



# Surveillance active du cancer de la prostate

Rev Med Suisse 2011 ; 7: 2388-91

**M. Valerio**  
**L. Vaucher**  
**Y. Cerantola**  
**D. Berthold**  
**F. Herrera**  
**P. Jichlinski**

Drs Massimo Valerio, Laurent Vaucher et Yannick Cerantola  
 Pr Patrice Jichlinski  
 Service d'urologie  
 Dr Dominik Berthold  
 Service d'oncologie  
 Dr Fernanda Herrera  
 Service de radio-oncologie  
 CHUV, 1011 Lausanne  
 massimo.valerio@chuv.ch

## Active surveillance in prostate cancer

The spread of PSA in the screening of prostate cancer has almost doubled the incidence of this disease in the last twenty years. An improved understanding of the natural history of this cancer allows for risk stratification of the disease and to better predict insignificant prostate cancer. Active surveillance has recently been proposed as a new option to delay or avoid a radical treatment for patients with low-risk disease. The principle, results and future perspectives of this treatment modality are discussed in this review.

La généralisation du dosage du PSA comme test de dépistage du cancer de la prostate a eu pour effet une importante augmentation de l'incidence de cette maladie ces vingt dernières années. Une meilleure compréhension de l'évolution naturelle de l'adénocarcinome prostatique permet aujourd'hui de stratifier le risque lié à la maladie et de prédire, dans une certaine mesure, les tumeurs non cliniquement significatives au moment du diagnostic. La surveillance active s'est affirmée dernièrement comme une nouvelle stratégie thérapeutique pour permettre de différer ou d'éviter un traitement radical pour les tumeurs à faible risque de progression. Le rôle, les résultats actuels ainsi que les perspectives futures de cette nouvelle option de traitement sont discutés dans cet article.

## INTRODUCTION

Dans les pays occidentaux, le cancer de la prostate (CaP) est la tumeur maligne solide la plus fréquemment diagnostiquée chez l'homme. Sa prévalence a presque doublé ces vingt dernières années, mais est toutefois très variable selon les pays.<sup>1</sup> Aux Etats-Unis, la probabilité qu'un CaP soit diagnostiqué chez un homme est deux fois supérieure qu'en Angleterre, en raison de leurs différences de politique en matière de dépistage du CaP. Malgré le fait que la mortalité liée au CaP ait diminué dans ces deux pays, la diminution observée aux Etats-Unis a été plus marquée ces dernières années. Le dépistage du CaP dans la population reste un sujet débattu dans la communauté médicale; actuellement, il est effectué par le dosage du PSA (antigène spécifique de la prostate) et le toucher rectal. En cas de PSA élevé ou de toucher rectal suspect, des biopsies transrectales de la prostate sont effectuées. Par définition, le dépistage a pour but premier de diagnostiquer une mala-

die chez des patients qui ne sont pas encore symptomatiques, afin de diminuer la mortalité liée à cette maladie. Une sensibilité et une spécificité élevées du test effectué pour le dépistage sont donc importantes. La valeur statistique qui caractérise le mieux la qualité d'un marqueur de *screening* est la valeur prédictive positive, soit le nombre de patients avec un marqueur élevé qui présentent effectivement la maladie. La valeur prédictive positive pour une valeur de PSA > 4 ng/dl est approximativement de 30%, ce qui signifie qu'environ un homme sur trois présentant un PSA en dessus de cette valeur va avoir un adénocarcinome détecté à la biopsie prostatique.<sup>2</sup> La question de la qualité du PSA, comme marqueur du CaP, a été indirectement investiguée dans deux études publiées récemment. La première est une étude américaine multicentrique (Prostate, lung, colon, ovarian cancer screening study), qui a randomisé 76 693 patients entre dépistage annuel du CaP et suivi médical standard. Cette étude n'a pas démontré de différence significative de mortalité dans les deux groupes de patients, pour un suivi s'étendant de sept à dix ans.<sup>3</sup> La seconde est une étude européenne multicentrique (European randomized study of screening for prostate cancer) qui a comparé deux



groupes de patients: le premier groupe a bénéficié d'un dépistage par dosage du PSA tous les quatre ans, alors que le second groupe a été suivi selon les mêmes critères, mais sans dépistage systématique. Dans cette étude, une diminution de la mortalité de 20%, après un suivi moyen de neuf ans, a été observée chez les patients bénéficiant d'un dépistage.<sup>4</sup> La différence en termes de risque absolu de mortalité liée au CaP est de 0,71 décès pour 1000 hommes, ce qui signifie que 1410 hommes doivent suivre le *screening* pour prévenir un décès dû au CaP sur une durée de neuf ans. Une méta-analyse Cochrane de 2011 démontre quant à elle que la différence de mortalité liée spécifiquement au CaP entre les groupes *screening-non screening* n'est pas significative, bien que le cancer soit diagnostiqué plus fréquemment dans le groupe des patients ayant suivi un programme de *screening*.<sup>5</sup>

Ces résultats discordants ne répondent pas de manière définitive à la question de l'utilité du dépistage, mais soulèvent en filigrane le problème du surtraitement des patients atteints par le CaP.

## LOGIQUE DE LA SURVEILLANCE ACTIVE

Les traitements du CaP à visée curative actuellement reconnus sont la prostatectomie radicale et la radiothérapie soit externe, soit la brachythérapie. Les progrès de ces traitements, liés à la standardisation de la technique chirurgicale et aux innovations technologiques de la radiothérapie, ont permis d'améliorer les résultats fonctionnels et oncologiques de ces deux traitements. Ces résultats doivent malgré tout être pondérés par leur impact négatif sur la fonction mictionnelle et sexuelle. Le but actuel du diagnostic du CaP n'est plus seulement de diagnostiquer la maladie, mais d'identifier les patients qui nécessitent un traitement afin idéalement de ne pas décéder du cancer ou de ne pas subir les complications liées à l'évolution locale ou systémique de la maladie. Les examens anatomopathologiques de la prostate de patients décédés pour d'autres raisons ont démontré que la prévalence histologique des foyers microscopiques de CaP était à 27 et 34% chez des patients âgés de 30 à 40 et 40 à 50 ans respectivement.<sup>6</sup> Etant donné que la mortalité du CaP est estimée à un patient sur huit, la progression de la maladie est lente et le délai entre le diagnostic et la curabilité de la maladie est relativement long. Identifier les patients à traiter devrait donc devenir un des objectifs du diagnostic. La synthèse des connaissances actuelles permet de déterminer avec une certaine précision les patients chez qui un traitement curatif immédiat pourrait être reporté. C'est en 1994 que l'anatomopathologiste Epstein a décrit pour la première fois les critères pour définir un CaP non cliniquement significatif: un volume tumoral inférieur à 0,5 ml, une densité du PSA inférieure à 0,15 ng/ml/cm<sup>3</sup> (PSA/volume prostatique), la présence de moins de 3 mm de tissu néoplasique et l'absence de grade de Gleason 4 ou 5 sur les biopsies prostatiques.<sup>7</sup> Ces critères ont été par la suite validés par plusieurs études, qui ont corrélé la mortalité des patients atteints d'un CaP non traité avec les données cliniques et histologiques.<sup>8-10</sup> Aujourd'hui, des nomogrammes (<http://nomograms.mskcc.org/Prostate/index.aspx>) permettent de calculer la probabilité d'avoir un CaP

cliniquement significatif selon la valeur du PSA et les résultats des biopsies prostatiques. Le nouveau défi dans la stratégie de traitement du CaP est d'améliorer la stratification des risques, et donc de définir les patients à traiter immédiatement et les patients chez qui le traitement peut être différé, voire abandonné.

Le but de la surveillance active (SA) est donc de différer un traitement immédiat du CaP, et de suivre attentivement l'évolution naturelle de la maladie pour ne la traiter qu'en cas de progression.<sup>11</sup> Cela doit être distingué de l'attentisme thérapeutique, qui a pour but de traiter les patients lorsqu'ils deviennent symptomatiques de la maladie. L'objectif est ici palliatif, alors le but de la SA demeure curatif. C'est pour cette raison que le choix de la SA comme traitement implique un suivi clinique et biologique régulier. Les critères de progression de la maladie adoptés dans les différents centres ne sont pas encore validés, mais la stratégie est commune.<sup>12</sup> Un exemple des critères d'inclusion et de protocole de suivi est donné dans les **tableaux 1** et **2**. Si la maladie progresse localement, augmentant ainsi le risque intrinsèque de la maladie, un traitement à visée curative est proposé au patient. Plusieurs grandes études observationnelles ont étudié l'histoire clinique de patients avec un CaP de bas risque ayant opté pour une SA.<sup>13-15</sup> Ces études ont uniformément démontré un faible taux de progression vers une maladie métastatique, et une faible mortalité spécifique; de plus, la majorité des patients n'ont pas eu besoin de traitement pendant la durée de l'étude. Le problème de ces études reste bien entendu la durée du suivi, souvent inférieure à dix ans.

## LA SURVEILLANCE ACTIVE POUR QUELS PATIENTS?

Le choix de la SA comme modalité de prise en charge du CaP est une possibilité qui peut être proposée aux patients dans des situations bien définies. Deux composan-

**Tableau 1. Critères d'inclusion type dans un protocole de surveillance active**

- PSA inférieur à 10 ng/ml
- Absence de grade de Gleason 4 ou 5
- Stade clinique ≤ 2a
- Maximum trois biopsies positives
- Maximum 50% de chaque échantillon envahi
- Espérance de vie de plus que dix ans

**Tableau 2. Protocole de suivi type des patients en surveillance active**

Toucher rectal	PSA	Biopsies prostatiques	IRM ou autre examen radiologique
Aux trois mois	Aux trois mois	<ul style="list-style-type: none"><li>• En cas de modification du PSA, du toucher rectal ou en cas de nouveaux symptômes pouvant être liés au cancer de la prostate</li><li>• Dans tous les cas une fois par an/deux ans</li></ul>	Selon indication clinique



tes doivent être attentivement évaluées dans ce choix individuel: la maladie et le patient.<sup>11</sup>

Un protocole de SA nécessite la compréhension de la stratégie de la part du patient. De plus, la bonne compliance de ce dernier est nécessaire pour pouvoir éviter une progression vers une maladie non curable. Comprendre les bénéfices et les risques de chaque option thérapeutique est donc extrêmement important. Le principal avantage de la SA est d'éviter ou de différer les effets secondaires des traitements curatifs. Ces derniers sont souvent difficiles à comprendre par le patient. Les aspects psychologiques liés au stress de la progression du CaP doivent également être pris en compte. L'anxiété liée à la présence du cancer peut conduire le patient à choisir un traitement curatif malgré la non-évolution de la maladie.<sup>16</sup> Une étude a évalué plusieurs scores liés à la qualité de vie en comparant deux groupes de patients, l'un traité de façon curative et l'autre choisissant une attitude attentiste. Dans leur analyse, les auteurs ont démontré que la qualité de vie ajustée à l'espérance de vie des patients ayant opté pour la SA était meilleure que celle des patients ayant choisi un traitement curatif d'emblée.<sup>17</sup>

## RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR LA SURVEILLANCE ACTIVE

La plus large série comprenant 450 patients inclus dans un protocole de SA a été publiée par le groupe canadien de Klotz en 2010.<sup>13</sup> Avec un suivi moyen de sept ans, la survie totale était de 78,6% et la survie liée au CaP était de 97,2%. Dans le suivi, 30% des patients ont bénéficié d'un traitement radical à cause d'une progression de la maladie biologique, clinique ou histologique. Une revue non systématique des séries des patients en SA, au total > 2000 patients, a confirmé ces résultats avec un taux de survie total lié au CaP de 99,7%. 66% des patients après 43 mois d'observation n'ont pas eu d'intervention.<sup>1</sup> Étant donné la progression lente de la maladie, ces études nécessitent un suivi à plus long terme pour confirmer ces résultats.

Une réponse définitive concernant le rôle de la SA dans la prise en charge du CaP à faible risque de progression devrait être apportée par des études cliniques randomisées; deux études de ce type sont actuellement en cours en Angleterre et au Canada. Ces études, initiées en 2001 et 2007 respectivement, pourront probablement clarifier beaucoup d'aspects, mais les premiers résultats ne devraient pas être connus avant dix ans.<sup>18</sup>

## DÉVELOPPEMENTS FUTURS

Dans le but d'améliorer la stratification du risque de la maladie, des outils radiologiques et des marqueurs biologiques sont en cours d'évaluation. L'IRM multiparamétrique de la prostate a montré une bonne corrélation avec les résultats histologiques sur les pièces de prostatectomie radicale. Dans des études récentes, il a été en outre démontré que l'IRM permet de stratifier le risque et peut être un outil complémentaire pour déterminer la progression de la maladie chez les patients ayant choisi la SA.<sup>19</sup> Ces résultats nécessitent d'être validés dans de plus larges séries de

patients. Une nouvelle approche radiologique, dont le coût est inférieur à l'IRM, est l'utilisation de l'ultrason prostatique guidé par ordinateur (Histo scanning, Advanced medical diagnostics, Waterloo, Belgium). Cette technique a montré une bonne précision dans la détection des foyers prostatiques de plus de 0,5 ml, c'est-à-dire le seuil d'un CaP cliniquement significatif, dans une série de 29 patients.<sup>20</sup>

En raison de la faible spécificité du PSA dans le CaP, plusieurs autres marqueurs sont en cours d'investigation. L'antigène du CaP 3 (PCA3) est celui qui présente actuellement les meilleurs résultats. Le PCA3 est un test basé sur la détection d'un ARN messager non codant spécifique à la prostate, et surexprimé environ huit fois dans le CaP. Son avantage principal réside dans l'utilisation de l'urine pour le dépistage. Plusieurs études ont démontré des taux de sensibilité (60%) et spécificité (81%) supérieurs au PSA total. Ces valeurs semblent même supérieures pour des valeurs de PSA de moins de 4 ng/ml (sensibilité de 74% et spécificité de 91%).<sup>21</sup> Si ce test onéreux peut permettre d'éviter des biopsies inutiles, il n'y a pas à ce jour suffisamment de données pour supporter son utilisation de routine.<sup>22</sup>

## CONCLUSION

Le *screening* du CaP a permis de mettre en évidence un nombre grandissant de cancers dont la signification clinique est peu claire, et l'évolution incertaine. La SA s'est imposée ces dernières années comme une nouvelle modalité de prise en charge de ce type de pathologie. La clé de voûte de l'inclusion de patients dans un tel suivi est la stratification initiale du risque, et la possibilité pour le patient de comprendre et d'accepter les risques et les bénéfices liés à cette alternative. ■

### Implications pratiques

- > Malgré que le cancer de la prostate soit la tumeur solide la plus fréquente chez l'homme, la progression de la maladie est lente dans la plupart des cas et la mortalité spécifique faible
- > La stratification du risque lié au stade du cancer de la prostate est un point crucial dans la prise en charge de la maladie pour chaque patient
- > La surveillance active est une stratégie thérapeutique à visée curative qui permet de différer ou d'éviter un traitement radical immédiat
- > La compréhension des risques, des bénéfices et une compliance au suivi sont des critères nécessaires pour l'inclusion de tout patient dans un protocole de surveillance active



## Bibliographie

- 1 \* Albertsen PC. When is active surveillance the appropriate treatment for prostate cancer? *Acta Oncol* 2011;50(Suppl. 1):120-6.
- 2 Schröder FH, van der Crujssen-Koeter I, de Koning HJ, et al. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000;163:806-12.
- 3 \* Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *New Engl J Med* 2009;360:1310-9.
- 4 Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *New Engl J Med* 2009;360:1320-8.
- 5 Ilic D, O'Connor D, Green S, et al. Screening for prostate cancer: An updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2011;107:882-91.
- 6 Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150:379-85.
- 7 Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-74.
- 8 Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095-101.
- 9 Johansson JE, Andren O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291:2713-9.
- 10 Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *New Engl J Med* 1994;330:242-8.
- 11 Staerman F, Peyromaure M, Irani J, et al. Active surveillance for localized prostate cancer. *Prog Urol* 2011;21:448-54.
- 12 Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: From definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009;55:1321-30.
- 13 \* Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:126-31.
- 14 Shappley WV, Kenfield SA, Kasperzyk JL, et al. Prospective study of determinants and outcomes of deferred treatment or watchful waiting among men with prostate cancer in a nationwide cohort. *J Clin Oncol* 2009;27:4980-5.
- 15 van As NJ, Norman AR, Thomas K, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008;54:1297-305.
- 16 Latini DM, Hart SL, Knight SJ, et al. The relationship between anxiety and time to treatment for patients with prostate cancer on surveillance. *J Urol* 2007;178:826-31.
- 17 Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, et al. Active surveillance compared with initial treatment for men with low-risk prostate cancer: A decision analysis. *JAMA* 2010;304:2373-80.
- 18 \*\* Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: Trials and tribulations. *World J Urol* 2008;26:437-42.
- 19 van As NJ, de Souza NM, Riches SF, et al. A study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in men with untreated localised prostate cancer on active surveillance. *Eur Urol* 2009;56:981-7.
- 20 Braeckman J, Autier P, Soviany C, et al. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU Int* 2008;102:1560-5.
- 21 Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-15.
- 22 Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, Andre J, et al. Urinary prostate cancer 3 test: Toward the age of reason? *Urology* 2010;75:447-53.

\* à lire

\*\* à lire absolument