



# Quels liens entre tabagisme et cancer de la prostate ?

Gérard PEIFFER

Pneumologue Tabacologue

CHR Metz-Thionville Hôpital de Mercy

peifferg@aol.com

Remerciements à Jean Perriot (Clermont-Ferrand) et Michel Underner (Poitiers)

LI



## Liens d'intérêt

- Pas de lien d'intérêt pour cette présentation
  - Ni avec l'industrie pharmaceutique
  - Ni avec l'industrie du tabac ou de la e-cigarette



## Tabagisme et cancers en urologie :

- Cancer de la vessie et du rein :
  - **Vessie** : Chez les fumeurs risque accru :  
**OR = 3,37**; IC95 % : 3,01-3,7; Mécanisme dose-dépendant
  - **Rein** : Tabagisme, facteur de risque : **OR = 1,3** associé à des formes plus agressives de cancer du rein

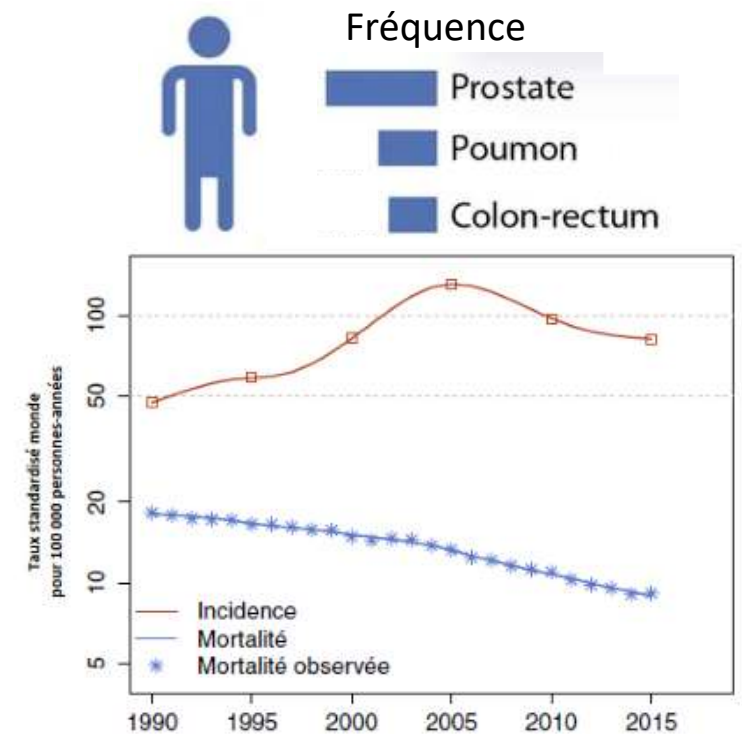
<https://www.e-cancer.fr/>

Defossez G et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Santé publique France, 2019. 20 p.



## Tabagisme et cancers en urologie :

- Cancer de la vessie et du rein :
  - **Vessie** : Chez les fumeurs risque accru : **OR = 3,37**; IC95 % : 3,01-3,7; Mécanisme dose-dépendant
  - **Rein** : Tabagisme, facteur de risque : **OR = 1,3** associé à des formes plus agressives de cancer du rein
- Le **cancer de la prostate (CaP)** ?
  - Au **1<sup>er</sup> rang des cancers chez l'homme**
    - Nettement devant les cancers du poumon et du côlon-rectum.
    - **50 400 nouveaux cas en 2018** en France métropolitaine
  - **Âge médian au diagnostic en 2018 : 68 ans**
  - **Bon, voire très bon pronostic : taux de survie à 5 ans de plus de 90 %.**
    - 80 % des cancers sont diagnostiqués au stade localisé à la prostate



Taux d'incidence et de mortalité par **cancer de la prostate** en France selon l'année (1990-2015)

<https://www.e-cancer.fr/>

Defosse G et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.

Santé publique France, 2019. 20 p.

T. Incid

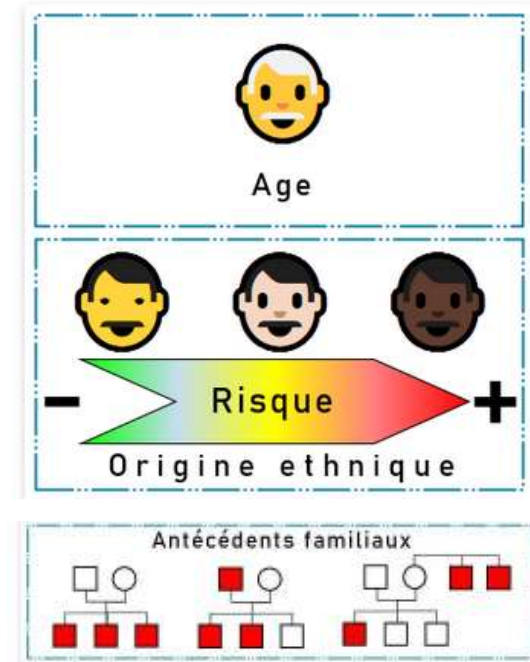


## Le tabagisme n'augmente pas l'incidence du CaP

- Malgré les connaissances
  - Sur les **mécanismes de la cancérogenèse**
  - Les hypothèses sur le **rôle** possible du tabagisme
- **Pas de confirmation d'une association claire tabagisme -augmentation de l'incidence du CaP**
- La méta-analyse de Huncharek le confirme :
  - Pas d'incidence globale majorée: **RR = 1.04**; IC95% : 0.87 -1.24

### Smoking as a Risk Factor for Prostate Cancer: A Meta-Analysis of 24 Prospective Cohort Studies

Huncharek M et al. Am J Public Health 2010; 100: 693–701.





## En revanche, il existe une relation aggravante du tabagisme pour le CaP traité :

- Accord scientifique net : études prospectives, randomisées, méta-analyses
  - Chez les fumeurs / non-fumeurs, il existe
    - Une aggravation du pronostic
    - De la morbidité
    - De la mortalité globale et spécifique au CaP
- Quelque soit le type de traitement du Ca proposé



## Des tumeurs plus agressives, chez les fumeurs

- Majoration du **volume du cancer** : 2.54 vs. 2.16 ml,  $P = 0.016$ , du volume des **cancers de haut grade** 0.58 vs. 0.28 ml,  $P = 0.004$  **plus élevés chez les fumeurs** / non-fumeurs (Ngo)
- Avec une probabilité plus élevée d'une **extension extracapsulaire** et d'un envahissement des **ganglions lymphatiques** (Sato)

Table 2  
Univariate analysis of pathologic and clinical outcomes as a function of smoking history

Parameter	Nonsmoker	Light smoker*	Heavy smoker*	P
Positive margin (%)	14.9%	15.20%	23.10%	0.11
Seminal vesicle involvement (%)	8.4%	6.10%	11.60%	0.38
Extraprostatic extension (%)	26.0%	21.50%	31.50%	0.29
Perineural invasion (%)	80.3%	81.10%	88%	0.31
Angiolymphatic invasion (%)	16.0%	14.80%	22.90%	0.25
Nodal involvement (%)	5.3%	4.70%	5.50%	0.97

Ngo

Variable	Current smoker, n = 226	Nonsmoker, n = 939	P value
Seminal vesicle invasion, n (%)			0.87
Negative	210 (92.9)	878 (93.5)	
Positive	16 (7.1)	217 (23.1)	
Lymph-node involvement, n (%)			<0.001*
Negative	193 (85.4)	710 (75.6)	
Positive	13 (5.8)	27 (2.8)	
Not tested	20 (8.8)	202 (21.5)	
Surgical margin, n (%)			0.17
Negative	137 (60.6)	617 (34.3)	
Positive	89 (39.4)	322 (34.3)	

Sato

Sato N et al. Smoking effect on oncological outcome among men with prostate cancer after radical prostatectomy Jpn J Clin Oncol 2017; 47: 453–457.

Ngo TC et al. Smoking and adverse outcomes at radical prostatectomy. Urol Oncol 2013; 31: 749–754.

Evol péj.



## Un risque d'évolution péjorative du CaP chez les fumeurs

Pour les cas de CaP traité :

- Foerster : n= 22549;  
risque majoré de **métastases** chez les fumeurs persistants : **HR = 2.51**; 95%CI : 1.80-3.51.
- Darcey : risque de **récidives** de CaP :  
comparaison fumeurs actuels et jamais fumeurs :  
**HR=1.48**; 95%CI :1.28 -1.72
- Oh : les fumeurs avec  $\geq$  BMI 25 : **survie** abaissée\*
- Sato : après prostatectomie radicale  
**l'hormonothérapie ne rattrape pas** la progression accélérée par le tabagisme

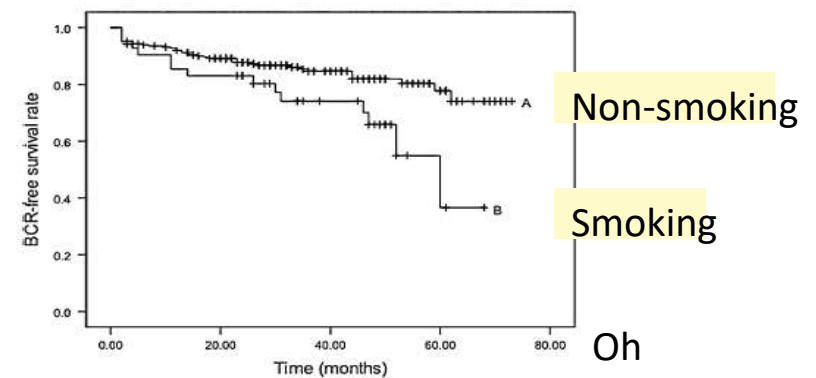
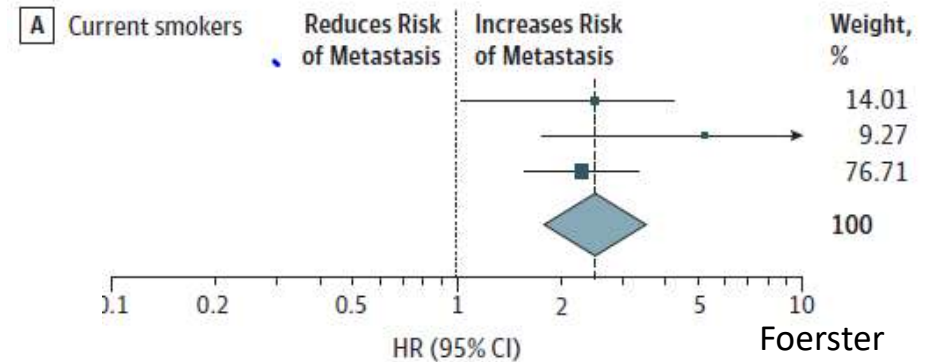


Fig. 2 Biochemical recurrence-free survivals following radical prostatectomy among only the patients with BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> stratified by smoking status at surgery. A nonsmoking group, B smoking group

among only the patients with BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> Mortal.

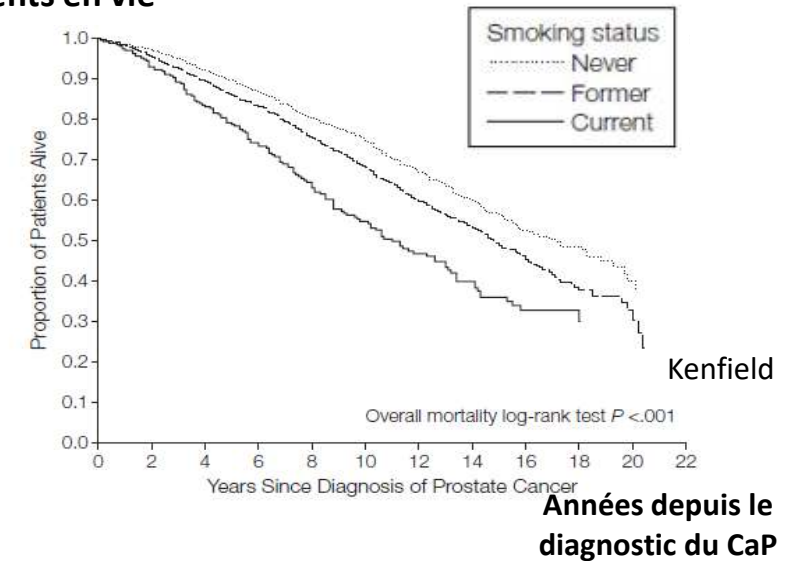




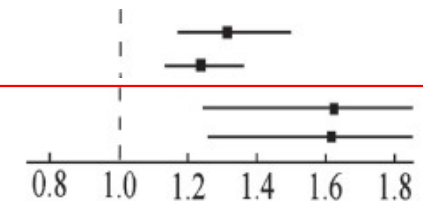
# La mortalité générale et spécifique du CaP est impactée par le tabagisme

- Darcey : chez les fumeurs / NF  
mortalité globale majorée : **HR = 1.96**; CI95% CI :1.69 -2.28.  
mortalité **par CaP majorée** : **HR = 1.79**; CI95% :1.47-2.20.
- Kenfield : étude prospective n= 5366;  
**fumeurs persistants vs jamais fumeurs:**  
risque de mortalité **par CaP** : **HR =1.61**; CI95% : 1.11-2.32 ▶
- Karlsson :  
Tabagisme **persistant** et **survie du CaP** ▶

% patients en vie



Prostate (C61)	CM 1.31 (1.17-1.48)
	OM 1.23 (1.13-1.34)
SCLC (C34)	CM 1.64 (1.25-2.15)
	OM 1.63 (1.26-2.12)



Persistent smoking and survival

Darcey E et al Cancer Treat Rev. 2018 Nov;70:30-40.

Kenfield SA et al. JAMA. 2011 Jun 22;305(24):2548-55.

Karlsson A et al E. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100175

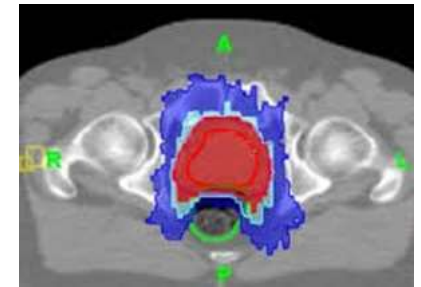
CM cancer mortality OM overall mortality

Compl. Tts



## Complications et des effets secondaires des traitements majorés chez les fumeurs / non-fumeurs

- Quelque soit les thérapeutiques :
  - Chirurgie Radiothérapie Traitement médical
  
- Tolérance des traitement plus mauvaise chez les fumeurs :
  - N=2358 traitement par RTH pour CaP localisés (Steinberger)
  - **Toxicité de la RTH majorée chez les fumeurs persistants HR = 1.80**, P = 0.02;  
chez les anciens fumeurs **HR = 1.45**, P = 0.01
    - Sans augmentation de la toxicité digestive chez les fumeurs / NF (Steinberger)
    - **Avec augmentation de la toxicité digestive** (diarrhées) chez les fumeurs / NF (Pahlajani)



Steinberger E, et al. . BJU Int 2015; 116: 596–603

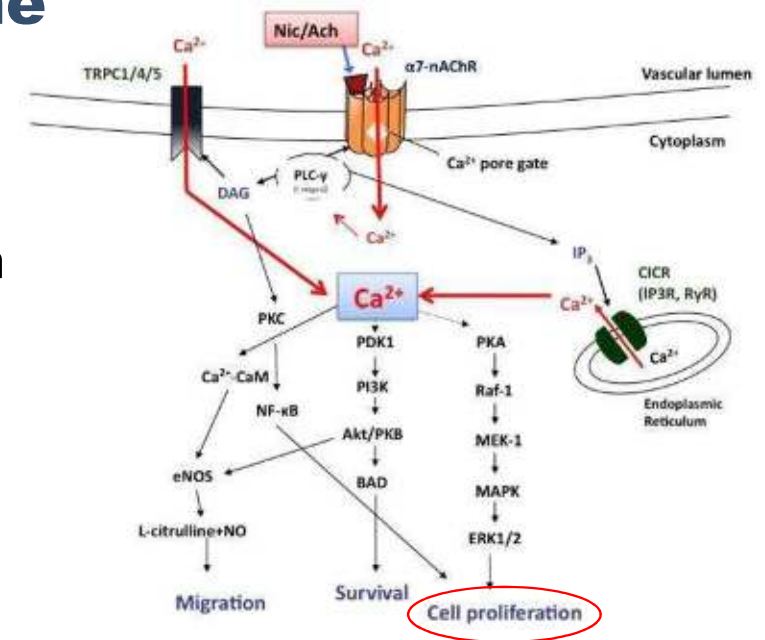
Pahlajani N. 48th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology in Philadelphia..



# Mécanismes (1) : rôle du tabagisme

## Causes précises mal connues

- **Angiogenèse**, prolifération secondaire à l'exposition à la nicotine ?
- Méthylation et **mutations ADN**
- **Substances toxiques** de la fumée de tabac : cadmium (Vijayakumar ), nitrosamines
- Niveau élevé de **testostérone**
- **Concentration d'O<sub>2</sub> abaissée** chez les fumeurs dans les tumeurs traitées ► contrôle incomplet des tumeurs, avec des cellules cancéreuses **moins sensibles à la RTH**.



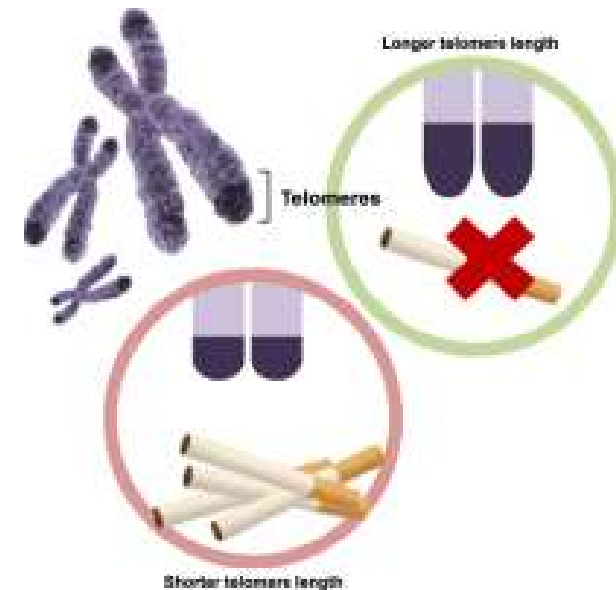
Lee J Life Sci. 2012 Nov 27; 91(0): 1058–1064.

Vijayakumar V et al. Int J Environ Res Public Health. 2021 Aug 6;18(16):8333.



## Mécanismes (2) : rôle des anomalies des télomères

- **Raccourcissement des télomères** ► instabilité chromosomique
- Etude Joshu : 596 H avec CaP dont 46 décèdent :
  - Si au niveau des **cellules du CaP**, existe une variabilité de la longueur des télomères
  - Si dans les **cellules stromales**, télomères courts
- ➔ **Probabilité de décès des patients atteints de CaP : X 14**
- ➔ **Retrouvé chez des fumeurs ou chez des anciens fumeurs sevrés de < 10 ans.**



Joshu CE, Current or recent smoking is associated with more variable telomere length in prostate stromal cells and prostate cancer cells. Prostate. 2018 ;78(3):233-238.

Urol ST



# L'urologue et le sevrage tabagique (ST)

The role of the urologist in smoking cessation: Why is it important?

Roman Sosnowski, Ph.D.<sup>a,\*</sup>, Krzysztof Przewoźniak<sup>b</sup> Urol Oncol 2015; 33(1):30-39.

Best practices for assessing and reporting tobacco use in urology oncology practice and research

Matulewicz RS et al. Urol Oncol. 2021;39(8):446-451.

- Diagnostic d'un CaP ► implémentation programme ST: a "teachable moment" : **urologie, radiothérapie, oncologie**
- Bénéfices :
  - Le ST **diminue** les risques de complications
  - Le **ST améliore la fonction sexuelle**: après prostatectomie : avec la préservation des nerfs caverneux (1<sup>er</sup> élément), **le ST 2<sup>ème</sup> élément qui améliore la fonction sexuelle.**
  - **La durée de l'arrêt du tabac doit être de plus de 10 ans; 5 ans de ST sont insuffisants pour voir des bénéfices (Joshu)**



Gong Z et al. Cancer Causes Control. 2008 Feb;19(1):25-31.

Joshu CE et al. J Natl Cancer Inst. 2011;103(10):835-838.

Kenfield SA et al. JAMA. 2011;305(24):2548-2555.

Safavy S et al. Perm J. 2017;21:16-138.

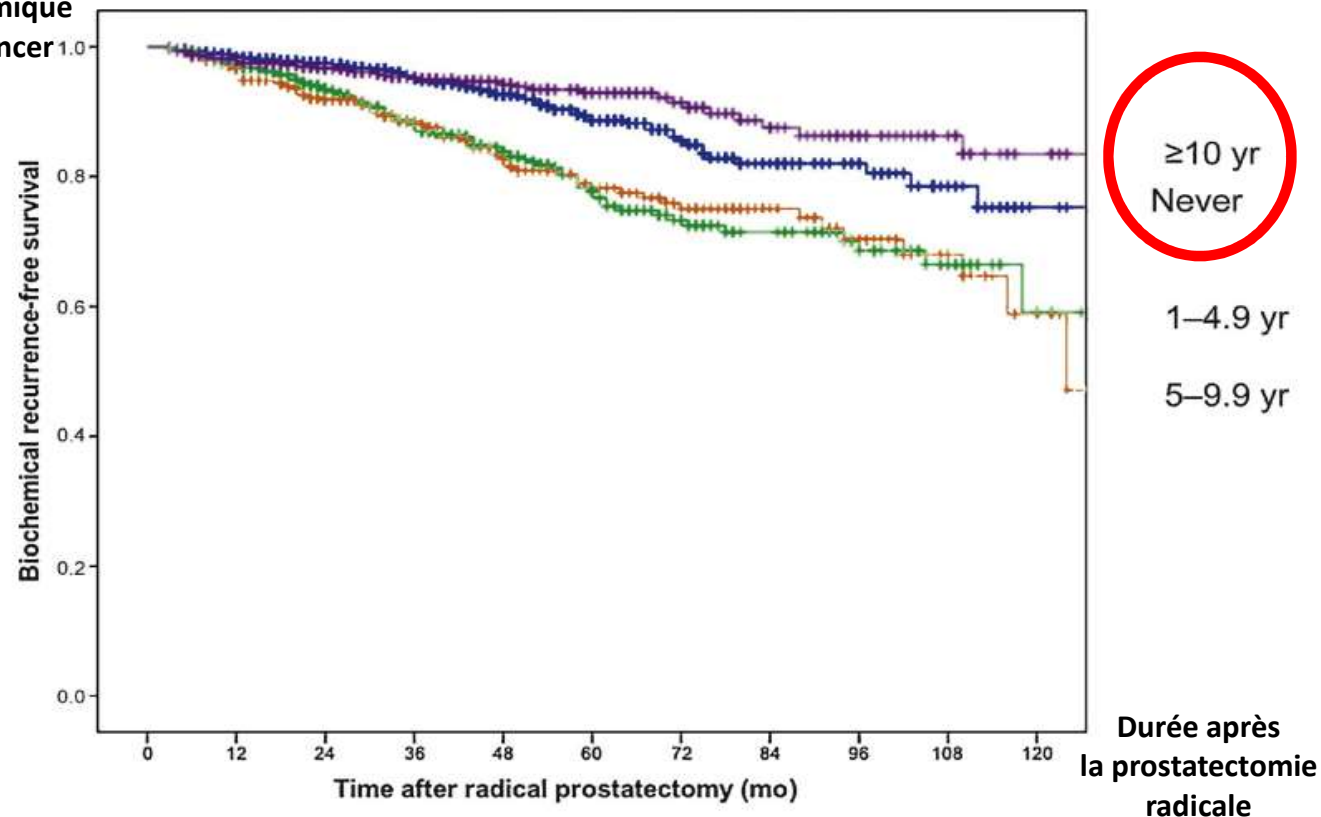


## Confirmation : un sevrage du tabac d'une durée > 10 années est bénéfique !

- Etude en Autriche
- n = 6538 Hommes
- Avec CaP localisé
- Traité par prostatectomie radicale

**Anciens fumeurs qui ont stoppé leur tabagisme, depuis  $\geq 10$  ans** ont le même risque de récurrence biochimique de CaP que les jamais-fumeurs

Survie sans récurrence  
biochimique  
du cancer



Rieken M et al. Association of cigarette smoking and smoking cessation with biochemical recurrence of prostate cancer in patients treated with radical prostatectomy. Eur Urol. 2015;68(6):949–56



## CaP : le dépistage moins bien suivi chez les fumeurs

- Moins bonne observance des consultations
- Moins de dosages de PSA
- Diminution du dépistage chiffrée entre 8-12 %.
- Dépistage : un autre **“teachable moment”** pour le ST





# Conclusions

- **Pas de relation entre tabagisme et incidence du CaP :**  
à l'inverse du cancer de la vessie et du rein.
  - **Relation claire entre tabagisme et pronostic du CaP traité :** risque majeur de récurrence biochimique, de métastases à distance, d'un traitement du CaP moins efficace, d'où augmentation de la mortalité **globale** et **spécifique (liée au CaP) chez les fumeurs.**
  - **Sevrage tabagique** doit être proposé aux patients atteints de cancers urologiques.
    - **ST doit être précoce et au maximum se faire à la cinquantaine**
  - En dehors des cancers, les fumeurs / non-fumeurs :  
risque de dysfonction érectile majoré : **OR = 1.5**
- Le tabagisme : un **facteur de risque en urologie !**







# Merci de votre attention



Centre Pompidou Metz

[peifferg@aol.com](mailto:peifferg@aol.com)