largi a pacienților din întreaga țară în realizarea acestei intervenții în clinica noastră.

# Concluziile generale ale doctoratului

## Obiectiv general 1:

Primul obiectiv general pe care ni l-am fixat înainte de începerea lucrării a fost „determinarea situației actuale a patologiei maligne prostatice în județul Bihor”.

Pentru realizarea acestui obiectiv general am realizat trei screening-uri. Screening-ul din 2001 care a reprezentat primul screening pentru cancer de prostată realizat în țară și care a fost un screening care s-a făcut pe baza tușeului rectal împreună cu puncția aspirativă citologică.

În total screening-urile ne-au permis constituirea unui studiu pe baza celor aproape 8000 de pacienți care ni s-au adresat în toată această perioadă.

Am putut obiectiva situația actuală a cancerului de prostată în județul Bihor pe baza informațiilor din datele centrului regional de statistică.

Până în anul 2007 detecția cancerelor de prostată în județul Bihor se situează la o medie anuală în jurul valorii de 65 de cazuri noi.

În anul 2008 am observat o dublare a mediei anuale de până atunci, ceea ce coincide cu finalizarea unuia dintre screening-urile începute de Clinica de Urologie Oradea în anul 2007.

Tușeul rectal rămâne în continuare o modalitate importantă pentru descoperirea CaP, mai ales în combinație cu valoarea PSA-ului total.

Tușeul rectal ne-a fost cu adevărat util la cei cu cancere avansate local, mulți cu pelvis inghețat.

## Obiectiv general 2:

Obiectivul general 2 este reprezentat de sistematizarea informațiilor legate de pacienții cu CaP care s-au adresat Clinicii de Urologie a Spitalului Clinic Județean Oradea în scopul scăderii numărului de zile de spitalizare și a costurilor acestora.

Putem spune că indiferent de costurile acestora amortizarea se face într-un timp foarte scurt în primul rând datorită scăderii numărului de îmbolnăviri sau a detectării în stadii incipiente de boală.

## Obiectiv general 3:

Obiectivul general 3 a fost reprezentat de analiza informațiilor obținute din studiu.

Aceste concluzii ne permit să afirmăm că suntem per total foarte apropiați de nivelul literaturii de specialitate în ceea ce privește rezultate în atitudinea terapeutică pe care o avem față de cancerul de prostată sau chiar deasupra în unele aspecte cum ar fi: eficiență a depistării și număr scăzut de complicații postoperatorii și de rate de recidivă.

Deși avem în continuare anumite lipsuri putem afirma că suntem pe drumul cel bun. Recunoașterea faptului că există defecte și punerea lor în evidență ne poate face să le corectăm cu



speranța că am învățat ceva din ele.

#### Obiectiv general 4:

Obiectivul general 4 a fost aducerea de propuneri de îmbunătățiri la funcționarea sistemului actual.

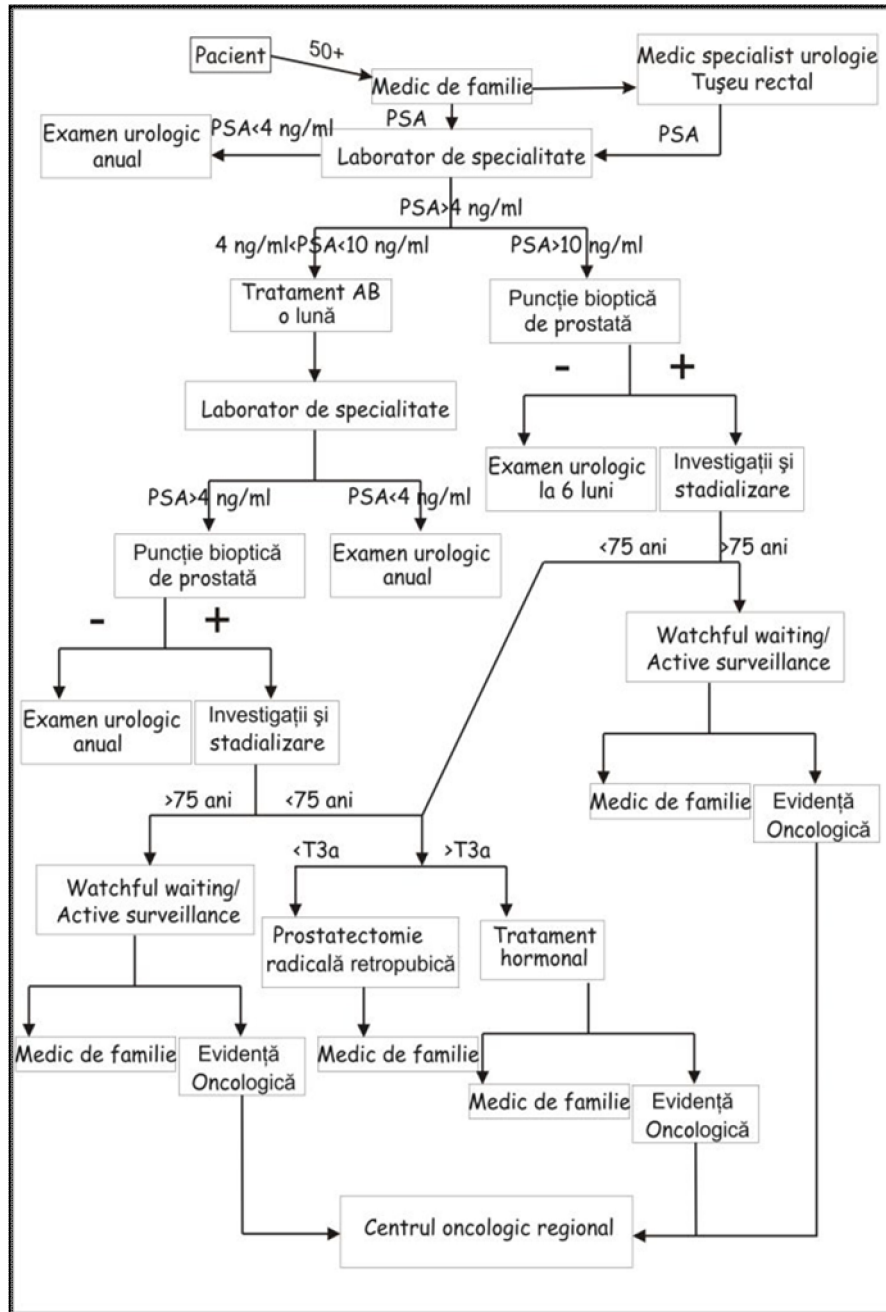


Figura 2. Algoritm de eficientizare a atitudinii față de pacienții de sex masculin cu vârsta de peste 50 de ani cu privire la CaP din punctul de vedere al medicului specialist urolog.

Analizele pentru depistarea cancerului de prostată ar trebui să intre în categoria analizelor compensate în cel mai scurt timp având în vedere că, CaP reprezintă o problemă de sănătate publică.

Analiza PSA ar trebui să devină gratuită în orice serviciu medical pentru o posibilă depistare precoce și chiar obligatorie în secțiile cu un procent mare de pacienți de sex masculin ce depășesc vârsta de 50 de ani.

Considerăm că beneficiile acestor acțiuni ar fi scăderea costurilor pentru tratamentele

ADKP în faze avansate care sunt costuri crescute și de lungă durată, o îmbunătățire în calitatea vieții acestor pacienți dacă sunt depistați în fazele incipiente ale bolii precum și o scădere a numărului de handicapuri dacă ținem cont de faptul că populația între 50 și 65 de ani este considerată populație activă, iar rata de detecție maximă a cancerului de prostată este din păcate în acest interval de vârstă.

În Figura 2 am dori să propunem un algoritm de traseu al tuturor pacienților cu vârsta peste 50 de ani ca pacienți considerați la risc pentru dezvoltarea de cancer de prostată. Din acest algoritm reiese foarte clar că rolul specialistului urolog este relativ limitat și că de fapt cele mai importante aspecte ar trebui să fie prevenția sau depistarea precoce și urmărirea la distanță.

Rolul specialistului urolog este limitat la punerea diagnosticului și la aplicarea tratamentului în timp ce rolul pentru prevenție și pentru depistarea precoce ar trebui să revină în totalitate medicului de familie care are un contact mult mai apropiat cu un număr mult mai mare de pacienți față de medicul specialist urolog.

Această schimbare de atitudine ar trebui să fie văzută nu ca o limitare a activității medicului specialist urolog sau ca o împovărare a specialiștilor din celelalte ramuri medicale ci ca ceea ce ea este de fapt adică o schemă de eficientizare a conduitei terapeutice aplicată tuturor pacienților ca unici beneficiari ai sistemului medical.

## Obiectiv general 5:

Cel de-al cincelea obiectiv general propus la începutul acestei cercetări era prezentarea unei variante terapeutice utilizate în clinica noastră.

Am decis prezentarea prostatectomiei radicale ca principală

Din rezultatele și concluziile prezentate la Studiul IV reiese că decizia practicării acestei intervenții în Clinica de Urologie Oradea se face doar în cazurile foarte atent selectate ale pacienților care îndeplinesc o serie de condiții relativ exigente.

Rata mare de succes a intervențiilor fără complicații și numărul mic de recurențe face din Clinica de Urologie din Oradea un loc în care tratamentul curativ al cancerului de prostată poate fi considerat un succes

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”

Cluj-Napoca

## Thesis Summary

# Actual Clinical-Epidemiological and Therapeutical Aspects in Prostate Cancer

PhD Student Adrian-Gh. BUMBU

PhD Coordinator Ioan COMAN

2012

## CONTENTS

Acronyms, notations, conventions	V
INTRODUCTION	1
Research objectives	3
Research division	5
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	7
Prostate cancer epidemiology	9
Prostate Anatomy	19
Prostate raports	19
Prostate blood supply and innervation	22
Pathological anatomy	27
Diagnosis	31
Screening	31
Digital rectal examination (TR)–	33
PSA (Prostatic Specific Antigen)	34
PBP (prostate biopsy)	37
Ultrasound examination	39
CT	39
MRI	39
PET/CT	40
Histo-scanning	40
Bone scintigraphy and pulmonary radiography	40
TNM Staging	41
Treatment	43
Open retropubic radical prostatectomy	44
PERSONAL CONTRIBUTION	48
Introduction	50
Study I	51
Introduction	51
Objectives	51
Materials and methods	51
Digital rectal examination	51
Results	56
Discutions	56
Conclusions	57

Study II	58
Introduction	58
Objectives	59
Materials and methods	60
PSA	60
Prostate biopsy	63
Results	65
Discutions	70
Conclusions	70
Study III	72
Introduction	72
Objectives	72
Materials and methods	72
Results	74
Discutions	81
Conclusions	84
Study IV	87
Introduction	87
Objectives	87
Materials and methods	87
Results	99
Discutions	103
Conclusions	103
PhD thesis general conclusions	106
REFERENCES	114
PUBLISHED ARTICLES IN EXTENSO	119
ANEXE	129

Key words : prostate cancer, screening, radical prostatectomy, prostate biopsy, transrectal fine needle aspiration biopsy, digital rectal examination

## INTRODUCTION

Prostate cancer represents an important cause of morbidity and mortality in the entire world.

Statistics show that in the last 20 years, the prostate cancer incidence has risen with an average of 2,5 times in the world, being in relationship with the increase of deaths caused by this disease. The growth of the newly diagnosed prostate cancer cases is due on one hand to the increasing of the medium life span with up to 18 years in the 1950-2000 interval and to the awareness increase of the population regarding the modern diagnosing and treatment methods on the other hand and not least to the progresses made in cancer diagnosis, that is the tendency of detecting the disease in incipient stages.

Starting with the year 2000 we noticed a rising tendency of the prostate cancer patients in our department. Many of these patients were eligible only for palliative measures to prolong life, without even intending curative treatment. Because the disease stages of these patients were advanced we concluded that we needed measures of early cancer detection.

The real situation of the over 50 male population regarding prostate cancer was vague, which meant that there was no general assessment known, so we were not aware of the phenomenon magnitude represented by the prostate cancer.

Patient's route, between the healthy patient phase and the advanced prostate cancer phase, was unknown, reason why we decided to find out who were the responsables for the deviation of this route towards a relative normality.

Consequently, we developed screening programmes for the Bihor County and some of the neighbouring counties. When, as a normal consequence, the number of patients with this pathology started to grow, we asked ourselves whether we were acting correctly concerning the treatment for these cases. Year 2000 also meant the year of the first retropubic radical prostatectomy in the Urology Clinic of Oradea.

We consider that is important to elaborate a data collection programme, which can lead to a more practical information synthesis with which we make contact as a unique Urology Department in Bihor County, through the patients' addressability, as a regional center.

These are the reasons why we started an large study which is based on the data of the prostate cancer patients hospitalized in our department regardless to the treatment, for a further evaluation of our entire therapeutical attitude.

We tried to define the studies criteria based on the prostate cancer interest points generally from the speciality literature.

In all our efforts we tried using the cheapest methods, the fastest and the as little unpleasant for the patient ones as regarding the diagnosing, but the treatment and post-op follow-up too.

So this is why we intended a study regarding the actual problematics and we indulged in elaborating a series of proposals which could help to transform this pathology into a well controlled one, as regarding the diagnosis, but the treatment as well.

**Objectives.** This study approaches in the first part the actual theoretical parts of defining, stadializing and treating the prostate cancer. Starting from this context of the actual knowledge, the part of personal research is then constructed.

First we established the general objectives, then we used the specific objectives, which were designed as means of attaining the general ones.

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

### **Study I**

The first screening we did was based on digital rectal examination and was published in „International Urology and Nephrology“.

The purpose of this study was the early detection of prostate cancer in Oradea through a screening based on digital rectal examination and transrectal fine-needle aspiration biopsy, analyzing 701 men.

### **Results**

4 patients out of the 701 total were excluded for they had a known prostate cancer history.

In 15 patients of the 697 total prostate modifications were detected at digital rectal examination, reason why transrectal fine-needle aspiration biopsy was conducted and 11 of these biopsies proved cytologically positive for prostate cancer.

At that time the PSA test was at the beginning in our country.

Of the 11 patients in this study detected with prostate cancer, 8 had localized cancer and were performed retropubic radical prostatectomy; one of these 8 patients was performed only orchiectomy because this was decided after the extemporaneous examinations of the palpable nodes during the open surgery.

Study results were the following:

1. For 2,15 % of patients, that is 15 out of 697, we detected prostate modifications in digital rectal examination, reason why they were performed transrectal fine-needle aspiration biopsy with cytology.
2. Of the risk patients (the 15 patients) for 11 patients we had histo-pathological confirmation for prostate cancer, meaning a 1,57 % rate of detectability.
3. Of the histo-pathologically confirmed prostate cancer patients (the 11 patients), 7 patients, meaning 1,004 % underwent retropubic radical prostatectomy and one patient orchidectomy.
4. Of the histo-pathologically confirmed prostate cancer patients (the 11 patients), one patient, meaning 9,09% was performed only orchidectomy because of the too advanced stage for conducting the curative procedure.

## Study II

7540 patients were followed between 2007-2012. They addressed, directly or indirectly after some campaigns followed by urological consultations in territory, to the Hipocrate Medical Analysis Laboratory. In this laboratory a data base was created for these patients after their PSAs were measured. We focused especially on the 2009-2011, when 3907 patients were analyzed. Of these patients, 543 had at least one PSA measuring higher than 4 ng/ml.

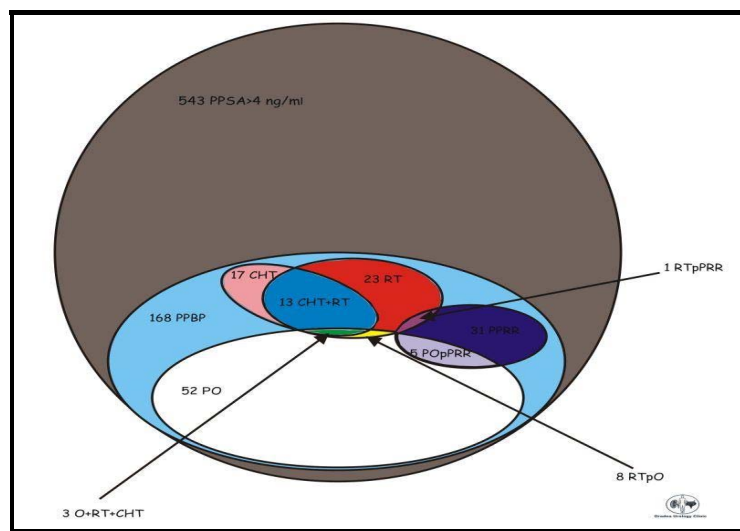
Patients that had PSAs over 4 ng/ml were also urologically evaluated.

These screenings discovered all sorts of other urological pathologies as well.

Conclusions resulting Study II represented by the Hipocrate Laboratory study between 2009 and 2011 are synthetized in Figure 14.

## Results

Thanks to the access in the above mentioned laboratory data base, we centralized all patients' PSAs that went there in 2009, 2010, 2011. Some of these PSAs belong to patients that had retropubic radical prostatectomy in the past, so these PSAs have follow-up value.



**Figure 1. Concluziile screening-ului din perioada 2009-2011.**

## Study III

770 patients that were performed prostate biopsies were included in this study. The technique most frequently used was the sextant randomized prostate biopsy described by Hodge in 1989.

Lately, the way the biopsies are done changed in our clinic as well. We replaced the sextant prostate biopsy with the ones that have 8-10 or even 12 pictures, fact that led to a better detection of the localized prostate cancer. The great majority of the patients was biopsied for PSA values between 4



and 10 ng/ml. Some of these patients were informed patients that only asked for a PSA without having any urinary symptoms.

## **Results**

We compared our results with the ones from the W. Horninger, A. Reissigl et al study, published in 1999

Though we had a lower number of patients included in the study, 7540 compared to 21.079, the percentage of patients discovered with PSAs at risk was 2% higher. This might be due to the fact that in the Horniger study they included also patients aged between 45 and 50 (2054 patients – 28 biopsies – 3 cancers) and that among our patients there were males with urinary symptoms, whereas in the other study all patients were volunteers.

We performed trans-rectal ultra-sound guided biopsies in all patients (100%) considered at risk, whereas the Horniger study did only 48% in this manner.

**Study IV** follows 160 patients who underwent retropubic radical prostatectomy between 2007 and 2012.

During January 2000 and December 2011, 270 retropubic radical prostatectomy were performed in our clinic. From January 2007 till June 2012, a number of 160 patients have undergone this type of surgery, which proves not only a satisfying efficiency index, but a high rate of addressability from all over the country for this treatment in our clinic.

## **Thesis general conclusions**

### **General objective 1:**

First general objective we targeted before starting the thesis was the “determination of the present status of prostate cancer in Bihor County”.

To attain this general objective we conducted three screenings. The screening from 2001 represented the first screening for prostate cancer in our country and was based on digital rectal examination together with transrectal fine-needle aspiration biopsy.

The screenings allowed us to design a study based on the almost 8000 patients that came to our clinic during this period.

We could exteriorize the present status of prostate cancer in our county basing ourselves on the information from the regional statistics center.

Till 2007 prostate cancer detection in Bihor County meant detecting up to 65 new cases per year.

In 2008 we noticed a doubling of the annual average up to then, fact which coincides with the ending of one of the screenings that began in 2007 in our clinic.

Digital rectal examination still remains an important modality to discover prostate cancer, especially in combination with total PSA.

Digital rectal examination was really helpful for the patients with locally advanced cancers, many of them with presenting with „frozen pelvis”.

### **General objective 2:**

General objective 2 represents the systematization of the information linked to prostate cancer patients that came to The Urology Clinic of Oradea in order to decrease the hospitalization days and their costs.

We may say that regardless the costs, the liquidation is done in a very short interval due to the decreasing of the advanced cases number or the early detection.

### **General objective 3:**

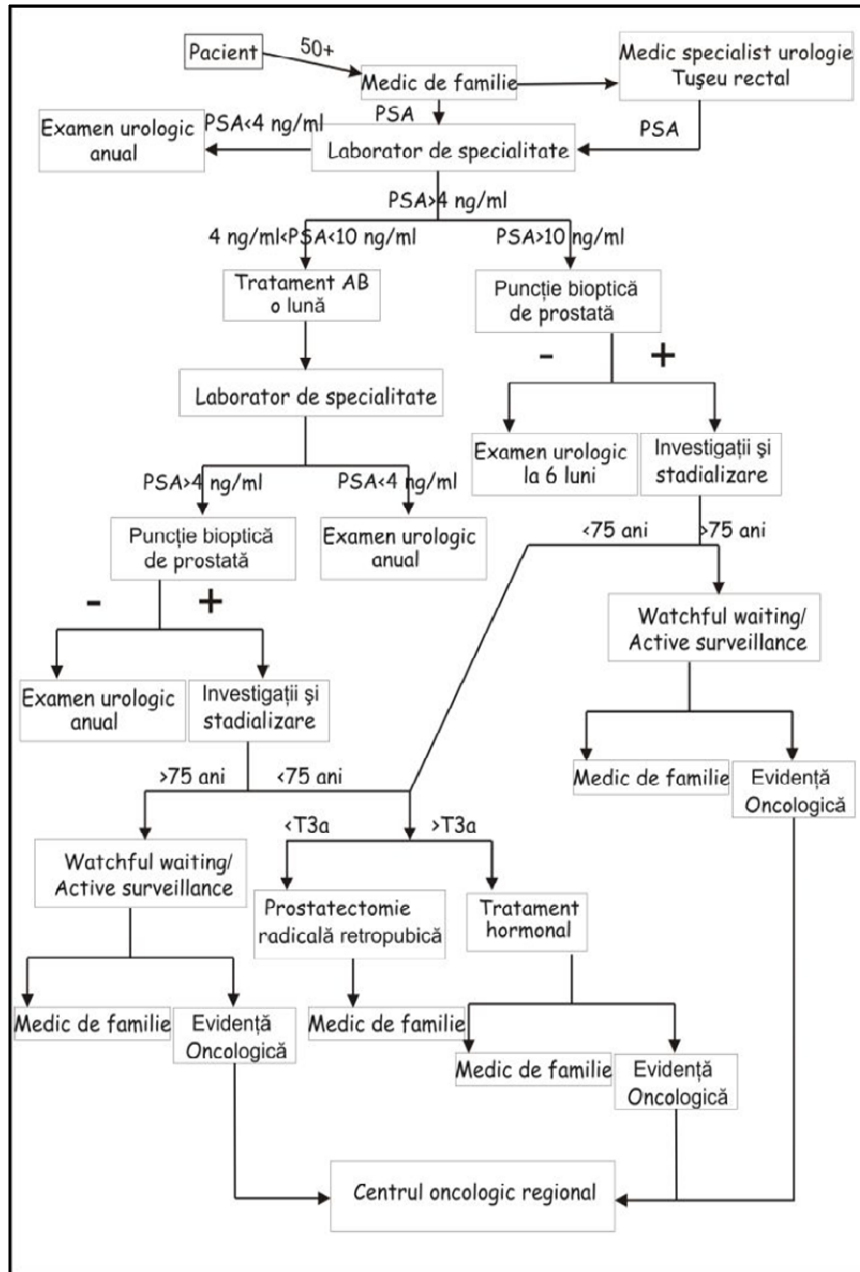
General objective 3 was represented by the analysis of the information obtained in the study.

These conclusions allow us to claim that we are really close to the international speciality literature regarding the results in the therapeutical attitude we have facing the prostate cancer or even higher in some aspects as: efficiency of detecting, decreased number of post-op complications and recurrence rates.

Though we still have lacks we may affirm that we are on the right track. Recognizing and highlighting flaws can make us correct them hoping that we learnt something.

### General objective 4:

General objective 4 was to bring proposals to improve the actual system.



**Figure 2. Efficiency algorithm of the attitude towards male patients over 50 regarding prostate cancer from the urologist point of view.**

Tests to detect prostate cancer should belong to the compensated tests category in the shortest time, considering that prostate cancer represents a public health problem.

PSA testing should become free of charge in any medical unit for a possible early detection and even mandatory in units with a higher percentage of males over 50.

We consider that the benefits of these actions would be the decreasing of costs for advanced prostate cancer treatments which are high and long-lasting, an improvement of the quality of life for these patients if they are detected in early stages and a decreasing of handicaps because population between 50 and 60 is considered active and unfortunately the most cases belong to this group.

In **Figure 2** we would like to suggest a track algorithm for all patients over 50, considered prostate cancer risk patients. Out of this algorithm one can say that the urologist's role is relatively limited and that the most important aspects should be prevention, early detection and surveillance.

The urologist's role is limited to diagnosing and treating while prevention and early detection should belong to the general practitioner, who has a closer contact to a larger number of patients compared to the urologist.

This attitude change should not be seen as a limit for the urologist or a burden for the other specialities doctors, but for what it really is, meaning an efficiency scheme of the therapy applied to all patients as unique beneficiaries of the medical system.

### **General objective 5:**

The fifth general objective was the presentation of a treatment option used in our clinic.

We decided to present the retropubic radical prostatectomy as the main treatment option with curative intent for localized prostate cancer.

Study IV results and conclusions shows that this type of intervention is performed in The Urology Clinic of Oradea only in really attentively selected cases for patients that meet a series of exacting conditions.

High success rate of interventions with no complications and low recurrence rate makes The Urology Clinic of Oradea a place where curative treatment for prostate cancer may be considered a success.

Université de Médecine et Pharmacie „Iuliu Hațieganu”

Cluj-Napoca

Le résumé de la thèse de doctorat

Aspects cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques actuels  
du cancer de la prostate

Doctorant Adrian-Gh. BUMBU

Directeur de thèse Ioan COMAN

2012

## SOMMAIRE

Acronymes, notations, conventions	V
INTRODUCTION	1
Objectifs de recherche	3
Organisation de la thèse	5
ETAT DES CONNAISSANCES ACTUALES	7
Epidémiologie du cancer de la prostate dans le monde entier et au niveau national	9
Anatomie de la prostate. Elements influencés dans la pathologie maligne	17
Rapports de la prostate	17
La vascularisation et l'innervation de la prostate	21
Anatomie pathologique	25
Adenocarcinome de la prostate	25
Adenopathie neoplasique	27
Diagnostic	29
Screening	32
Toucher rectale (TR)–	34
PSA (Prostatic Specific Antigen)	38
PCA3 (prostate cancer gene 3)	40
PBP (ponction biopsie de la prostate)	40
Ultrasons	40
CT	40
IRM	40
PET/CT	41
Histo-scanner	41
La scintigraphie osseuse et la radiographie pulmonaire	41
Stadialisation TNM	43
Traitement	45
Prostatectomie radicale rétropubienne ouverte	46
CONTRIBUTION PERSONELLE	49
Introduction	50
Etude I	51
Introduction	51
Objectifs	51
Les moyens et méthodes	51
Toucher rectale	51

Résultats	56
Discutions	56
Conclusions	57
Etude II	58
Introduction	58
Objectifs	59
Les moyens et méthodes	60
PSA	60
Ponction biopsie de la prostate	63
Résultats	65
Discutions	70
Conclusions	70
Etude III	73
Introduction	73
Objectifs	73
Les moyens et méthodes	73
Résultats	75
Discutions	82
Conclusions	85
Etude IV	88
Introduction	88
Objectifs	88
Les moyens et méthodes	88
Résultats	99
Discutions	103
Conclusions	103
Conclusions générales du doctorat	105
REFERENCES	113
LES ARTICLES PUBLIES IN EXTENSO	120

Mots clé : cancer de prostate screening, prostatectomie radicale, ponction biopsie de la prostate  
ponction aspirative transrectale, toucher rectale

## INTRODUCTION

Le cancer de la prostate représente une cause importante de mortalité et de morbidité dans le monde entier.

Les données statistiques montrent que ces dernières 20 années, l'incidence du cancer de la prostate a grandi en moyenne 2,5 fois dans le monde entier, étant en relation avec la hausse du nombre de décès causés par cette affection. La hausse du nombre de nouveaux cas diagnostiqués de cancers de la prostate s'explique d'une part par l'augmentation de 18 ans de la durée moyenne de vie entre 1950-2000, la croissance graduelle d'information de la population en ce qui concerne les modalités de diagnostic et traitement, c'est-à-dire la tendance à la hausse de dépistage en phase incipiente, intraprostatique.

Depuis l'an 2000 nous avons observés une tendance à la hausse du nombre de patients hospitalisés dans notre service diagnostiqués avec un cancer de la prostate. A une grande part de ces patients nous ne pouvions pratiquer que le traitement palliatif pour augmenter l'espérance de vie, sans penser au traitement curatif. Nous sommes arrivés à la conclusion qu'il fallait dépister le cancer de la prostate en phase incipiente vu les stades avancés de ces patients.

La situation réelle des personnes de sexe masculin d'âge moyen supérieur à 50 ans en ce qui concerne le cancer de la prostate était vague ce qui signifie qu'une situation générale était méconnue, donc nous n'étions pas conscients de l'ampleur de cette affection.

Le chemin des patients entre la phase saine et celle des malades de cancer en stades très avancés était méconnu, motif pour lequel nous avons décidé de découvrir quelles sont les personnes responsables de la déviation de ce chemin vers une normalité relative.

En conséquence nous avons développé des programmes de screening au niveau de la région Bihor et de quelques régions limitrophes. Au moment où, comme conséquence normale, le nombre de patients atteints de cette pathologie a commencé à croître, nous nous sommes remis en question la corréctitude de notre attitude en ce qui concerne le traitement de ces derniers. En l'an 2000 nous avons pratiqué la première prostatectomie radicale rétropubienne dans le service d'Urologie d'Oradea.

Nous considérons qu'il est opportun en ce moment d'essayer d'élaborer un programme de centralisation des données pour pouvoir synthétiser les informations desquelles nous disposons dans notre service d'Urologie, par l'adressabilité des patients à ce centre régional.

Voici les raisons pour lesquels nous avons entrepris une recherche de grande ampleur qui a à la base les données des patients hospitalisés avec un cancer de la prostate dans notre service, indépendamment du traitement pour une évaluation ultérieure à notre attitude thérapeutique.

Nous avons essayé de réaliser les critères des recherches sur la base des points d'intérêt du cancer de la prostate en général de la littérature de spécialité.

Dans toutes nos démarches nous avons essayé d'utiliser les méthodes les moins chères possibles, les plus rapides possibles et les moins désagréables possibles pour les patients en ce qui concerne la diagnostication, le traitement et le suivi postopératoire.



Nous avons conclu que par la compétence du personnel médicale et par l'appartenance à l'Hôpital Clinique Régional qui dessert l'entière région et une partie des régions limitrophes, le service d'Urologie Oradea nous offre toutes les opportunités nécessaires pour la réalisation d'une étude de cette ampleur. Pour ces raisons nous nous proposons une étude concernant ce thème et nous nous permetons d'élaborer une série de propositions qui vont venir rencontrer les transformations de cette pathologie en une pathologie bien contrôlée aussi bien du point de vue de la diagnostication que de la conduite thérapeutique générale.

## **Objectifs**

La recherche aborde d'une part les aspects actuels théoriques de définition, stadialisation et de thérapie du cancer de la prostate. La partie de recherches personnelles a été construite à partir du contexte connaissances actuelles

Pour l'élaboration de ce doctorat nous avons fixé dès le début les objectifs généraux et ensuite nous avons utilisé les objectifs spécifiques qui avaient été fixés comme moyens de réalisation des objectifs généraux.

## **CONTRIBUTION PERSONNELLE**

### **Etude I**

Le premier screening réalisé par nous a été réalisé sur la base du toucher rectal et a été l'objet d'un article publié dans „International Urology and Nephrology”.

Cette étude a eu comme but la détection précoce du cancer de la prostate dans la ville d'Oradea par le biais d'un screening basé sur le toucher rectal et sur la ponction aspirative transrectale, sur 701 patients.

### **Résultats**

4 patients parmi les 701 ont été exclus de l'étude car ils avaient un des antécédents de cancer de la prostate.

A 15 d'entre les 697 patients nous avons détecté des modifications de la prostate au toucher rectal, raison pour laquelle nous avons relevé des biopsies transrectales par aspiration, 11 résultats citologiques positifs du cancer de la prostate ont résultés parmi ces biopsies.

Nous tenons à mentionner que dans cette période la détermination du PSA était à ses débuts dans notre pays.

Parmi les 11 patients qui ont été diagnostiqués d'un cancer de la prostate, nous avons proposé à 8 d'entre eux d'effectuer une prostatectomie radicale retropubienne ; après l'examen extemporané pour une adénopathie palpée pendant l'intervention nous avons décidé de n'intervenir qu'avec une orchidectomie à l'un des patients.

Les résultats de notre étude sont:

1. Chez 2,15 % des patients inclus dans l'étude, c'est à dire 15 parmi les 697 patients, nous avons dépisté des modifications de la prostate au toucher rectal, raison pour laquelle dans ces cas nous avons pratiqué la ponction aspirative avec cytologie.
2. Parmi les patients à risque (les 15 patients) chez 11 patients nous avons reçu la confirmation histopatologique d'un cancer de la prostate, c'est-à-dire un pourcentage de détection de 1,57%.
3. Parmi les patients avec la confirmation histopatologique du cancer de la prostate (les 11 patients) chez 7 patients, c'est à dire 1,004% nous avons effectué la cure radicale, la prostatectomie radicale retropubienne et chez l'un d'entre eux nous avons décidé de pratiquer une orchidectomie.
4. Parmi les patients confirmés histopatologiquement avec un cancer de la prostate (les 11 patients) chez un patient, c'est-à-dire 9,09% nous avons pratiqué l'orchidectomie vu que le patient était dans un stade avancé pour une PRR.

## **Etude II**

7540 patients qui se sont adressés directement ou indirectement au cours de campagnes de consultations sur le territoire effectuées par le laboratoire d'analyses médicales Hipocrate sont suivis dans l'intervalle 2007-2012. Dans ce laboratoire s'est constituée une base de données de patients après leur avoir prélevé les PSA. Nous nous sommes concentré sur l'intervalle 2009-2011, période pendant laquelle ont été analysés 3907 patients, d'entre lesquels 543 ont eu des PSA supérieurs à 4 ng/ml.

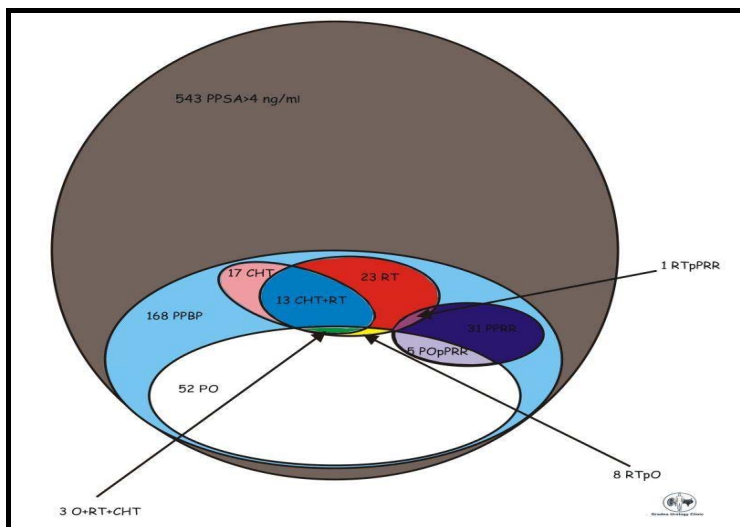
Les patients ayant les valeurs du PSA supérieures à 4 ng/ml ont subi une consultation urologique.

Nous mentionons que ces screenings ont eu comme but de découvrir d'autres affections urologiques mis à part le cancer de la prostate et nos efforts ont donné des résultats.

Les conclusions à tirer de cette deuxième étude concernant les screenings effectués par le laboratoire Hipocrate pendant la période 2009-2011 peuvent être synthétisées dans le schéma de la Figure 14.

## **Résultats**

Grâce à l'accès à la base de données du laboratoire Hipocrate nous avons centralisés les PSA de tous les patients qui s'y sont adressés pendant les années 2009, 2010, 2011. Une partie des valeurs PSA détectées dans ce laboratoire sont des patients avec prostatectomie radicale retropubienne comme antécédents, il résulte que ces PSA sériques détectés ont comme valeur le suivi à distance.



**Figure 14. Conclusions du screening durant la période 2009-2011.**

### Etude III

Dans cette étude ont été inclus 770 patients auxquels l'on a fait une ponction biotique de la prostate. La technique utilisée le plus fréquemment a été la ponction prostatique sextante randomisée, réalisée pour la première fois par Hodge en 1989.

Ces dernières années dans notre clinique nous sommes passé de la ponction biopsie prostatique (PBP) transrectale sextante à 8- 10 et même 12 spécimènes, ce qui a permis une meilleure détection du cancer intraprostatique. La grande majorité des patients ont été biopsiés pour des valeurs PSA comprises entre 4-10 ng/ml. Une partie de ces patients ont été des patients informés qui ont sollicité seulement un examen PSA sans avoir de symptomatologie urinaire.

### Résultats

Nous avons comparé nos résultats avec ceux de l'étude de W. Horninger, A. Reissigl et al publiée en 1999

Donc nous avons eu un nombre beaucoup plus petit de patients inclus dans l'étude, 7540 face à 21.079, la proportion de patients qui ont été découverts avec des valeurs PSA considérées par nous risquées à été de seulement 2% supérieure. Il est possible que la cause soit d'une part dûe au fait que dans l'étude de W. Horniger (Etude H) ont été inclus des patients d'âge compris entre 45 et 50 ans (2054 patients–28 biopsies–3 detections de cancer de la prostate) et d'autre part au fait que parmi les patients inclus dans notre étude il y a eu des patients qui avaient une symptomatologie suggérant une souffrance prostatique alors que les patients inclus dans l'étude H ont été volontaires.

Du nombre total de patients avec des valeurs PSA considérées trop grandes nous avons effectué une ponction biotique de la prostate échoguidée transrectale à tous les patients, c'est-à-dire 100% par rapport à 48 % dans l'étude H.

**L'étude IV** vise un lot 160 patients auxquels a été pratiquée une PRR pendant la période 2007-2012.

Pendant la période comprise entre janvier 2000 et décembre 2011 ont été effectuées à Oradea un nombre de 270 prostatectomies radicales. Pendant la période 1 janvier 2007 jusqu'à aujourd'hui se sont réalisées 160 interventions de ce type, preuve non seulement d'un indice de rendement satisfaisant, mais même l'expression de l'adressabilité toujours grandissante des patients de tout le pays vers la réalisation de cette intervention dans notre service.

# Les conclusions générales du doctorat

## Objectif général 1:

Le premier objectif général que nous nous avons fixé avant de commencer cette thèse a été „la détermination de la situation actuelle de la pathologie maligne de la prostate dans la région de Bihor”.

Pour la réalisation de cet objectif général nous avons réalisé trois screenings. Le screening de l'année 2001 qui a représenté le premier screening du cancer de la prostate réalisé dans le pays et qui a été un screening qui s'est fait sur la base de toucher rectal et de la ponction aspirative citologique.

En total les screenings nous ont permis de constituer une étude sur la base des presque 8000 patients qui se sont présentés à notre service durant toute cette période.

Nous avons pu quantifier la situation actuelle du cancer de la prostate dans la région de Bihor sur la base des informations du centre régional de statistique.

Jusqu'en 2007 la détection du cancer de la prostate dans la région de Bihor s'élève en moyenne à 65 nouveaux cas.

En 2008 nous avons observé un doublement de la valeur moyenne annuelle de jusque là, ce qui coïncide avec la finalisation de l'un des screenings commencé par le service d'Urologie d'Oradea en 2007.

Le toucher rectal reste toujours une modalité importante pour la dépistation du cancer de la prostate, surtout en présence de la valeur du PSA total.

Le toucher rectal nous a réellement été utile aux patients avec un cancer avancé local, beaucoup d'entre eux avec un „pelvis congelé”.

## Objectif général 2:

L'objectif général 2 concerne la systématisation des informations liées aux patients avec un cancer de la prostate qui se sont adressés au service d' Urologie de l'Hôpital Régional d'Oradea dans le but de baisser le nombre de jours d'hospitalisation et des coûts liés à ceux-ci.

Nous pouvons dire que indifféremment des coûts d'hospitalisation, l'amortissement se fait dans un temps très court, premièrement à cause de la baisse du nombre de patients ou à cause de la détection en stade incipient de la maladie.

## Objectif général 3:

L'objectif général 3 concerne l'analyse des informations obtenues de l'étude.

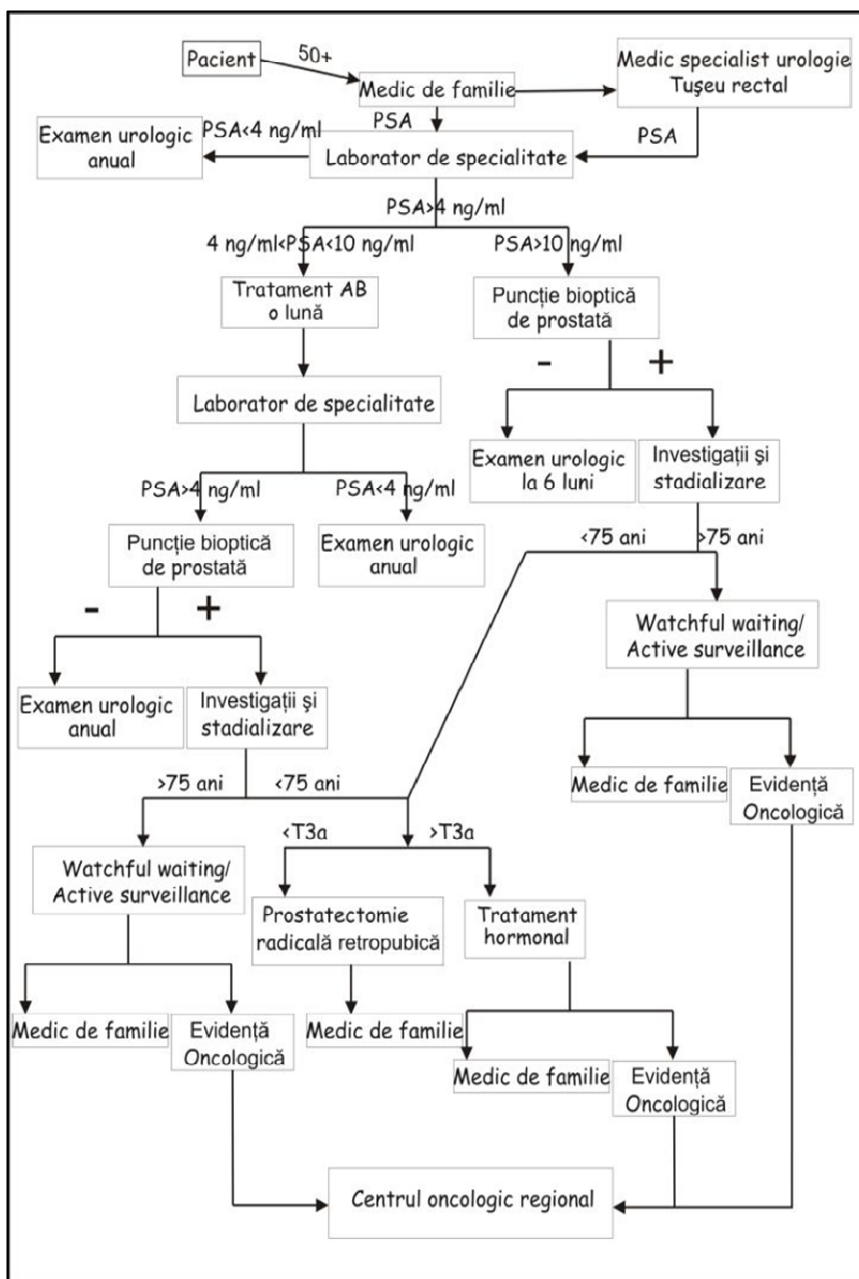
Ces conclusions nous permettent d'affirmer que nous sommes très rapprochés du niveau de la littérature de spécialité en ce qui concerne les résultats de l'attitude thérapeutique que nous avons face au cancer de la prostate ou même supérieurs concernant certains aspects comme par exemple: l'efficacité de la dépistation et le nombre bas de complications postopératoires et du pourcentage de

récidives.

Même si nous avons encore certaines lacunes, nous pouvons dire que nous sommes sur le bon chemin. Le fait de reconnaître qu'il existe des défauts et leur mise en évidence peut nous faire prendre des leçons de ça.

### Objectif général 4:

L'objectif général 4 a été l'apport de propositions d'amélioration au fonctionnement du système actuel.



**Figure 1. Algorithme d'efficience de l'attitude face des patients de sexe masculin avec un âge supérieur à 50 ans concernant le cancer de la prostate du point de vue du médecin spécialiste urologue.**

Les analyses pour la dépistation du cancer de la prostate devraient faire partie de la catégorie des analyses supportées par la caisse nationale de sécurité sociale dans les plus courts délais sachant que le cancer de la prostate repré un problème de santé publique.

Le PSA devrait être gratuit dans n'importe quel service médical pour un dépistage précoce possible, et même obligatoire dans les services avec un pourcentage élevé de patients de sexe masculin qui dépasse l'âge de 50 ans.

Nous considérons que les bénéfices de ces actions seraient la baisse des coûts alloqués aux traitements.

Les cancers de la prostate en phase avancées ont des coûts élevés à long terme; une amélioration dans la qualité de vie de ces patients s'ils sont dépistés en phase de début de la maladie aussi bien qu'une baisse du nombre d'handicapes si nous tenons compte du fait que la population d'âge entre 50 et 65 ans est considérée comme active, puis le pourcentage maximum de détection du cancer de la prostate est malheureusement situé dans cet interval d'âge.

Dans la **Figure 1** nous voudrions proposer un algorithme de trajet de tous les patients d'âge supérieure à 50 ans comme patients considérés à risque. De cet algorithme ressort très clairement que le rôle du spécialiste urologue est relativement limité et qu'au fait les aspects les plus importants devraient être la prévention et le suivie à distance.

Le rôle du spécialiste urologue est limité à la mise du diagnostique et à l'application du traitement alors que le rôle de la prévention et de la dépistation précoce devrait revenir en totalité au médecin de famille qui a un contact beaucoup plus rapproché avec un nombre nettement plus élevé de patients par rapport au médecin.

Ce changement d'attitude devrait être vu non comme une limitation de l'urologue ou bien comme un fardeau apporté aux autres spécialités médicales mais une façon de devenir plus efficace en ce qui concerne la conduite thérapeutique appliquée à tous les patients comme uniques bénéficiaires du système médical.

**Objectif général 5:**

Le cinquième objectif général proposé au début de cette recherche était la présentation d'une alternative thérapeutique utilisée dans notre service.

Nous avons décidé de présenter la prostatectomie radicale retropubienne comme la principale option thérapeutique pour le cancer de la prostate localisé.

Des résultats et conclusions présentés dans l'étude IV résulte que la décision de pratiquer cette intervention dans la Clinique d'Urologie d'Oradea se fait seulement dans les cas très attentivement sélectionnés des patients qui remplissent une série de conditions relativement exigeantes.

Le grand pourcentage de succès des interventions sans complications et le petit nombre de récidives font du service d'Urologie d'Oradea un endroit où le traitement curatif du cancer de la prostate peut être considéré comme étant un succès.