

La surveillance active dans la prise en charge du cancer de la prostate précoce

Rev Med Suisse 2009; 5: 2442-7

P. Jichlinski
 D. R. Berthold
 A. Zouhair
 A.-C. Griesser
 J.-Y. Meuwly
 J. O. Prior
 B. Lhermitte
 A. Doerfler
 C. Treuthardt
 V. Praz, T. Tawadros
 L. Vaucher
 D. Aymon
 A. Marazzi, F. Levi
 J. Beckmann
 S. Leyvraz, J. Bauer

Active surveillance for early-stage prostate cancer

Diagnostic and treatment management of prostate cancer at its initial stage continues to raise important debates within the involved medical community. To establish a protocol for active surveillance, a validated option in specific conditions of localised prostate cancer management for eight years, is a unique opportunity to gather different specialists in this field. This paper presents this concept.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique au stade initial du cancer de la prostate continue à susciter d'importants débats au sein de la communauté médicale impliquée. Etablir un protocole de surveillance active – option thérapeutique validée depuis huit ans dans des conditions définies de la prise en charge du cancer localisé de la prostate – constitue une occasion unique de regrouper les compétences des différents spécialistes du domaine. Cet article présente ce concept.

INTRODUCTION

«Rester libre exige de demeurer sur une ligne de crête, selon un équilibre difficile, entre deux abîmes». Cette phrase de Jean-Paul Sartre exprime parfaitement l'ambiguïté des choix que le patient et son médecin vont affronter à l'annonce de la découverte d'un cancer de la prostate a priori sans traduction clinique.

Subitement confronté à sa condition de mortel, à l'approche du vieillissement avec son cortège de petites faiblesses tant dans la vie quotidienne que dans l'intimité, le patient doit envisager des modifications potentiellement drastiques de sa qualité de vie en fonction des traitements qui lui sont proposés. Le médecin a la tâche difficile de conseiller son patient en pondérant intérêts existentiels, risques inhérents à l'évolution du cancer et conséquences thérapeutiques.

Par son histoire naturelle exceptionnelle dans sa durée et son évolution, le cancer de la prostate se prête à une analyse fine et circonstanciée de sa prise en charge thérapeutique; et l'élévation de son incidence, en particulier chez le sujet jeune avec la mise en évidence de tumeurs peu agressives sous la pression d'un dépistage même non systématisé, remet en question le pragmatisme de nos conceptions thérapeutiques usuelles. La surveillance active, mode original et spécifique de prise en charge d'une affection maligne, vise à préserver dans le temps la fonction de l'organe atteint, tout en optimisant la mise en

application des moyens thérapeutiques inéluctables. L'objectif de cette revue est d'expliquer l'intérêt de la méthode dans le traitement du cancer de la prostate précoce et d'évaluer les résultats préliminaires après huit ans d'expérience.

DÉFINITION DE LA SURVEILLANCE ACTIVE

Les deux cas cités en exemple (figures 1 et 2) illustrent les deux types «d'abstention thérapeutique» admis dans la prise en charge du cancer de la prostate, la surveillance active ou l'observation attentive, respectivement *active surveillance* or *watchful waiting* en anglais. Ils répondent à des définitions distinctes. Dans la première situation, le traitement du cancer asymptomatique, infraclinique, estimé indolent (voir définition plus loin) est remis en question à chaque étape d'un suivi protocolé de façon à proposer un traitement à visée sélective ou curative

BW, 1944

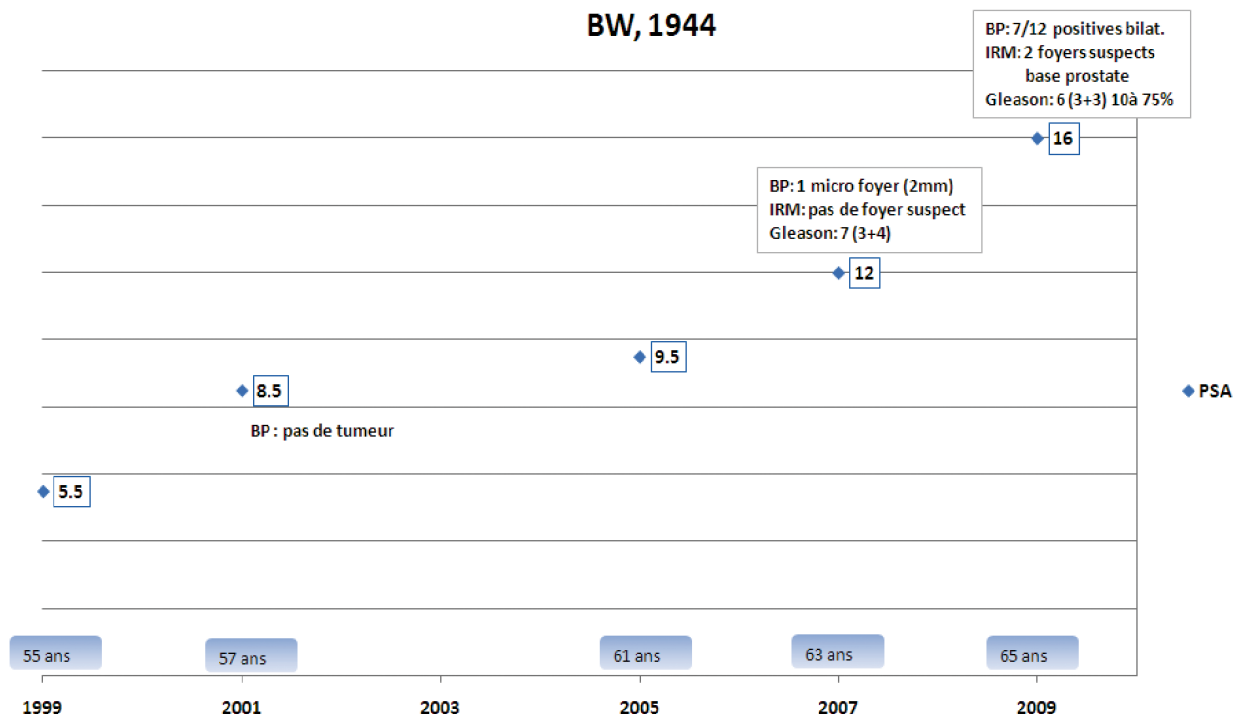


Figure 1. Surveillance active

BP: biopsie de la prostate; IRM: imagerie par résonance magnétique.

Note: A l'âge de 55 ans, l'antigène spécifique prostatique (PSA), dans le cadre d'un examen de routine, montre une valeur de 5,5 ng/ml soit une valeur sensiblement au-dessus de la norme pour l'âge (<3 ng/ml). La poursuite de l'ascension du marqueur à 8,5 ng/ml motive deux ans plus tard la prise de biopsies échoguidées de la prostate: pas de tumeur. Six ans plus tard, une deuxième série de biopsies met en évidence un seul foyer (2 mm) d'adénocarcinome de score de Gleason 3+4=7. L'évolution du PSA entre 2007 et 2009 et les dernières biopsies, qui révèlent une accentuation de la charge tumorale, incitent le patient et le médecin spécialiste à convenir d'un traitement actif. Une prostatectomie radicale est programmée.

suffisamment tôt pour éviter les inconvénients d'une progression locale ou systémique de la maladie. Dans la deuxième situation, le traitement est introduit à l'annonce d'un événement clinique lié à l'évolution de la maladie.

CANCER INSIGNIFIANT OU MALADIE INDOLENTE

La relative innocuité de certains cancers de la prostate est évoquée sur la base de l'existence de foyers tumoraux occultes à caractère peu agressif, trouvés fortuitement à l'examen anatomopathologique de prostates provenant de séries d'autopsie¹ ou de pièces de cysto-prostatectomie après exentération pelvienne antérieure pour le traitement d'un cancer musculo-invasif de la vessie.² L'incidence de ces découvertes varie selon l'âge, allant de 30% pour les hommes de 40 à 50 ans jusqu'à 50%-80% à l'âge de 80 ans.¹ 80% de ces cancers ont un petit volume (<0,5 cm³) et sont de faible degré de malignité (score de Gleason <7). Ils répondent à la définition de cancer insignifiant dont les critères ont été établis par Epstein en 1994 sur la base de l'observation d'une série de prostatectomies radicales.³ Les critères courants d'admission dans un protocole de surveillance active (tableau 1) sont déduits de ces étu-

des anatomo-pathologiques.⁴

Basée sur des séries multicentriques de ces dix dernières années, l'analyse de l'issue oncologique de patients ayant subi une prostatectomie radicale pour un cancer insignifiant a permis d'établir différents nomogrammes prédictifs d'une maladie ou d'un cancer indolent. Quoique validée essentiellement pour des sujets enrôlés dans des séries de dépistage systématique du cancer de la prostate, l'utilisation de ces nomogrammes facilite l'information individualisée en pratique quotidienne.⁵

RAISONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES EN FAVEUR DE LA SURVEILLANCE ACTIVE

La notion de surdiagnostic et de surtraitement

Suite à l'introduction de l'antigène spécifique prostatique (PSA) et à l'évolution des pratiques du diagnostic du cancer de la prostate, l'incidence de la maladie s'est accrue de façon considérable en particulier chez les jeunes sujets entre 45 et 65 ans. Le tableau 2 illustre une statistique américaine réalisée entre 1986 et 2005 sur le taux en pourcentage de diagnostics additionnels dépistés en fonction de la classe d'âge analysée.⁶ L'estimation du nombre de traitements additionnels engendrés par ce surdiagnosis

GP, 1921

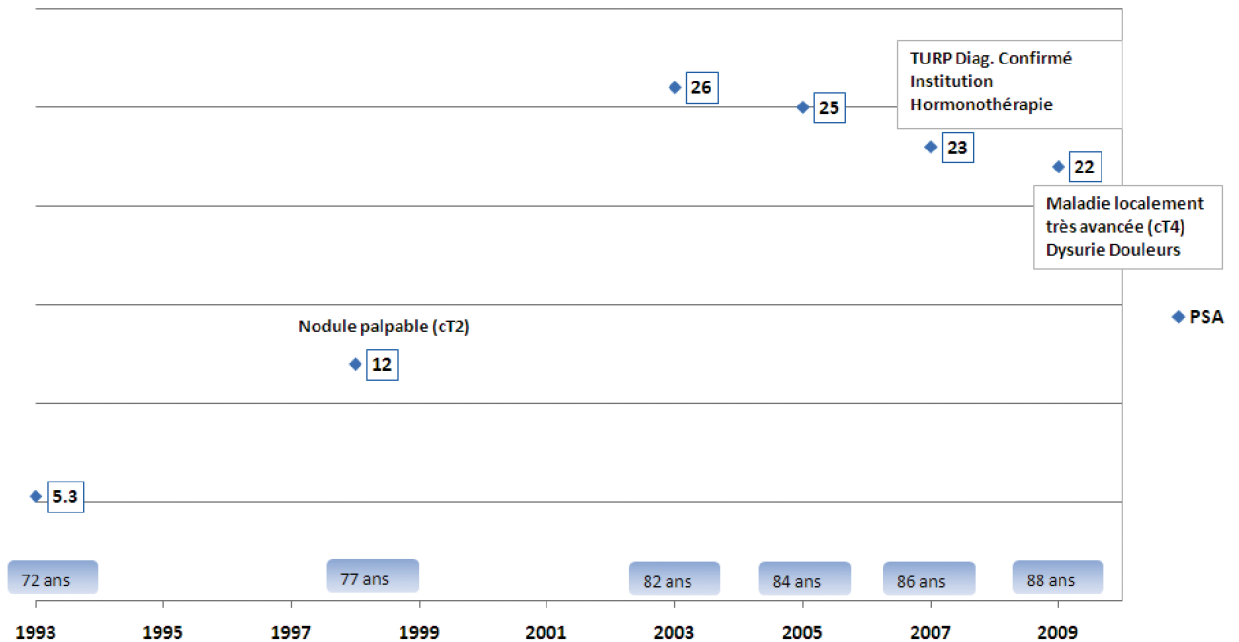


Figure 2. Observation attentive

TURP: résection transurétrale de la prostate.

A l'âge de 72 ans, ce patient sportif en bon état général consulte pour une élévation de l'antigène spécifique prostatique (PSA) à 5,3 ng/ml. Cinq ans plus tard, sans symptômes cliniques, le diagnostic de cancer localisé est suspecté sur la base du toucher rectal et de l'élévation du PSA à 12 ng/ml. Ce n'est que quatorze ans plus tard, à l'âge de 86 ans, que surviennent les premiers symptômes de l'évolution du cancer de la prostate au plan local et que le diagnostic est confirmé sur la base d'un examen anatomo-pathologique. Le dernier bilan, en 2009, confirme une maladie localement très avancée (cT4) sans évidence de dissémination métastatique, soit onze ans après la première évocation clinique de l'existence du cancer.

tic, se répartissant en proportion assez équivalente entre la chirurgie et la radiothérapie, dépasse le million. Partant de l'hypothèse la plus optimiste, les auteurs ont estimé que 56 000 décès liés au cancer ont ainsi pu être évités et que vingt-trois sujets doivent être diagnostiqués et dix-huit traités pour une vie présumée sauvée.⁶ Si l'intensification de la politique du dépistage se poursuit et tient compte de la réduction de la valeur seuil du PSA, mise en avant par les données du Prostate Cancer Prevention Trial, on peut s'attendre à une augmentation conséquente des cas de surdiagnostic et de surtraitement.

Du fait du renforcement du dépistage, la proportion de patients, qui présentent une maladie localement avancée

au stade initial de la maladie, régresse. Elle ne représente plus que 3% des cas aux Etats-Unis.⁴ Par ailleurs la charge tumorale au sein des prélèvements, basée sur le nombre de biopsies atteintes et la longueur en millimètres ou en pourcentages de l'infiltration de la carotte biopsique, tend à diminuer si la détection est réalisée pour des valeurs du PSA proches des valeurs seuils (entre 3 et 6 ng/ml).⁴ Dès lors, la question du délai d'induction du processus néoplasique morbide, désigné par l'expression *lead time* en anglais, se pose avec une acuité encore renforcée.

Tableau 1. Critères d'admission courants dans un protocole de surveillance active⁴

PSA: antigène spécifique prostatique.

- **Score de Gleason:** 6 (ni grades 4 ou 5)
- **PSA:** ≤ 10 ng/ml
- **% de biopsies positives:** ≤ 33
- **% d'invasion d'une carotte biopsique:** ≤ 50
- **Cinétique du PSA:** stable

Tableau 2. Proportion par tranches d'âge du taux additionnel de cancers de la prostate, diagnostiqués depuis l'introduction de l'antigène spécifique prostatique dans le dépistage (1986-2005) aux Etats-Unis (Adapté de réf.⁶).

Classes d'âge	%
20-49	4
50-59	25
60-69	47
70-79	29
> 80	-5
Total (n)	1 305 600



Traitement conservateur du cancer localisé de la prostate: l'expérience du passé

Au cours de la période pré-PSA, les courbes de survie obtenues par l'analyse de sujets renonçant à un traitement localement invasif (observation attentive) établissaient qu'un homme sur quatre, avec un cancer de score de Gleason ≤ 6 , risquait de décéder de son cancer au cours des vingt années qui suivaient le diagnostic, par comparaison à la proportion de deux sur trois qui présentaient une maladie agressive (score de Gleason ≥ 8).⁷ De nos jours, on estime que 10% seulement des sujets qui présentent un cancer localisé à bas risque ont un risque de décéder de leur maladie à vingt ans, voire même à trente ans.⁸

La prise en compte de l'ensemble de ces éléments dans la réflexion et l'information, visant à définir la démarche thérapeutique d'un cancer de la prostate au stade initial, renforce l'intérêt porté à la surveillance active non seulement chez un sexagénaire, mais également chez un sujet plus jeune dont l'espérance de vie résiduelle dépasse vingt ans.

Néanmoins, la découverte et la mise en application de marqueurs biologiques ou génétiques spécifiques de l'évolution de la maladie deviennent indispensables, de même que le recours à des techniques d'imagerie fiables dans l'appréciation du volume tumoral.

EXPÉRIENCE CLINIQUE ACTUALISÉE DE LA SURVEILLANCE ACTIVE

Le **tableau 3** résume le schéma recommandé de surveillance dans un protocole clinique. L'expérience de ces huit dernières années valide la faisabilité de la surveillance active dans la prise en charge du cancer localisé de la prostate.⁹ Dans l'étude initiale, la survie globale à huit ans est de 85% et la survie liée au cancer de 99%.⁸ L'historique des trois patients décédés du cancer de la prostate laisse penser qu'ils étaient porteurs de micrométastases occultes au moment du diagnostic.⁸

Les études récentes qui rassemblent 1851 individus âgés de 40 à 86 ans avec un suivi médian allant de 22 à 64 mois ne déplorent aucun décès imputable au cancer.⁹

La recherche de marqueurs cliniques de l'évolution du cancer constitue un défi permanent. Actuellement, il ne se base que sur l'évolution du PSA et des critères histopathologiques de malignité des biopsies itératives. Un modèle récent propose le temps de dédoublement du PSA. Les individus dont le temps de dédoublement du PSA dépasse quinze mois ont un faible risque de décéder de leur cancer

Tableau 3. Exemple d'un protocole clinique de surveillance active⁴

PSA: antigène spécifique prostatique.

- **PSA:** entre trois et quatre mois
- **Toucher rectal:** entre trois et six mois
- **Ultrason endorectal (facultatif selon les études):** entre neuf et douze mois
- **Biopsie de la prostate:** entre un et deux ans ou selon l'évolution du PSA et du toucher rectal

au cours des dix ans à venir; à l'inverse ceux dont le temps de dédoublement du PSA est inférieur à trois mois ont une médiane de survie de six ans et présentent un risque élevé de développer un cancer métastatique.^{10,11}

Au cours du suivi initial entre 18 et 36 mois, jusqu'à 35% des patients changent d'orientation thérapeutique et optent pour un traitement actif: soit une chirurgie radicale, une radiothérapie externe, une curiethérapie ou encore, exceptionnellement, une hormonothérapie bien que ce dernier choix ne soit pas recommandé. Leur décision s'appuie sur la progression du PSA et/ou l'évolution défavorable du degré de malignité de la maladie. En dépit du délai précédant l'activation du traitement, le taux de curabilité après chirurgie radicale reste élevé. Quoiqu'exceptionnelle, la découverte de cancers dépassés au moment de l'intervention a été constatée dans des séries où les critères d'admission étaient plus larges que ceux précédemment décrits, laissant sous-entendre qu'il pouvait s'agir de maladies plus avancées au départ.^{8,9}

Les contrôles réguliers d'un protocole de surveillance active ne génèrent pas plus d'anxiété que le suivi d'un traitement actif, pour autant que le patient se sente en confiance dans la prise de décision partagée. Les personnalités névrotiques, les personnes en pauvre condition physique ou encore les sujets dont les valeurs du PSA restent élevées adhèrent toutefois plus difficilement à ce type de prise en charge.¹²

La surveillance active donne ainsi au patient le temps «d'apprivoiser» la maladie et lui donne le temps de prendre du recul quant aux conséquences fonctionnelles du traitement qu'il choisira.

LE FUTUR

La détection précoce et l'élévation consécutive de l'incidence d'une maladie, le risque de surdiagnostic et de surtraitement sont des réalités auxquelles nous devons faire face. Le cancer de la prostate constitue un modèle du genre. Etablir un protocole de surveillance active du cancer de la prostate constitue une opportunité unique de mettre en commun les compétences des différents partenaires qui s'occupent de cette pathologie. C'est dans cette perspective qu'une collaboration systématisée réunissant chirurgiens, radio-oncologues, oncologues, chercheurs, pathologistes, radiologues, médecins nucléaires, épidémiologistes et généticiens... illustrée par le grand nombre d'auteurs de cet article, est en train de se mettre en place au Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV). Il s'agit non seulement de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie et de cerner avec une plus grande précision son impact en termes de santé publique, mais également d'établir une veille intellectuelle et technologique afin d'optimiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique de chaque individu confronté à ce problème. Le cadre de cette nouvelle forme de prise en charge, au sein d'une collaboration attentive avec le médecin traitant du patient, permettra dans le même temps de renforcer et d'optimiser l'ensemble des aspects d'information au patient et de conseil médical, une condition essentielle de la réussite de l'entreprise.



Implications pratiques

- > Une cinétique stable de l'antigène spécifique prostatique (PSA) sur environ six mois à deux ans, un PSA inférieur à 10 ng/ml, moins de 33% de biopsies positives, moins de 50% d'invasion d'une carotte biopsique et l'absence d'éléments histopathologiques en faveur d'un grade de Gleason 4 ou 5 sont les conditions réunies à l'identification potentielle d'un cancer insignifiant ou d'une maladie indolente de la prostate
- > La surveillance active constitue une option validée de la prise en charge du cancer de la prostate précoce, a fortiori si l'espérance de vie est inférieure à dix ans
- > Un partage exhaustif des informations et une décision conjointe entre le patient et ses médecins sont les préliminaires indispensables à l'institution d'un protocole de surveillance active

Adresse

Pr Patrice Jichlinski
Drs Arnaud Doerfler, Cédric Treuthardt, Valentin Praz,
Thomas Tawadros et Laurent Vaucher
Daniela Aymon
Service d'urologie
Drs Dominik R. Berthold et Jean Bauer
Pr Serge Leyvraz
Centre pluridisciplinaire d'oncologie
Dr Abderrahim Zouhair
Service de radio-oncologie
Anne-Claude Griesser
Direction médicale
Pr Jean-Yves Meuwly
Service de radiodiagnostic et de radiologie interventionnelle
Dr John O. Prior
Service de médecine nucléaire
Dr Benoît Lhermitte
Institut de pathologie
Prs Alfio Marazzi et Fabio Levi
Institut universitaire de médecine sociale et préventive
Dr Jacques Beckmann
Service de génétique médicale
CHUV, 1011 Lausanne
patrice.jichlinski@chuv.ch; arnaud.doerfler@chuv.ch
cedric.treuthardt@chuv.ch; valentin.praz@chuv.ch
thomas.tawadros@chuv.ch; laurent.vaucher@chuv.ch
daniela.aymon@chuv.ch; dominik.berthold@chuv.ch
jean.bauer@chuv.ch; serge.leyvraz@chuv.ch
abderrahim.zouhair@chuv.ch
anne-claude.griesser@chuv.ch; jean-yves.meuwly@chuv.ch
john.prior@chuv.ch; benoit.lhermitte@chuv.ch
alfio.marazzi@chuv.ch; fabio.levi@chuv.ch
jacques.beckmann@chuv.ch

Bibliographie

- 1 Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: Perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15:3866-71.
- 2 Damiano R, Di Lorenzo G, Cantiello F, et al. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: An evidence-based analysis. *Eur Urol* 2007;52:648-57.
- 3 Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-74.
- 4 * Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer. Review of the current literature. *Cancer* 2008;112:1650-9.
- 5 Bangma CH, Roobol MJ, Steyerberg EW. Predictive models in diagnosing indolent cancer. *Cancer* 2009;115(Suppl. 13):3100-6.
- 6 Welch GH, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1-5.
- 7 Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095-101.
- 8 * Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: Trials and tribulations. *World J Urol* 2008;26:437-42.
- 9 ** 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.
- 10 Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention using PSA doubling time for good risk prostate cancer. *Eur Urol* 2005;47:16-21.
- 11 ** Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter BH, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2009;182:2232-41.
- 12 Van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer* 2009;115:3868-78.

* à lire

** à lire absolument