

Le point sur la Surveillance Active dans le Cancer de la Prostate

Prostate cancer Active surveillance: where do we stand ?

Jacques Irani

Service d'Urologie, CHU de Poitiers

Mots clés

- ◆ Cancer de la prostate

Points importants

- Le CaP peut être découvert à un stade indolent, ne mettant pas en jeu le pronostic vital ou fonctionnel du patient.
- Dans le cas d'un CaP indolent, le traitement actif immédiat pourrait ne pas être approprié, responsable d'effets secondaires sans amélioration de la survie ou de la qualité de vie.
- La SA pourrait être dans le cas d'un cancer indolent une option intéressante, avec les réserves suivantes :
 - s'entourer de toutes les précautions pour confirmer l'indolence du CaP et son absence de progression dans le temps ;
 - s'assurer de la compréhension et de l'adhésion du patient à cette modalité de prise en charge.

Keywords

- ◆ Prostate cancer

Key-points

- Prostate cancer (PCa) can be diagnosed at a stage so-called insignificant, i.e. posing no threats for survival or quality of life.
- In the case of an insignificant PCa, immediate active treatment is possibly not appropriate as it can lead to negative side effects without enhancing survival or quality of life.
- Active surveillance (AS) is an interesting option in the case of an insignificant PCA with the following limitations however :
 - the insignificant characteristic of the cancer and the lack of its progression at a later stage should be confirmed with all the available means (re-biopsy, PSA kinetics, MRI) ;
 - the patient should be involved in the decision-making to ensure the best compliance and the lowest level of anxiety.

Keywords

Introduction

La recherche active du cancer de la prostate (CaP) dans une population d'hommes asymptomatiques amène à découvrir une proportion significative de cancers possiblement indolents : ces cancers ne mettant pas en jeu le pronostic vital ni fonctionnel du patient à court terme, pourraient même à long terme ne pas s'exprimer cliniquement en particulier chez des hommes avec un risque de mortalité compétitive en rapport avec des morbidités indépendantes.

Le schéma monolithique de l'histoire naturelle du CaP est remis en cause sur de nombreux arguments qui s'accumulent depuis de nombreuses années pour indiquer qu'il n'y a pas un CaP mais des CaP, différents dans leur évolution. Ces arguments proviennent :

- de la différence marquée entre la prévalence du CaP découvert du vivant des hommes dans une population et celle retrouvée dans les études autopsiques (1) ;

- de l'étude de l'évolution naturelle du CaP sur des grandes cohortes de patients ayant un CaP localisé non traité: le décès entraîné par le CaP non traité est très variable en fonction de la différenciation des cellules tumorales (2).

Cette différence de l'évolution entre différents CaP a suggéré une prise en charge adaptée afin d'éviter un traitement inadéquat. La surveillance active (SA) consiste à reporter le traitement actif à but curatif chez des sujets ayant un CaP localisé à très faible risque de progression et une espérance de vie > 10 ans (différence avec le « Watchful Waiting » qui consiste en une abstention avec traitement palliatif en cas de symptôme). Cependant en raison du risque d'erreur diagnostique (CaP considéré à tort comme indolent) et celui de la progression potentielle au cours des années, en particulier chez un sujet jeune au moment du diagnostic, une surveillance bien codifiée doit être organisée pendant plusieurs années et le patient doit être prêt à envisager un traitement actif dès que les indicateurs de surveillance suggèrent une révision du risque à la hausse. Cette surveillance doit être

Correspondance :

Jacques Irani

Service d'Urologie, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers

E-mail : j.irani@chu-poitiers.fr

Disponible en ligne sur www.academie-chirurgie.fr

1634-0647 - © 2013 Académie nationale de chirurgie. Tous droits réservés.

bien comprise et acceptée par le patient ce qui implique que la SA ne peut être qu'une décision partagée entre le médecin et le patient.

Evaluation de la SA

L'évaluation de référence serait un essai randomisé comparant le traitement actif immédiat standard (prostatectomie totale, radiothérapie externe, brachythérapie) à la surveillance active dans une population sélectionnée (critères d'inclusion en faveur d'un CaP localisé à très bas risque). Cette étude a été mise sur pied et interrompue en raison d'un recrutement insuffisant. Il s'agit de l'étude START qui aurait dû randomiser plus de 2 000 hommes et se terminer en 2027 (3). L'évaluation de la pertinence de la SA doit passer donc par d'autres méthodologies et des éclairages différents dont la concordance des conclusions constituerait le faisceau d'arguments nécessaire à la validation de cette modalité de prise en charge.

L'approche épidémiologique

De nombreuses études rétrospectives de cohorte ont montré une évolution variable du CaP en fonction de différents critères dont la différenciation (actuellement classée selon le grade de Gleason), critère prédictif de l'évolution retrouvé de façon consensuelle par tous les investigateurs. L'étude de l'équipe d'Albertsen (2) reposant sur l'évaluation d'une cohorte de 14 500 hommes ayant un CaP localisé non traité illustre bien l'impact de la différenciation du CaP sur la mortalité spécifique : parmi les décès toutes causes confondues, la proportion de décès à 10 ans dus au CaP varie de presque zéro à plus de 50 % en fonction du score de Gleason.

La cohorte prospective monocentrique

L'équipe de l'hôpital Universitaire de Toronto a commencé à proposer la surveillance active aux patients appropriés depuis plus de 15 ans avec des résultats encourageants : 97,2 % de survie spécifique avec un recul médian de 6,8 ans sur une cohorte de 450 hommes (4). Le Ratio mortalité globale/mortalité spécifique était de 18,6. Il faut noter que 30 % de la cohorte a été reclassée à un risque plus élevé et un traitement actif a été alors proposé. Cette proportion d'environ 30 % est retrouvée dans la majorité des programmes de recherche sur la SA, soulignant l'importance de la confirmation et la surveillance dans le temps du statut de « très bas risque ».

D'autres groupes depuis évaluent de façon longitudinale la SA dans leur institution et retrouvent une survie spécifique proche de 100 % avec un recul encore insuffisant cependant pour permettre des conclusions fermes (5).

La cohorte prospective internationale : l'étude PRIAS (The Prostate cancer Research International : Active Surveillance study)

Il s'agit d'une base de données longitudinale observationnelle débutée en 2006. Les données sont saisies directement sur Internet. Plus de 2 000 hommes ont été inclus dans 100 centres (17 pays). La survie spécifique est excellente - avec un recul qui reste cependant insuffisant. Le risque a été revu à la hausse dans 27 % des cas et 22 % des patients ont eu une conversion à un traitement actif (6,7).

L'essai randomisé : l'étude PIVOT

Cette étude (8) a randomisé des patients ayant un CaP localisé soit dans un bras prostatectomie totale soit dans un bras abstention (watchful waiting). Il ne s'agissait pas de surveillance active stricto sensu dans ce dernier bras puisque les patients n'avaient pas les critères stricts de suivi caractéristiques de la SA. L'essai n'a pas montré de différence de survies globale ou spécifique entre les deux bras. Une différence en faveur de la prostatectomie n'était retrouvée que dans le sous-groupe des patients ayant un PSA > 10 ng/ml (non éligibles pour la SA).

Les critères d'inclusion

Comment déterminer qu'un CaP est indolent ?

Les facteurs pronostiques de base sont le stade clinique au toucher rectal (TR), le PSA et le score de Gleason. Lorsque la tumeur n'est pas perçue ou à peine au TR (T1c ou T2a), le PSA < 10 ng/mL et le score de Gleason à 6 ou moins (pas de grade 4), le consensus est qu'il s'agit d'une tumeur à faible risque de progression. Cependant pour la majorité des experts, ces critères sont insuffisants pour établir avec une probabilité acceptable le diagnostic de cancer indolent : des éléments supplémentaires permettent d'améliorer les performances de prédiction d'indolence, principalement les caractéristiques anatomopathologiques retrouvées sur l'échantillonnage prostatique prélevé au moment de la biopsie. Ces caractéristiques doivent être en faveur d'un faible volume tumoral : nombre de carottes envahies par le cancer et pourcentage d'envahissement de chaque carotte positive limités. Par exemple pour l'étude prospective française SURACAP (PHRC 2007) évaluant une cohorte de patient candidats à la SA, les critères d'inclusion établis suite à une revue de la littérature, restreignaient à 2 le nombre maximum de carottes avec cancer et chaque carotte positive ne devait pas comprendre plus de 3 mm de cancer (9). D'autres critères sont utilisés de façon variable selon les équipes : la densité du PSA (rapport du PSA et volume prostatique) et la cinétique de progression du PSA essentiellement.

Confirmation du caractère indolent d'un CaP et suivi

Pour limiter le double risque 1- d'une erreur de classification initiale (classant à tort le cancer dans le groupe du bas risque) et 2- de la progression ultérieure vers un cancer plus agressif, les patients en SA ont actuellement une biopsie de confirmation à quelques mois de la 1^{ère} biopsie puis des biopsies régulières à distance ainsi que des contrôles biologiques (PSA) et cliniques (TR) : dans l'étude française multicentrique SURACAP par exemple, une biopsie de confirmation était requise à trois mois puis à un an et tous les deux ans (9). Le couple PSA/TR était effectué tous les six mois.

Perspectives d'amélioration du classement de risque du CaP

Des facteurs pronostiques supplémentaires dans le cadre de la SA sont déjà utilisés même si leur évaluation reste incomplète : essentiellement l'imagerie par IRM et de nouveaux marqueurs tels les marqueurs génétiques urinaires (PCA3 et gènes de fusion). Leur rôle exact dans la SA reste à définir mais leur intégration validée dans un futur proche dans l'algorithme décisionnel d'une SA est très vraisemblable (10).

Le point de vue du patient

Le point de vue du patient est essentiel et l'option de la SA, lorsqu'elle est appropriée, doit être présentée de façon claire et loyale avec les autres options validées de traitement immédiat. La bonne compréhension de la stratégie et son acceptation sont la meilleure garantie d'une bonne adhésion à un suivi long et contraignant et une gestion optimale de l'anxiété en rapport avec le cancer non traité.

Références

1. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977 ; 20 : 680-8.
2. Lu Yao, Albertsen PC, Moore Df, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009 ; 302 : 1202-09.
3. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499174>
4. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 126-31.
5. Lawrentschuk N, Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer: an update. *Nat Rev Urol* 2011 ; 8 : 312-20.
6. Bangma CH, Bul M, Roobol M. The Prostate cancer Research International: Active Surveillance study. *Curr Opin Urol* 2012 ; 22 : 216-21.
7. Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer Worldwide: The PRIAS Study. *Eur Urol* 2013 ; 63 : 597-603.
8. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer: Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. *(PIVOT) N Engl J Med* 2012 ; 367 : 203-13.
9. Fromont G, Irani J, Ruffion A, Avances C, Rigaud J, Mallick S et al. Interest of early confirmatory biopsies and centralized pathological review to select prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2011 ; 10 : 315.
10. Vargas HA, Akin O, Afaq A et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol* 2012 ; 188 : 1732-8.