

Surveillance active des cancers de la prostate

P. Perrin

La découverte de plus en plus précoce des cancers de la prostate permet, aujourd'hui, d'envisager, à côté des traitements à visée curative standard, une surveillance armée ou active. Ce nouveau choix thérapeutique repose sur une meilleure connaissance de l'histoire naturelle du cancer de la prostate et de la possibilité de repérer les formes à évolution lente. Cependant, les critères de sélection des tumeurs susceptibles d'être surveillées sont d'une fiabilité relative et la surveillance étroite ou active est nécessaire pour ne pas laisser passer le temps d'un traitement agressif qui pourrait être nécessaire. L'analyse des séries de surveillance active semble montrer que les patients traités ainsi n'ont pas de perte de chance pronostique. La surveillance active des cancers de la prostate peut être considérée comme une option thérapeutique dans les limites très strictes de sélection et de surveillance des patients.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Surveillance active ; Cancer de prostate

Plan

■ Introduction	1
■ Surveillance palliative ou active ?	1
■ La prise en compte de l'histoire naturelle n'est pas un fait nouveau	1
■ Notion de surdiagnostic	2
■ Critères qui permettent la sélection des candidats à une surveillance active	2
Âge	2
Stade du cancer	2
Grade de la tumeur	2
Étendue du cancer dans les fragments de biopsie	2
Présence d'un envahissement périneural sur les fragments de biopsie	2
Densité du PSA supérieure à 0,1	2
Pourcentage de PSA libre inférieur à 20 %	2
Variation du taux de PSA dans le temps	2
■ La définition d'une tumeur indolente repose sur deux critères complémentaires : le faible volume et le bas grade	3
■ Éléments de la sélection	3
■ Éléments de la surveillance	3
■ Concept de la fenêtre de curabilité	4
■ Conclusion	4

■ Introduction

La recherche intensive des cancers de la prostate par l'utilisation du taux de *prostate specific antigen* (PSA) à grande échelle a augmenté leur nombre dans des proportions importantes.

Certains de ces cancers nouvellement découverts ont un potentiel évolutif très faible et ne justifient pas un traitement agressif [1].

Le but de la surveillance active est de diminuer le nombre de traitements curatifs inutiles et par conséquent les souffrances qui y sont associées, sans perte de chance en cas d'évolution.

Aujourd'hui, aucune étude randomisée ne permet de connaître la valeur et la place de la surveillance active parmi les différentes modalités thérapeutiques.

Il est cependant possible de décrire les éléments de connaissance qui sont disponibles et qui entrent en jeu dans la réflexion sur le bien-fondé de la surveillance active.

■ Surveillance palliative ou active ?

La surveillance palliative est proposée lorsque la comorbidité du patient atteint d'un cancer de la prostate est trop importante ou quand la maladie est trop avancée pour permettre un traitement à visée curative.

La surveillance active s'adresse à des hommes qui pourraient bénéficier d'un traitement curatif et pour lesquels on pense que l'évolution du cancer sera très lente. L'avance au diagnostic dans ces circonstances peut excéder 10 ans. C'est ainsi que le choix d'une surveillance active peut se justifier s'il est possible de repérer les cancers à faible potentiel évolutif et leur proposer une surveillance étroite qui permet d'identifier ceux qui vont progresser pour ne pas perdre les chances d'un traitement curatif (fenêtre de curabilité).

■ La prise en compte de l'histoire naturelle n'est pas un fait nouveau

Avant même l'utilisation de la mesure du taux de PSA, plusieurs études ont déjà montré que, parmi les nombreux cancers détectés, un certain nombre évoluaient lentement et que le risque de décès par cause intercurrente l'emportait sur le risque de décès par cancer.

Albertsen [2, 3], dans une étude rétrospective récemment réactualisée, puis Johansson [4], dans une étude prospective, ont

Tableau 1.

Estimation du risque de surdiagnostic et de l'intervalle latent.

Âge du dépistage	Surdiagnostic %	Intervalle latent (an)
55	27	12,3
65	47	9,5
75	56	6,0

montré que les tumeurs de faible grade étaient associées à un risque très faible d'évolution. Le grade est clairement un facteur pronostique de grande importance. Chodak [5] confirme ce fait sur une série de cancer de la prostate suivi sans traitement. La progression vers un stade métastatique d'un cancer clinique non traité est de 11 % à 5 ans et 27,3 % à 8 ans [6].

C'est ainsi que parmi les recommandations concernant la prostatectomie radicale, une espérance de vie supérieure à 15 ans est souhaitée.

De même manière, dans l'hypothèse d'une surveillance active, le potentiel évolutif de la maladie doit être pris en compte. Malheureusement, si la diversité des histologies naturelles est reconnue, il existe une très grande difficulté à prévoir les formes agressives et les distinguer des formes indolentes qui pourraient bénéficier d'une surveillance active.

Les études de suivi sans traitement révèlent une survie spécifique à 10 ans comprise entre 83 et 87 % [5, 7]. Ce même résultat est retrouvé dans l'étude randomisée qui compare la prostatectomie radicale versus la surveillance [6]. On peut penser que si la cohorte des patients randomisés dans le bras surveillance avait bénéficié d'une surveillance active, c'est-à-dire s'était vu proposer un traitement en cas d'élévation du taux de PSA, la différence de survie globale et spécifique serait moindre. Par ailleurs, l'analyse de l'étude randomisée montre que le groupe des patients âgés de plus de 65 ans ne bénéficie pas de la prostatectomie radicale, du moins avec un suivi de 10 ans.

À ce jour, il n'y a pas d'étude randomisée qui permettrait de savoir si la surveillance active est supérieure à la surveillance simple.

■ Notion de surdiagnostic

Elle est intimement liée à la détection précoce ou au dépistage de masse et prend toute son importance depuis l'utilisation extensive de la mesure du taux de PSA.

Deux définitions sont disponibles dans la littérature :

- l'une considère comme surdiagnostic tous les cancers qui n'auraient pas été détectés sans l'aide de la mesure du taux de PSA sérique et qui n'auraient jamais fait parler d'eux ;
- la deuxième, un peu plus large, définit les cancers de prostate surdiagnostiqués comme ceux qui ont été reconnus (par le toucher rectal, le PSA ou autre), mais ne donneraient pas de signe clinique et donc, a fortiori, ne seraient responsables d'aucune morbidité ou mortalité par cancer.

Le choix de la définition est important quand il s'agit de définir l'intervalle latent, c'est-à-dire l'avance au diagnostic, générée par les manœuvres de dépistage. Il est aussi important quand on essaye de quantifier le pourcentage des patients porteurs d'un cancer indolent.

Une modélisation proposée par Draisma [8], à partir d'étude de l'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), montre que le taux de surdétecté peut varier de 27 à 56 % selon les paramètres de modélisation retenus (Tableau 1).

■ Critères qui permettent la sélection des candidats à une surveillance active

Ils font l'objet d'un débat, compte tenu de l'absence de critères absolus distinguant les tumeurs indolentes des tumeurs agressives.

Âge

L'âge, ou mieux l'espérance de vie, sont unanimement reconnus comme devant être pris en compte. La durée du suivi est un prédicteur important du risque de mort par cancer [4]. Au-delà de 15 ans, le risque de décès par cancer est multiplié par 3. Ainsi, la prudence (en attendant la découverte de critères prédictifs plus puissants) est de ne pas proposer une surveillance active chez des hommes de moins de 65 ans, c'est-à-dire avec une très longue espérance de vie.

Stade du cancer

Il doit être pris en compte. Aujourd'hui, la plupart des tumeurs sont de stade T1c, rarement T2 (palpable). Même si l'évolution des stades T2 n'est pas véritablement différente de celle des T1c, la tendance est de proposer une surveillance plus active que pour des stades de petits volumes, c'est-à-dire T1c.

Grade de la tumeur

C'est un élément de prédiction important [2, 9]. La présence d'un grade 4 est associée à un risque évolutif multiplié par 16 à 47 ; ainsi, seuls les Gleason 6 ou inférieurs font l'objet d'une proposition de surveillance active.

Étendue du cancer dans les fragments de biopsie

Elle a fait l'objet de nombreuses études qui, toutes, montrent une relation étroite entre le volume de la tumeur et l'importance de l'extension tumorale sur les fragments de biopsie [10]. Pour Stamey, une longueur de cancer inférieure à 3 mm sur l'ensemble des biopsies et un Gleason inférieur à 7 peuvent être considérés comme une tumeur indolente [11]. Pour Epstein, moins de 50 % des fragments envahis par une tumeur n'excédant pas plus de deux fragments de Gleason 6 doivent être considérés comme une tumeur indolente [12].

Présence d'un envahissement périneural [13] sur les fragments de biopsie

Elle peut être considérée comme un facteur de gravité qui devrait orienter vers un traitement curatif, sans délai.

Densité du PSA supérieure à 0,1

Elle est considérée comme un facteur prédictif d'un volume tumoral important [12]. Le PSA densité a été relié à un risque de décès par cancer plus élevé [14]. Ainsi un PSA densité inférieur à 0,1 est donc fortement recommandé dans les critères d'inclusion d'un homme présentant une surveillance active.

Pourcentage de PSA libre inférieur à 20 %

Il est, lui aussi, associé à un risque supérieur d'évolution tumorale [15] (Fig. 1).

Variation du taux de PSA dans le temps

La vélocité du PSA est considéré comme un reflet potentiel d'évolutivité des tumeurs [16]. Les patients avec un PSA à vélocité supérieure à 2 ng/ml/an, dans l'année qui précède la prostatectomie radicale, présentent un risque accru de mort par cancer dans les suites.

Le doublement du taux de PSA correspondant à une analyse non linéaire de son évolution serait sans doute plus proche de la biologie des tumeurs, ce qui explique son utilisation comme marqueur d'évolutivité [17].

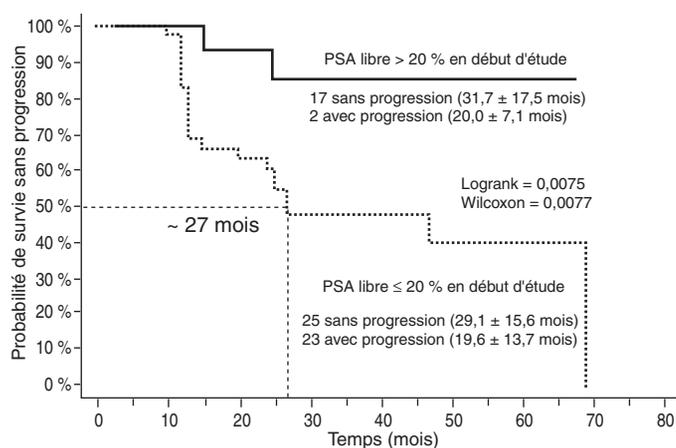


Figure 1. Un pourcentage de *prostate specific antigen* (PSA) libre inférieur à 20 % est lui aussi associé à un risque supérieur d'évolution tumorale [15].

Cependant, si les variations du taux de PSA dans le temps sont bien reliées à l'évolutivité de la tumeur, il est difficile à utiliser pour deux raisons :

- tout d'abord, les variations du taux de PSA ne sont pas spécifiques de la tumeur et nombreuses sont les variations qui sont la conséquence du contingent de tissu bénin (hypertrophie bénigne de la prostate) ;
- par ailleurs, il est possible que lorsque le PSA varie, du fait d'une évolution tumorale, il soit déjà trop tard et que la tumeur soit déjà dans un état évolutif qui n'est plus compatible avec une surveillance active. Ainsi, plus qu'un critère de sélection, la variation du taux de PSA dans le temps est un critère de suivi et de déclenchement d'une biopsie pour vérifier l'état pathologique de la tumeur.

■ La définition d'une tumeur indolente repose sur deux critères complémentaires : le faible volume et le bas grade

Epstein, [12] à partir d'une étude rétrospective confirmée prospectivement par Carte, [18] propose la définition suivante.

“ Point fort

Facteurs prédictifs permettant la sélection des candidats :

- PSA densité < 0,1 ;
- et deux fragments ou moins envahis ;
- et pas d'envahissement de moins de 50 % d'un fragment ;
- et absence de grade > 6.

Ces critères de sélection sont associés à une sensibilité de 27 % et une spécificité de 96 %. Si ces critères témoignent d'une faible sensibilité, ils présentent en revanche une très forte spécificité, c'est-à-dire qu'ils évitent de proposer une surveillance active à des patients qui ne devraient pas en bénéficier du fait d'un gros volume tumoral.

Le nomogramme, proposé par Kattan [19] (sur les variables suivantes : PSA, stade, grade, volume prostatique, pourcentage de fragments positifs), est caractérisé par une sensibilité de 20 à

Tableau 2. Critères d'inclusion utilisés dans l'étude du Johns Hopkins Hospital [22]

Critères d'inclusion	Exceptions
65 ans ou plus	Homme de moins de 65 ans avec une comorbidité importante ou qui a une préférence affirmée pour la surveillance
Stade T1c PSAd < 0,1	PSA densité > 0,1 si la comorbidité limite l'espérance de vie
< 2 fragments altérés < 50 % d'envahissement	Extension plus importante du cancer si la comorbidité affecte l'espérance de vie
Gleason score < 6 (pas de grade 4 ou 5)	Aucune : les hommes avec Gleason ≥ sont exclus du programme

30 % et une spécificité de 90 à 100 %. Il apparaît donc comme une validation externe des critères de sélection proposés par Epstein et Carter.

L'analyse des volumes tumoraux sur les pièces de prostatectomie réalisée à la suite d'un dépistage systématique permet de se faire une idée sur l'importance de l'enjeu. Entre 33 et 43 % des tumeurs sont classées insignifiantes [20].

On voit alors l'importance de pouvoir identifier les tumeurs avant de proposer un traitement agressif qui est associé à une morbidité non négligeable sans pour autant pouvoir assurer un bénéfice en termes de survie.

Pour l'étude ERSPC, les critères prédictifs des tumeurs insignifiantes sont une lésion de moins de 3 mm sur un seul fragment, l'absence de grade 4 ou 5. Utilisés comme seul critère, ils prédisent seulement dans 15 à 30 % des cas les tumeurs insignifiantes selon le nombre de biopsies précédentes. En revanche, associés à un PSA densité < 0,1, il permet alors de prédire le caractère insignifiant des tumeurs dans 94 % des cas [21].

■ Éléments de la sélection

Ils varient selon les équipes. Nous présentons comme exemple les critères d'inclusion utilisés dans l'étude du Johns Hopkins Hospital [22] (Tableau 2).

Parmi les conditions d'entrée dans les programmes de surveillance active se trouve une deuxième biopsie prostatique de confirmation. Le but de cette deuxième biopsie est de confirmer l'importance de la tumeur.

Dans 39 % des cas, la deuxième biopsie ne révèle pas de tumeur, il s'agit alors préférentiellement de lésions de petit volume.

Dans 32 % des cas, la deuxième biopsie permet de reclasser la tumeur dans une catégorie agressive (+ de deux fragments altérés, plus de 50 % d'envahissement d'au moins un fragment, score de Gleason > 6).

Déjà dans la littérature, ont été publiés des résultats d'une deuxième biopsie à la suite d'une première positive qui montrait, dans plus de 20 % des cas, une deuxième biopsie négative [23].

On voit donc l'importance du bilan initial dans la décision de proposer comme option thérapeutique une surveillance active.

■ Éléments de la surveillance

Ils permettent tous les 6 mois de remettre en cause le projet thérapeutique et évitent ainsi de perdre les chances d'un traitement curatif en cas d'évolution tumorale.

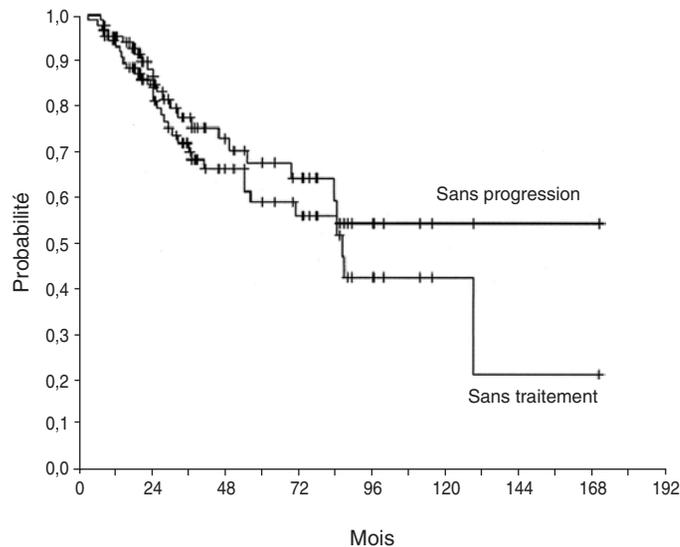
Le protocole du Johns Hopkins Hospital comprend tous les 6 mois un taux de PSA, [24] un taux de PSA libre et un toucher rectal, et tous les ans, une biopsie de surveillance.

Parmi les prédicteurs de l'évolution défavorable, la variation du pourcentage de PSA libre est le critère le plus puissant [25] (Tableau 3).

Tableau 3.

Variables	Progression	Absence de progression	p
Âge	66	65	> 0,05
PSA (ng/ml)	5,4	4,8	> 0,05
PSA densité	0,12	0,09	0,01
PSA vélocité	0,06	0,0	0,04
% PSA libre	15,5	19,8	< 0,001

PSA : prostate specific antigen.

**Figure 2.** Valeur pronostique de la première biopsie de suivi [26].

270 Cependant, les chevauchements avec les variations dues à la
 271 présence d'une hypertrophie bénigne de la prostate ne permet-
 272 tent pas de l'utiliser comme un critère de décision du change-
 273 ment thérapeutique, confirmant la nécessité d'une biopsie de
 274 contrôle [26] (Fig. 2).

275 D'autres protocoles font reposer la surveillance uniquement
 276 sur les valeurs cliniques : toucher rectal et taux de PSA. Quand
 277 on connaît la subjectivité du toucher rectal et les nombreuses
 278 variations non spécifiques du taux de PSA, on comprend que la
 279 biopsie doit rester, sans doute, le guide de la décision
 280 thérapeutique.

281 ■ Concept de la fenêtre 282 de curabilité

283 La lecture des résultats des études en cours, concernant la
 284 surveillance active, permet de se faire une idée sur la valeur
 285 d'une telle option thérapeutique. La question peut se poser
 286 ainsi : « La surveillance active laisse-t-elle passer la chance d'un
 287 traitement curatif ? »

288 Un début de réponse est apporté par la comparaison des
 289 stades et des grades, des tumeurs opérées après une période de
 290 surveillance active avec un groupe de patients appareillés, ayant
 291 été traités immédiatement par chirurgie. L'absence de différen-
 292 ces dans le profil anatomopathologique des tumeurs laisse
 293 penser que la surveillance active ne prend pas de risque avec les
 294 capacités curatives du traitement.

295 ■ Conclusion

296 Les protocoles de surveillance active des cancers de la prostate
 297 de faible évolutivité doivent être considérés comme une option
 298 thérapeutique pour certains groupes de patients rigoureusement
 299 sélectionnés et attentivement suivis.

Ils permettent d'éviter les traitements curatifs agressifs sans
 prendre le risque d'une évolution défavorable et en évitant la
 morbidité inéluctable associée au traitement standard.

Par ailleurs, la surveillance active est un modèle qui permet
 de mieux comprendre l'histoire naturelle des cancers de la
 prostate. Le dépistage du cancer de la prostate à grande échelle
 produit un grand nombre de tumeurs qui peuvent sans doute
 rentrer dans le cadre d'une surveillance active.

■ Références

- [1] Parker C. Active surveillance of early prostate cancer: rationale, initial results and future developments. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; **7**:184-7.
- [2] Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* 1995; **274**:626-31.
- [3] Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005; **293**:2095-101.
- [4] Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; **291**:2713-9.
- [5] Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; **330**:242-8.
- [6] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; **352**:1977-84.
- [7] de Vries SH, Raaijmakers R, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH. Prostate cancer characteristics and prostate specific antigen changes in screening detected patients initially treated with a watchful waiting policy. *J Urol* 2004; **172**(6Pt1):2193-6.
- [8] Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**:868-78.
- [9] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; **280**:969-74.
- [10] Ravery V, Chastang C, Toubianc M, Boccon-Gibod L, Delmas V, Boccon-Gibod L. Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1-T2 prostate cancer. *Eur Urol* 2000; **37**:449-55.
- [11] Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995; **45**:2-12.
- [12] Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; **271**:368-74.
- [13] Gashti SN. Perineural invasion: surrogate marker for the extent of cancer in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005; **173**(suppl4):128.
- [14] Kundu S. PSA density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. *J Urol* 2005; **173**(suppl4):436.
- [15] Khan MA, Carter HB, Epstein JI, Miller MC, Landis P, Walsh PW, et al. Can prostate specific antigen derivatives and pathological parameters predict significant change in expectant management criteria for prostate cancer? *J Urol* 2003; **170**(6Pt1):2274-8.
- [16] D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004; **351**:125-35.
- [17] Sengupta S. Pre-operative PSA doubling time is more powerful than PSA velocity as a predictor of post radical prostatectomy outcomes. *J Urol* 2005; **173**(suppl4):257.
- [18] Carter HB, Sauvageot J, Walsh PC, Epstein JI. Prospective evaluation of men with stage T1c adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; **157**:2206-9.

- 367 [19] Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, et al. Counseling men with prostate cancer: a
368 nomogram for predicting the presence of small, moderately
369 differentiated, confined tumors. *J Urol* 2003;**170**:1792-7.
370
- 371 [20] Postma R, Roobol M, Schroder FH, van der Kwast TH. Lesions
372 predictive for prostate cancer in a screened population: first and second
373 screening round findings. *Prostate* 2004;**61**:260-6.
374 [21] Postma R, Schroder FH. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer*
375 2005;**41**:825-33.
376 [22] Carter BH. Selection of candidates for watchful waiting, follow-up,
377 triggers for intervention, and Johns Hopkins experience with expectant
378 management with curative intent. American Urological Association;
379 2005. p. IC 86.
- [23] Rabbani F, Stroumbakis N, Kava BR, Cookson MS, Fair WR. Inci- 380
dence and clinical significance of false-negative sextant prostate biop- 381
sies. *J Urol* 1998;**159**:1247-50. 382
- [24] Antenor JA. PSA velocity cutoff for recommending biopsy: positive 383
predictive values. *J Urol* 2005;**173**(suppl4):146. 384
- [25] Carter HB, Ferrucci L, Metter E. PSA velocity and risk of prostate 385
cancer death in the Baltimore longitudinal study of aging. *J Urol* 2005;
386 **173**(suppl4):257. 387
- [26] Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler T, 388
Scardino PT. An analysis of men with clinically localized prostate 389
cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004;**171**:1520-4. 390

391
392 P. Perrin, Professeur (paul.perrin@chu-lyon.fr).
393 Centre hospitalier Lyon Sud, 69310 Pierre Bénite, France.

394 Toute référence à cet article doit porter la mention : Perrin P. Surveillance active des cancers de la prostate. EMC (Elsevier SAS, Paris), Urologie, 18-560-A-29,
395 2006.

Disponibles sur www.emc-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations