

Nouveau staging : IRM multiparamétrique, biopsies ciblées, marqueurs d'agressivité ^{vc}

IRM multiparamétrique

Docteur Raphaëlle RENARD-PENNA, radiologue - Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP, Paris

Cette présentation s'intéresse à l'imagerie du cancer de la prostate.

Quelques rappels sur le dépistage

Lorsque le dosage PSA est supérieur à 4 ou lorsque l'on détecte des anomalies au toucher rectal, une biopsie sera proposée. Cependant, on sait que le PSA n'est pas spécifique ; son augmentation peut être due à une inflammation ou encore à une augmentation du volume prostatique (due ou pas à un cancer). Les biopsies, quand elles sont effectuées sans imagerie et sans système de guidage, sont faites à l'aveugle. Elles sont réalisées sous échographie, mais avec cette technique d'imagerie on ne voit pas les cancers. Classiquement, il est alors fait 12 prélèvements dans la prostate : 6 à droite et 6 à gauche mais sans visualiser particulièrement l'anomalie. Ce sont donc des prélèvements réalisés de manière aléatoires et qui sont peu rentables d'un point de vue de l'information. Si bien que si on suit les recommandations de dépistage à savoir : **PSA + toucher rectal + biopsie**, cela ne suffit pas pour avoir une caractérisation complète du cancer : sa localisation, son volume ou son agressivité.

Quelle est la place de l'imagerie pour améliorer le recueil de ces informations fondamentales pour la prise en charge ?

Les personnes porteuses d'un pacemaker ne peuvent pas bénéficier d'IRM (sauf les dernières générations ; toujours se renseigner en cas de doutes). Les corps étrangers métalliques, notamment pour les personnes ayant travaillé dans le domaine des métaux, certaines valves cardiaques sont aussi source de contre-indication. En revanche en cas de prothèse de hanche, la personne peut tout à fait bénéficier d'une IRM.

Plusieurs machines sont actuellement disponibles : 1.5 à 3 teslas (puissance de l'aimant). Les deux catégories sont parfaites pour obtenir une image correcte de la prostate. En ce qui concerne le type d'acquisition des images, il existe plusieurs types d'antennes : certains radiologues vont utiliser des **antennes endo-rectales** (le radiologue place l'antenne dans le rectum du patient pour atteindre la prostate). Mais de plus en plus souvent, ces antennes endo-rectales ne sont plus utiles car les machines d'IRM sont de plus en plus performantes et permettent d'avoir des images de très bonne qualité avec ce que l'on appelle des **antennes de surface**.

Antenne de surface Antenne endo-rectale



Lorsque l'on réalise une imagerie de la prostate, on parle d'**imagerie multiparamétrique** : on étudie les **séquences anatomiques et les séquences fonctionnelles**.

◆ La **séquence anatomique** (morphologique) va nous donner toutes les informations anatomiques sur la prostate, son volume, la délimitation des contours (capsule, zone transitionnelle qu'on appelle l'adénome, zone centrale, partie périphérique. Dans 70 % des cas environ, les cancers vont se développer dans cette partie périphérique. Dans 20 à 30 %, dans la partie antérieure) et la localisation pour faire les biopsies.

◆ La **séquence fonctionnelle (fonctionnement des tissus)** va nous permettre de caractériser une anomalie. Par exemple une anomalie anatomique peut être due à une prostatite, de l'inflammation, un cancer... On a donc besoin de séquences complémentaires pour nous aider à différencier ce qui pourrait être cancéreux ou bénin. Il existe 2 types de séquence fonctionnelle :

- 1) la **séquence de diffusion**
- 2) la **séquence de perfusion**

- 1) La **séquence de diffusion** est très caractéristique et importante dans les pathologies tumorales car elle permet d'observer le mouvement des molécules d'eau. Dans un cancer, ces molécules d'eau sont retenues (trappées), elles ne peuvent plus bouger et vont émettre un signal particulier. Sur une image, on verra du noir et du blanc et schématiquement le blanc représente les molécules d'eau retenues.
- 2) La **séquence de perfusion** est obtenue avant et après l'injection d'un produit de contraste (dans le sang) : le gadolinium. Le but est de comparer les images avant et après injection du produit de contraste. Le cancer de la prostate a la particularité d'être richement vascularisé. Le produit va donc arriver très vite au niveau des lésions tumorales. Cette séquence va permettre d'avancer et de caractériser les lésions.

Zones de la prostate

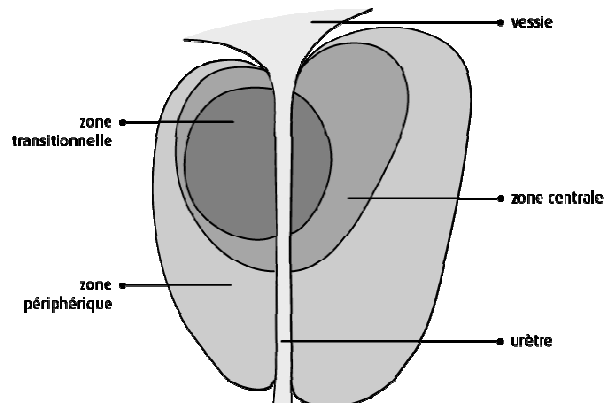


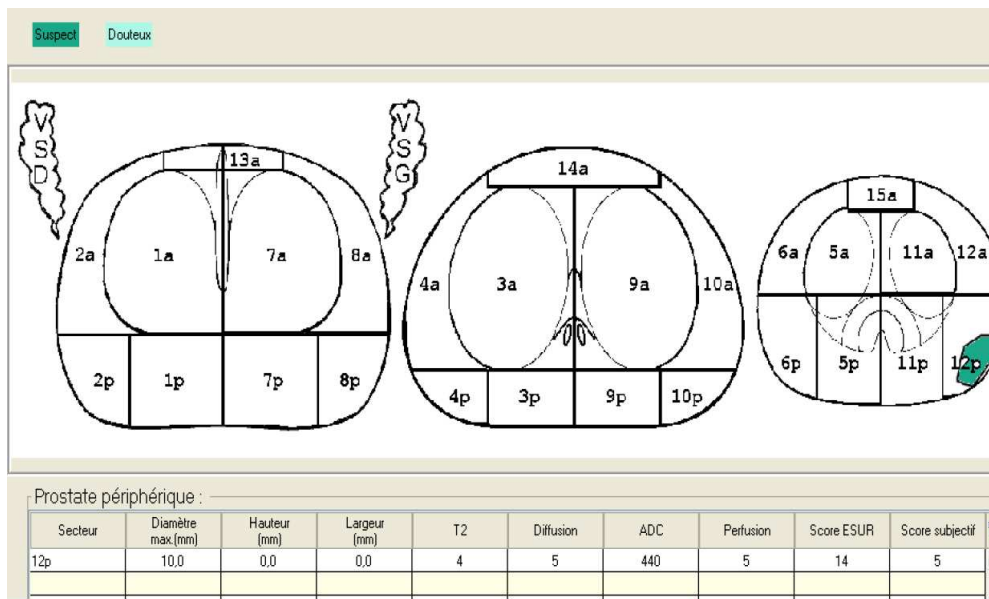
Image d'IRM prostatique



L'IRM possède une très bonne sensibilité et spécificité dans la détection des cancers de la prostate aussi bien dans la zone périphérique que dans la partie antérieure. C'est un examen très performant surtout avec un volume tumoral important et lorsque les cancers sont agressifs (Gleason supérieur à 6 = 3+3). Par contre les performances de l'examen sont moindres pour les petites tumeurs de faible agressivité (Gleason 6). Lorsque l'examen est normal, on a très peu de chance de passer à côté d'une lésion significative (plus de 5 mm, Gleason supérieur à 6).

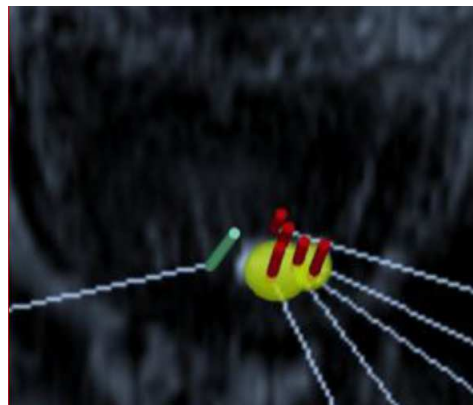
Quelques notions concernant les comptes-rendus fournis avec l'examen IRM. En plus des images, un score est donné dans le compte-rendu. Ce score donne la probabilité de présence d'un cancer. Il s'agit du score **PI-RADS**. Plus ce score est élevé plus il y a suspicion de présence d'un cancer de la prostate. A partir des scores 3, 4, 5, il est recommandé de faire une biopsie, et notamment une biopsie ciblée sur l'anomalie que l'on aurait localisée à l'imagerie. Dans le compte-rendu, on trouvera également un schéma avec la localisation de la lésion pour aider le clinicien, une description précise coupe par coupe. En plus de cela, on aura les scores sur l'ensemble des séquences anatomiques, de diffusion, de perfusion.

Exemple d'un schéma de prostate donné dans un compte-rendu d'IRM de la prostate



Exemple d'un patient qui a eu 4 séries de biopsies toutes négatives. L'urologue a malgré tout voulu effectuer une imagerie IRM, pour vérifier s'il n'était pas passé à côté d'un foyer. Avec l'IRM, on voit en effet quelque chose sur la partie antérieure de la prostate, partie qui n'est jamais biopsiée, car le schéma des biopsies standards est uniquement postérieur. Après biopsies ciblées sur la zone suspecte à l'IRM, toutes se sont révélées positives. On était passé à côté car on ne savait pas où était l'anomalie.

Image fusionnée des biopsies ciblées, qui se révèlent positives (rouge)



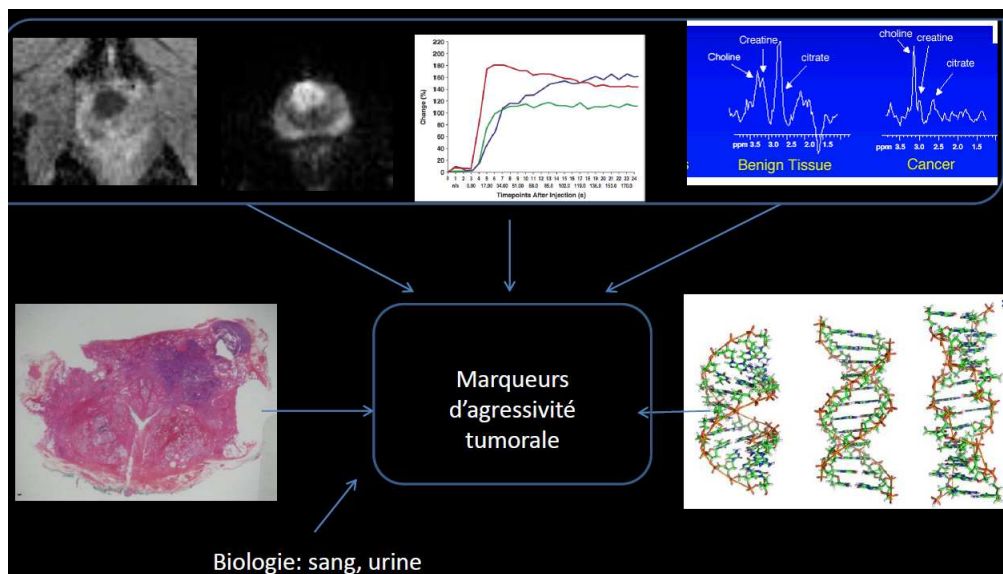
Grâce à la **séquence de diffusion**, on peut avancer sur les questions de caractérisation des cancers (agressivité). Cette séquence permet de détecter le cancer et aussi d'avoir des renseignements sur la caractérisation du cancer de la prostate. Des études ont montré une corrélation entre la séquence de diffusion, la longueur des prélèvements positifs et le score de Gleason. Plus l'imagerie sera prononcée dans un sens (ADC) plus le score de Gleason sera élevé et inversement.

On a également corrélié l'imagerie, les biopsies et les pièces de prostatectomie pour voir si en associant l'imagerie et les biopsies, on arrivait à définir de façon correcte l'agressivité du cancer. On s'aperçoit que l'imagerie est plus prédictive de l'agressivité du cancer que les biopsies standards (non ciblées). Les biopsies standards sous-estiment l'agressivité du cancer dans environ 40 % des cas. Lorsque l'imagerie est faite avant les biopsies, l'imagerie est plus performante pour définir la localisation, le volume et l'agressivité que les biopsies standards effectuées de manière systématique.

On a également montré que l'imagerie est corrélée au Gleason de la pièce opératoire et aux marqueurs immuno histochimiques.

L'objectif de notre travail de recherche actuel est de voir comment combiner les aspects de biologie, d'imagerie, de marqueurs immuno-histochimiques et de génomique. Il s'agit d'avancer au maximum sur le croisement de ces données pour avoir les facteurs prédictifs les plus précis possibles afin de détecter et de déterminer l'agressivité d'un cancer.

L'imagerie de la prostate est fondamentale car elle détecte le cancer, le localise, donne des informations sur le volume et sur les caractéristiques d'agressivité. Ces éléments sont fondamentaux pour guider les biopsies, optimiser la prise en charge du patient dans le choix de la stratégie de traitement. L'imagerie est également utilisée dans le cadre de la surveillance, dans le suivi après traitement pour détecter d'éventuelles récurrences ou pour voir l'évolution de la maladie.



Nouveau staging : IRM multiparamétrique, biopsies ciblées, marqueurs d'agressivité vc

Biopsies ciblées

Professeur Pierre MOZER, Urologue à l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP, Paris

(Cf. 1^{ère} intervention sur le sujet en septembre 2012 : <http://anamacap.fr/telechargement/association/pv/PVAG2012.pdf>)

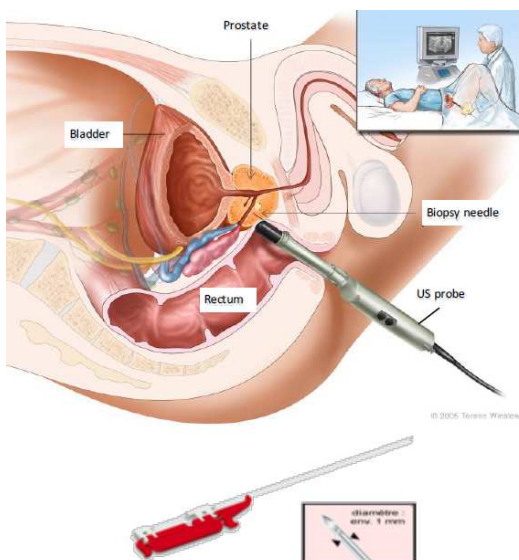
Aujourd'hui le diagnostic et la prise en charge du cancer de la prostate changent. L'urologue seul ne sera pas en mesure d'établir un diagnostic, il devra s'appuyer sur d'autres compétences : radiologie, anatomo-pathologie et génétique. On s'adresse plus à une équipe qu'à un praticien seul. Ce qui renforce cette option part du principe que « l'on fait bien ce que l'on a l'habitude de faire », et donc il ne faut pas hésiter à aller voir des équipes qui ont un certain volume d'actes et qui auront l'ensemble des compétences à disposition. Cela est important car le diagnostic, dès lors qu'il est personnalisé, va permettre d'avoir un traitement personnalisé. Cette personnalisation va nécessiter l'accès à certaines techniques qui vont de la simple surveillance au traitement radical de la glande ; l'accès à des plateaux techniques regroupant l'ensemble des compétences va alors permettre une meilleure prise en charge.

Les nouvelles techniques d'imagerie permettent de personnaliser le diagnostic et le traitement du cancer de la prostate. Le mot clé est : **Personnalisation**.

Avant, lors d'un diagnostic de cancer de la prostate, le réflexe était quelque peu « spinal » et consistait au retrait de la prostate. Aujourd'hui il est important de prendre en considération chaque patient individuellement, en se disant que le patient A n'est pas le même que le patient B et va nécessiter une attention différente.

La biopsie standard

Actuellement, le diagnostic final de cancer de la prostate ne repose que sur la biopsie d'une petite partie de la prostate. Elle permet également d'évaluer le pronostic et éventuellement de guider la thérapeutique (dans le cas des thérapies focalisées ou des processus physiques pour détruire la tumeur). La biopsie est un acte très fréquent : on estime qu'en France 150 000 patients bénéficient de biopsie de prostate. A titre de comparaison, pour l'Europe ou les Etats-Unis ce chiffre s'élève à 1 million. Autre comparaison pour montrer l'importance des biopsies de la prostate : une autre pathologie urologique très fréquente, les calculs rénaux, vont concerner chaque année 40 000 patients.

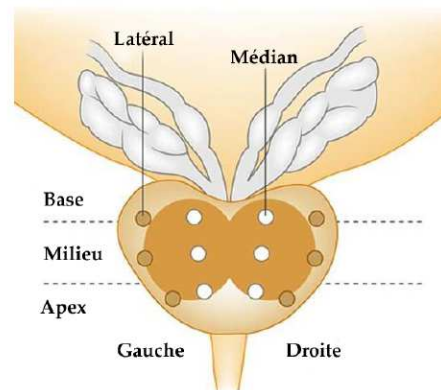


Généralement, les biopsies de la prostate sont réalisées sous anesthésie locale. Il s'agit de recommandations, à quelques rares exceptions près pour des anesthésies générales. On sait que ces biopsies sont bien tolérées si l'anesthésie locale est bien faite, cela permet également d'améliorer le coût. En pratique, elle est réalisée à l'aide d'une sonde échographique endo-rectale. La sonde est introduite dans le rectum. Dans cette sonde se trouve un guide au sein duquel on va passer une petite aiguille qui va nous permettre de réaliser le prélèvement, en s'aidant de l'imagerie échographique. Cette pratique n'est pas dénuée de complications qui peuvent être septiques (fièvre, qui peut nécessiter une hospitalisation pour un traitement antibiotique). S'il y a de la fièvre, ce n'est pas une faute en tant que telle de la part du praticien, bien que cela soit reconnu comme infection nosocomiale.

Ceci est lié au fait que lors de la biopsie, on passe à travers la paroi du rectum dans laquelle il y a des germes qui vont alors pouvoir passer et circuler dans le sang. Partant de ce principe là, une antibiothérapie prophylactique est administrée avant de réaliser les biopsies de la prostate. Malgré cela, de nombreuses personnes sont porteuses de germes résistants, qui ne seront pas pris en charge par les antibiotiques. C'est la raison pour laquelle il est important de savoir à quels antibiotiques le patient a pu être exposé auparavant.

Les saignements représentent la deuxième principale cause de complications. Ces saignements vont être soit au contact du rectum (rectorragie) ; soit dans l'urine pendant quelques jours (impressionnant mais pas grave), soit dans le sperme (noirâtre) dû à la présence de sang dans les vésicules séminales et va durer quelques semaines.

Le fond du problème, est qu'aujourd'hui encore, beaucoup de gens n'ont pas d'IRM avant leur biopsie de la prostate. L'imagerie utilisée actuellement, à savoir l'échographie ultrasonore, ne permet pas, à quelques rares exceptions, de localiser le cancer. En partant de cette image échographique 2D, le praticien va se représenter de manière cognitive, la forme globale de la prostate pour se localiser et réaliser 12 prélèvements (carottes) à l'intérieur de la glande.



→ Echantillonnage de la prostate avec 12 biopsies

On sera confronté à un biais, car d'un praticien à l'autre, la représentation 3D de la prostate ne sera pas la même et ils pourront aboutir à des diagnostics variables. La littérature scientifique montre bien cette faible corrélation entre les localisations théoriques des lésions des biopsies et la localisation réelle sur les pièces de prostatectomie. Cela aura pour conséquences un sous-diagnostic des lésions cliniquement significatives et un sur-traitement des lésions non cliniquement significatives. On peut très simplement l'expliquer par le fait que si on réalise des biopsies randomisées (au hasard), on aura une confiance faible dans la nature des distributions des biopsies et donc de la caractérisation de la maladie. Il y a donc un besoin d'amélioration de ces procédures. La question est alors de savoir comment améliorer cela ?

Cela peut être le cas avec l'IRM que l'on réaliserait avant de réaliser les biopsies.

Trois éléments sont importants en IRM :

- La machine en tant que telle
- Les logiciels qui sont utilisés
- La personne qui interprète les images

On retrouve encore trop fréquemment des patients qui ont passé une IRM mais dont le compte-rendu est difficilement compréhensible. Il faut que le radiologue se « mouille » en situant les lésions sur un schéma, en précisant la taille de ces lésions et leur score.

La biopsie ciblée

Une fois que l'on sait où se trouve la cible grâce à l'IRM, quels moyens utiliser pour l'atteindre ?

Lorsque l'on regarde les différents plans de coupe de l'IRM et de l'échographie, on se rend compte que cela va être difficile de voir la même chose sous le même angle en IRM et en échographie.

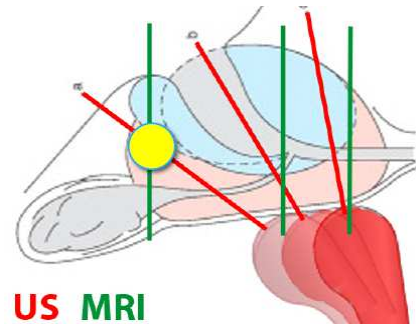
Nous pourrions faire directement les biopsies dans l'IRM. Dans ce cas, le patient est allongé dans l'anneau de l'IRM. Problèmes : cela prend du temps : le patient reste allongé dans l'anneau de l'IRM 45 minutes à une heure ; cela coûte très cher ; et cela est difficile par rapport au parc d'IRM aujourd'hui disponible en France.

Nous avons donc songé qu'avec de l'informatique et de l'intelligence, on serait capable de fusionner l'IRM avec les images échographiques. L'idée est d'avoir la sensibilité et la spécificité de l'IRM avec le bas coût de l'image échographique pour ce qui est de la réalisation du geste.

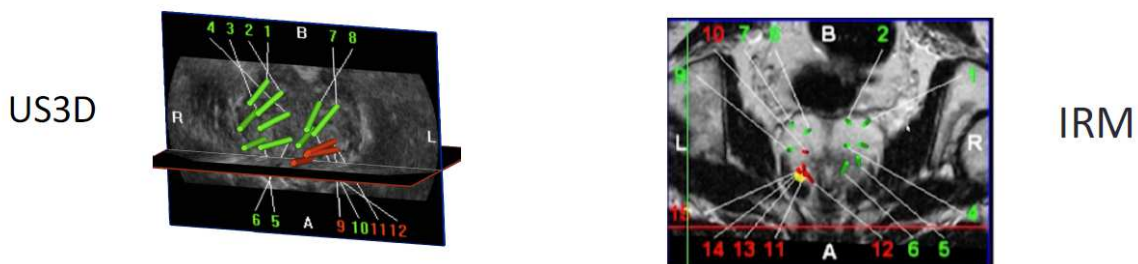
Cette idée a été développée et réalisée sous le nom d'Urostation (Koelis), qui fusionne les images IRM et échographiques en prenant en compte la déformation de la glande (la prostate est mobile, elle bouge avec la respiration, la rétention vésicale et la distorsion du rectum). On prendra donc en compte le fait que la prostate va changer de forme entre le moment où l'on va faire l'IRM et l'échographie (capacités algorithmiques prenant en compte ces déformations). Ce dispositif permet donc de guider et d'enregistrer la localisation des biopsies. L'enregistrement est essentiel dans le suivi de la prise en charge du patient

D'un point de vue pratique, le patient est en position latérale gauche, avec un dispositif d'échographie 3D, et un ordinateur qui va faire la fusion d'images. On obtiendra une image IRM (T2) de la glande. On dessinera les contours dans les 3 dimensions, de façon à obtenir les contours de la prostate issus de l'IRM. Ensuite, on sélectionnera la cible dans l'image IRM (représentation sous forme de boule jaune). Suivra alors l'échographie sur laquelle on va une nouvelle fois dessiner les contours de la glande. A ce niveau on est alors en mesure de fusionner l'image échographique et l'image IRM. La précision de ce dispositif est de quelques millimètres. Une fois la fusion réalisée, on se guide à l'aide de l'image pour pouvoir prélever les biopsies dans la zone jaune (correspondant à la cible issue de l'IRM). *In fine*, on arrive à prélever dans la zone nécessaire. Sur l'image finale, on verra les carottes positives (rouges) et les carottes négatives (vertes). Ces informations sont enregistrées sous forme informatique et pourront être réutilisées dans d'autres dispositifs comme les ultrasons focalisés, la curiethérapie... A la fin cela permet d'obtenir un compte-rendu normalisé, avec l'ensemble des biopsies positives et négatives, les images. *

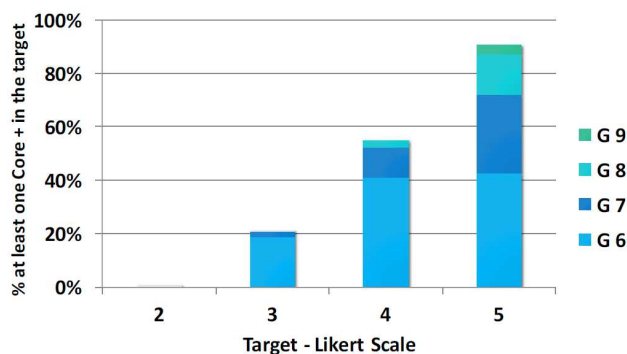
Schéma des angles de vue d'une prostate sous échographie (US) et sous IRM (MRI)



Représentation de la fusion d'image échographie IRM



Un nouvel outil, déjà discuté dans la présentation du Dr Renard-Penna, est le score de PI-RADS. Il s'agit de la probabilité d'avoir une biopsie positive. Ainsi, plus ce score est élevé, plus la probabilité d'avoir une biopsie positive sera élevée. Cela va changer radicalement les choses, car si un radiologue donne ce score à son patient, pour ce dernier les choses vont être beaucoup plus claires.



Actuellement les axes d'amélioration s'orientent vers l'utilisation d'outils robotiques qui vont permettre l'amélioration du geste (développement d'un robot avec le CNRS et l'Université Paris 6). Une étude clinique est menée pour évaluer l'efficacité de la technique.

En médecine, ce qui fait changer les recommandations ce sont les études de très haut niveau de preuves : les études randomisées contrôlées (tirage au sort d'un traitement, c'est un tiers qui regarde et qui enregistre les données et non le médecin pour éviter les biais).

En ce qui concerne l'Urostation *versus* les 12 biopsies au hasard, une étude randomisée contrôlée a montré que 2 biopsies ciblées sous IRM pourraient remplacer les 12 biopsies traditionnelles. On montre ainsi que cela permet d'améliorer la qualité, c'est moins invasif ; surtout lorsque l'on sait qu'il n'est pas anodin de prélever 12 carottes. Il est donc préférable de n'en faire que 2.

A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy.

Baco E, Rud E, Eri LM, Moen G, Vlatkovic L, Svindland A, Eggesb HB, Ukimura O.


Une autre étude, allemande, consiste à comparer de manière randomisée et contrôlée, des biopsies ciblées réalisées dans la machine IRM avec le dispositif de fusion d'images Urostation. A l'origine, cette étude devait inclure 420 patients, mais seulement 210 patients ont été inclus et ont suffi pour mettre en évidence qu'il n'y avait pas de différences entre les deux techniques.


Prospective Randomized Trial Comparing Magnetic Resonance Imaging (MRI)-guided In-bore Biopsy to MRI-ultrasound Fusion and Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy in Patients with Prior Negative Biopsies.

Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, Quentin M, Hiester A, Godehardt E, Gabbert HE, Becker N, Antoch G, Albers P, Schimmöller L.


En conclusion « la qualité paye ! ». On peut assimiler cette technique de fusion d'images Urostation à un GPS avec différentes cartes (IRM, biopsies réalisées précédemment,...). Cette technique permet également un archivage des données pour revenir sur ces informations durant le suivi du patient et permet d'exporter les données pour réaliser un traitement focalisé. Tout ceci participe *in fine* à la personnalisation de la prise en charge.


Questions-réponses


 **Question de la salle :** Il semble qu'il y ait peu de radiologues comme vous spécialisés dans le cancer de la prostate ?

 **Dr Renard-Penna :** Il existe une formation continue au sein de la Société Française de Radiologie et au sein de la société d'imagerie génito-urinaire. L'imagerie est très spécifique à un organe, avec aujourd'hui, des imageurs de la prostate, du sein... Les radiologues sont souvent obligés de s'hyper spécialiser par organe. Les internes et les chefs de clinique sont sollicités de plus en plus souvent pour se former à la prostate. C'est une demande qui se diffuse énormément.

 **Question de la salle :** Qui est Koelis ?

 **Réponse Pr Mozer :** C'est une société française. Ce travail est né dans un laboratoire à Grenoble sous l'impulsion de Jocelyne Troccaz, médaille d'argent du CNRS. Start-up de 20 personnes créée par Mrs Antoine Leroy et Patrick Henri.

 **Question de la salle :** Pourquoi une biopsie sur patient endormi serait-elle moins précise que sur un patient qui n'est pas endormi ?

 **Réponse Pr Mozer :** Ce n'est pas ce que j'ai dit. En fait, on fait aussi bien sur un patient avec une anesthésie locale qu'avec une anesthésie générale. Etant donné que l'anesthésie générale est plus invasive que l'anesthésie locale, il y a moins de sens à faire une biopsie sous anesthésie générale ; à quelques exceptions près (exemple avec des patients stressés).

- Question de la salle :** Pour les traitements curatifs, il est important de bien connaître le stade de la maladie, donc quelles sont les méthodes qui permettent d'évaluer ce stade ?
- Réponse Pr Mozer :** Dans ce cas l'IRM est primordiale pour vérifier s'il y a effraction au niveau de la capsule. L'IRM fait la différence.
- Dr Renard-Penna :** L'imagerie permet de faire le bilan d'extension du cancer et donc de donner des informations sur un stade (T2 *versus* T3 par exemple). En fait c'était même l'indication originale de l'imagerie de la prostate qui a commencé dans les années 1990 ; initialement c'était la seule question à laquelle elle pouvait répondre. Ce n'était pas la cartographie comme ce qui a pu être montré lors de l'exposé, qui est arrivée bien après. L'identification des stades est l'indication la plus ancienne de l'imagerie prostatique. Comme, de plus en plus, on est confronté à de petites lésions, cette indication est de moins en moins importante. Dans chaque traitement curatif, tel qu'une prostatectomie radicale, il doit y avoir une imagerie IRM. Pour aucun organe, on ne prévoit un geste opératoire sans avoir fait une imagerie préalable. L'IRM est recommandée par la société française d'Urologie pour les bilans d'extension du cancer de la prostate ; en revanche il n'existe pas de recommandations concernant l'imagerie avant les premières biopsies pour des raisons médico-économiques.
- Question de la salle :** Quel est le délai pour obtenir un rendez-vous IRM ?
- Dr Renard-Penna :** Le plateau technique en France est insuffisant et est dépassé par les demandes. Il faut ajouter à cela le fait que les centres sont de plus en plus spécialisés dans la prise en charge de certaines pathologies, ce qui fait que les délais d'attente sont très importants. De nouvelles machines devraient arriver prochainement et vont permettre d'absorber un peu le retard.
- Question de la salle :** Pouvez-vous nous donner des précisions sur le score de Gleason et sur les deux chiffres qui le constituent ?
- Réponse Pr MOZER :** Le score de Gleason est établi par l'anatomopathologiste en regardant au microscope les biopsies. Il regarde quel est le pourcentage de cellules prédominant. Cela va représenter la première partie du score. Puis la deuxième partie du score correspond au deuxième contingent le plus fréquent. Chacun est noté de 1 à 5. Le score de Gleason est la somme de ces deux scores (plus le score est élevé, plus les cellules sont indifférenciées donc agressives).
- Question de la salle :** Existe-t-il une variabilité du Gleason à l'intérieur des carottes cancéreuses ?
- Réponse Pr MOZER :** Oui. Entre ce que l'on prélève au niveau de la biopsie et ce que l'on regarde au niveau de la prostate il y a une différence de l'ordre de 30 %. Pour se faire une représentation du grade le plus fréquent, on a besoin de pas mal de matériel et il faut garder à l'esprit qu'une biopsie est une toute partie de prostate de l'ordre de 12 mm de long sur moins d'1 mm ! On imagine bien que la représentation du Gleason est difficile à partir de cet échantillonnage versus une pièce de prostatectomie radicale.
- Question de la salle :** Les biopsies ayant quelques inconvénients, est-il possible de diagnostiquer un cancer sans biopsie ?
- Réponse Pr MOZER :** Non, il faut avoir une analyse anatomopathologique.
- Question de la salle :** Y a-t-il une recherche pour remplacer les biopsies ?
- Réponse Pr MOZER :** Avant tout, pour bien s'entendre sur les termes, une biopsie est une série de biopsies. C'est-à-dire que le patient lorsqu'il vient pour une biopsie va subir le prélèvement de plusieurs carottes. Si on diminue le nombre de carottes tel qu'il a été montré au cours de cet exposé, on va probablement diminuer de façon notable le taux de complication. Partant de ce principe on aura toujours le matériel anatomopathologique. Aujourd'hui en France, on ne fait pas de traitement sans preuve anatomopathologique parce qu'il s'agit de « la vérité terrain ».

- Question de la salle :** Comment faire pour diminuer le temps d'attente pour une IRM ?
- Dr Renard-Penna :** Il faut beaucoup d'argent pour acheter beaucoup de machines ! Et des radiologues !
- Question de la salle :** Est-il possible de faire des examens en Suisse ou en Allemagne (ou globalement en Europe) ?
- Dr Renard-Penna :** Il va se poser la question de la machine mais aussi de l'interprétation des images. Il faudra savoir si dans le pays où l'examen est réalisé, il existe une expertise dans le domaine de l'imagerie prostatique. Si c'est le cas, c'est possible.
- Question de la salle :** Qui sont les fabricants des machines IRM ?
- Dr Renard-Penna :** Siemens, Philips ou General Electric.
- Question de la salle :** Quels sont les endroits équipés de telles plateformes en France ?
- Dr Renard-Penna :** Lille, Lyon, Paris, Toulouse, Angers, Brest.
- Réponse Pr MOZER :** Il faut aussi savoir que c'est un tout : il y a la machine et il y a l'Homme. C'est donc aussi une question d'équipe. Il faut plus voir cela comme un programme de développement que simplement des gens et des machines. Pour les villes citées précédemment, il y a des équipes avec des coopérations entre services.
- Question de la salle :** Quelle importance accorder au compte-rendu anatomopathologique, à la longueur du matériel tumoral par rapport à la longueur du matériel prélevé ?
- Réponse Pr Mozer :** Ce rapport était beaucoup regardé quand on faisait des cartographies avec 12 à 20 carottes. Cela change complètement à partir du moment où l'on dirige les prélèvements uniquement sur une zone. On raisonne maintenant différemment, plus sur la longueur maximum que sur le rapport.
Un grand débat agite actuellement la communauté des urologues sur la valeur seuil de la longueur maximum de tumeur au sein d'une carotte. Actuellement, on s'accorde à une valeur de 5 millimètres.
- Question de la salle :** Quand il y a marge positive, y-a-t-il un rapport précis entre la surface de la marge positive et le risque de récurrence ?
- Réponse Pr Mozer :** Oui, il est de 1 millimètre.
- Question de la salle :** Y a-t-il une contre-indication pour la réalisation d'une IRM avec un stent ?
- Dr Renard-Penna :** Non. Les seules contre-indications concernent des objets métalliques essentiellement. En cas de doutes, valves cardiaques ou de pacemaker..., le patient vient avec son rythmologue lors de l'examen qui pourra, par exemple, débrancher le pacemaker, faire l'IRM puis rebrancher le pacemaker. Tous les pacemakers de dernière génération sont IRM compatible. Il est important que le rythmologue et le cardiologue soient au courant et donnent leur accord.
- Question de la salle :** Peut-on déceler un franchissement microscopique de la capsule ?
- Dr Renard-Penna :** Non. Ce n'est pas de la résolution de l'imagerie. On ne détecte qu'un franchissement qui est étendu. Le franchissement microscopique ne changera pas la prise en charge. Ce qui va changer la prise en charge c'est de savoir s'il y a un franchissement étendu de la capsule à l'espace péri-prostatique, parce que là il y a un bénéfice ou non à opérer. La question à se poser est d'essayer de savoir où il est et de le quantifier pour savoir si le chirurgien pourra agir. La résolution de l'imagerie, si elle ne permet pas de répondre, permettra cependant de dire « j'ai un doute à cet endroit ».
- Question de la salle :** En cas de récurrence, quel niveau de PSA permet de voir quelque chose à l'IRM ?
- Dr Renard-Penna :** A partir du seuil de récurrence biologique : 0,2. Mais, par habitude, c'est exceptionnel de voir quelque chose à 0,2, on voit plutôt des récurrences à partir de 0,5. Dans la littérature certains articles mettent en évidence des récurrences à partir de 0,2. C'est la même chose en ce qui concerne le PET-Scan. Mais un certain nombre de paramètres vont entrer en jeu : le seuil de PSA mais aussi la cinétique (temps d'évolution du PSA). Lorsqu'il y a une récurrence avec une cinétique extrêmement rapide, finalement on s'aperçoit que c'est plus ce dernier élément qui sera le facteur prédictif.

- Question de la salle :** Utilise-t-on les techniques d'IRM décrites pour la recherche de métastases ?
- Dr Renard-Penna :** Pour les métastases il y a ce que l'on appelle l'IRM corps entier qui permet de mettre en évidence les métastases ganglionnaires et osseuses. C'est un peu l'équivalent du PET choline. On peut également utiliser le PET-Scan (glucose marqué) en raison de l'activité métabolique importante des métastases.
- Question de la salle :** Pour les métastases ganglionnaires, refait-on des biopsies ?
- Dr Renard-Penna :** Pour les métastases ganglionnaires, quand une imagerie est en faveur d'une récurrence ganglionnaire, on procédera à un curage, mais rarement à une biopsie. Quand des métastases ganglionnaires sont présentes, elles ne sont pas forcément à l'intérieur de tout le ganglion, il est donc impossible de faire une sélection. C'est également parce que les ganglions sont très difficiles d'accès pour la biopsie, car très profonds.
- Répon. Pr CUSSENOT :** A un curage ou à l'imagerie par PET-Scan parce que l'activité métabolique est importante et qu'elle est la signature d'une métastase par exemple.
- Question de la salle :** Les marges positives sont-elles des aléas de la chirurgie ou entrent-elles dans la décision du chirurgien ?
- Réponse Pr Mozer :** Le chirurgien ne décide pas d'avoir une marge positive ! L'objectif est de ne pas avoir de marge.
- Dr Renard-Penna :** C'est la raison pour laquelle on fait une IRM avant, pour ne pas avoir de marge positive.
- Question de la salle :** La radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité permet un traitement focal ?
- Dr Renard-Penna :** Non, cela traite la glande. La radiothérapie n'est pas utilisée en traitement focal au contraire de la curi-thérapie par exemple. Il faut repartir des informations de terrain qui sont que la prostate bouge et change de position. Il sera donc très difficile d'orienter la tête de tir et de localiser l'énergie de la radiothérapie.

Nouveau staging : IRM multiparamétrique, biopsies ciblées, marqueurs d'agressivité

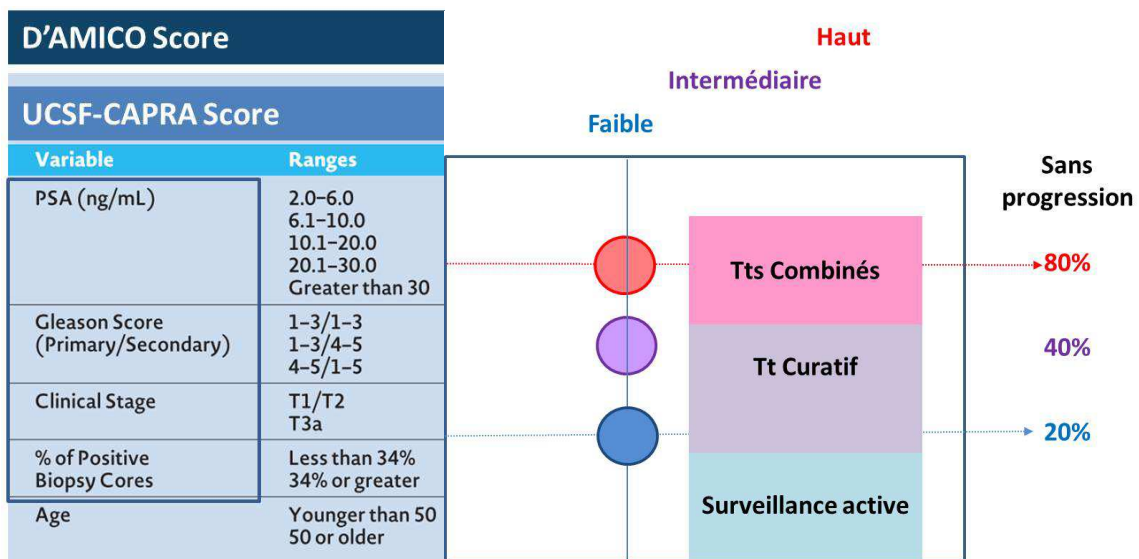
Marqueurs d'agressivité

Professeur Olivier Cussenot, Urologue/Oncologue à l'Hôpital Tenon (AP-HP), Chef du service d'Urologie de l'Hôpital Tenon, Institut Universitaire de Cancérologie, Université Paris 6, Président du conseil Scientifique de l'ANAMACaP

Pour compléter les exposés sur l'imagerie et les biopsies du Dr RENARD-PENNA et du Pr MOZER, et pour raffiner les éléments pronostiques, aujourd'hui, un certain nombre de marqueurs sont développés. Avec l'imagerie on peut obtenir une cartographie, un stade clinique, pour savoir si une grosse tumeur touche ou dépasse la capsule. On peut donc dire que le stade clinique est devenu un stade radiologique avant tout. Le stade clinique basé sur le toucher rectal est un peu dépassé ! Les biopsies qui donnent la classification (longueur des biopsies ou pourcentage de biopsies positives) vont varier en fonction des techniques utilisées (biopsie au hasard *versus* biopsie ciblée).

Ces éléments, à la base de la classification, associés au taux de PSA vont permettre de déterminer différents niveaux de risque : faible, intermédiaire ou élevé. Ils vont déterminer l'utilisation de traitement.

Classifications pronostiques anatomo-cliniques



Pour proposer un traitement qui soit le mieux adapté au profil de la maladie, il faut se baser sur des scores dont la fiabilité est importante. Toute la difficulté réside dans la variabilité de certains scores qui vont faire appel à des analyses anatomopathologiques, comme le score de Gleason qui pourra varier d'un pathologiste à un autre ; ceci venant s'ajouter à la variabilité due au lieu où s'est déroulé la biopsie. L'imagerie anatomopathologique par biopsie ciblée raffine le résultat et permet de diminuer ces variations.

Existe-t-il d'autres paramètres qui vont permettre d'évaluer l'agressivité, et notamment d'améliorer la fiabilité ?

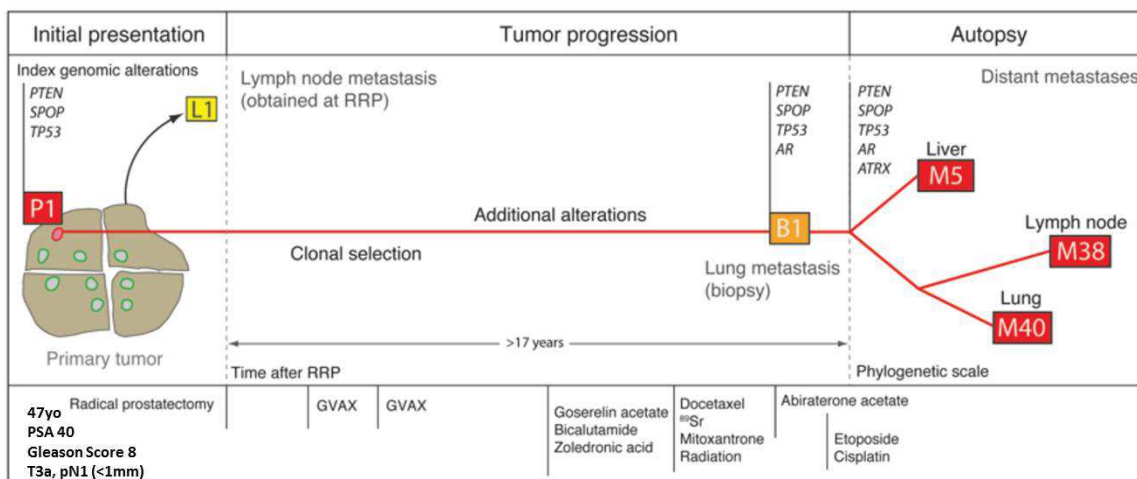
Ces paramètres vont être :

- sanguins : PSA et déclinaisons (PSAD=PSAt/Vol.cc – Phi= p2PSA/fPSAxVPSADt).
- urinaires (PCA3) mais ils ont été abandonnés car ils manquaient de fiabilité.
- d'imagerie fonctionnelle (outils cités précédemment avec le Dr Renard-Penna).
- tissulaires (biopsies)

Exemple d'un cas un peu caricatural :

Homme de 47 ans, PSA et Gleason élevés, avec une tumeur à un stade avancé et des métastases. L'étude du profil génétique des métastases a permis de pister leur origine. On a pu voir pour ce patient que les métastases étaient toutes originaires d'un clone. Cependant, bien que la tumeur ait été définie avec un score de Gleason de 8, certaines zones de la tumeur avaient un score autour de 4. On a vu que les métastases, elles aussi, avaient un score proche de 4 permettant de confirmer la localisation originale des cellules tumorales. Sur le plan génétique également, cela correspondait à un foyer où le Gleason n'était pas élevé.

Origine génétique de clones tumoraux à partir d'une tumeur primaire. Exemple d'un patient




Cet aspect génétique se développe de plus en plus et est maintenant accessible. Avec ces nouveaux tests, on peut restructurer les patients, en particulier les patients qui sont à faible risque. En utilisant ces tests de marqueurs moléculaires tels que le Prolaris, on peut classer les patients en fonction du risque. D'autres tests sont actuellement en développement et permettent eux aussi d'affiner, d'optimiser les traitements à utiliser grâce à un typage moléculaire (comme pour le cancer du sein). Ces aspects de marqueurs moléculaires arrivent donc en complément des techniques d'imagerie et complètent l'arsenal à disposition.


Questions-réponses

Question de la salle : Le test PSA est-il en vente libre chez son pharmacien ?

Répon. Pr CUSSENOT : Différents tests existent, avec un dosage d'une très bonne fiabilité. Ces tests sont disponibles, ils ont été validés, ils fonctionnent bien. Cependant ils ne sont pas remboursés.

- Question de la salle :** Se dirige-t-on vers un examen unique pour connaître le stade du cancer de la prostate ?
- Répon. Pr CUSSENOT :** Non malheureusement on ne se dirige pas vers cela. Etant donné la variabilité des cancers de la prostate, il est nécessaire de stratifier les patients. On doit alors procéder avec un arbre décisionnel où à chaque étape, des examens sont adaptés. Cela va dans le sens de la personnalisation et de la spécialisation de la prise en charge.
- Question de la salle :** Les cellules cancéreuses émettraient une certaine protéine qui serait détectable par analyse sanguine. Est-ce exact ?
- Répon. Pr CUSSENOT :** Les cellules cancéreuses ont des caractéristiques qui peuvent être détectées ; mais aucune n'a de spécificité pour une utilisation en pratique courante. Le problème est que le taux de sensibilité que l'on peut trouver actuellement n'est pas bon.
- Question de la salle :** Quelle est la corrélation entre le score de Gleason et la production de PSA ?
- Répon. Pr CUSSENOT :** Très schématiquement, plus le score de Gleason est élevé et plus la production de PSA va diminuer car cela correspond à une diminution de cellules saines du nombre de cellules différenciées. Une cellule cancéreuse produit moins de PSA qu'une cellule de prostate normale.
- Question de la salle :** Quid de l'échappement et du score de Gleason ?
- Répon. Pr CUSSENOT :** C'est plus compliqué que cela car lors d'un échappement, une régulation par le récepteur aux androgènes se produit. Certains échappements vont entraîner une augmentation de la production de PSA, alors que d'autres pas.
- Question de la salle :** Où en est-on de la détection d'un cancer par l'odorat des chiens ?
- Répon. Pr CUSSENOT :** Aujourd'hui l'aspect détection odorante de marqueurs volatils des cancers, est un axe reconnu scientifiquement et qui fait l'objet d'un développement important dont la base (le gold standard) est la détection par les chiens. Cependant l'utilisation de chiens est un peu compliquée et prend donc un peu de temps. Le chien va servir de contrôle dans les évaluations des nez artificiels. Ces derniers détectent des molécules volatiles associées aux cancers. Aujourd'hui, 3 nez électroniques sont en développement. Par exemple, le NaNose qui permet de détecter des molécules volatiles dans le souffle du patient. Un autre nez permet de détecter ces molécules dans les urines. Enfin un dernier, basé sur l'utilisation de nano-capteurs, est en cours de validation.
- Question de la salle :** Pour le suivi des récurrences, outre le suivi du PSA, existe-t-il des traitements préventifs ?
- Répon. Pr CUSSENOT :** Il n'existe pas de traitements préventifs, mais l'aspect nutritionnel est essentiel. Il faut éviter la surcharge pondérale, pratiquer une activité physique régulière. Un certain nombre de dérivés alimentaires ont montré une efficacité tels que ceux que l'on retrouve dans le brocoli (prostatephane, médicament).
- Question de la salle :** L'utilisation de vitamine D apporte-t-elle quelque chose ?
- Répon. Pr CUSSENOT :** C'est compliqué à titre individuel, mais elle a un rôle dans la cancérogenèse ou la progression des cancers. Le problème va être la variabilité : un récepteur de la vitamine D ne va pas fonctionner de la même manière chez tout le monde ; à cela vont s'ajouter 3 enzymes qui ne fonctionneront pas non plus de la même manière d'un individu à un autre. Donc 4 facteurs de variabilité interindividuelle. Aujourd'hui, corriger le déficit en vitamine D a un intérêt, en particulier dans l'immunité et la réponse immunitaire anti-tumorale (un certain nombre de cellules qui régulent les lymphocytes T cytotoxiques anti-tumoraux, sont elles-mêmes régulées par la vitamine D).

 **Question de la salle :** Quels sont les marqueurs utilisés dans le cadre d'une hormonothérapie ?

 **Répon. Pr CUSSENOT :** Cela va dépendre du type d'hormonothérapie. Certaines vont baisser le taux de testostérone, il faudra alors doser le taux de testostérone biodisponible. En effet, un certain nombre de personnes, resynthétise de la testostérone via les glandes surrénales. L'augmentation de la testostérone biodisponible pourra nécessiter l'utilisation d'un autre médicament ou d'un anti-androgène, pour avoir une testostérone indosable. Les réajustements de doses se feront en fonction de la situation clinique du patient.