

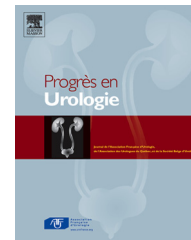


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE DE LA LITTÉRATURE

Prise en charge des tumeurs de la prostate à faible risque évolutif



Management of low-risk prostate cancer

F. Rozet^{a,l,*}, C. Bastide^{b,l}, P. Beuzeboc^{c,l},
L. Cormier^{d,l}, G. Fromont^{e,l}, C. Hennequin^{f,l},
P. Mongiat-Artus^{f,l}, M. Peyromaure^{g,l},
R. Renard-Penna^{h,l}, P. Richaud^{i,l}, L. Salomon^{j,l},
M. Soulié^{k,l}, Les membres du comité
de cancérologie de l'AFU

^a Université Paris Descartes, institut Montsouris, 42, boulevard Jourdan, 75014 Paris, France

^b Hôpital Nord, CHU de Marseille, 416, chemin Madrague-Ville, 13015 Marseille, France

^c Institut Curie, 26, rue Ulm, 75005 Paris, France

^d CHU de Dijon, 1, boulevard Jeanne-d'Arc, 21000 Dijon, France

^e CHU Bretonneau, 2, boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

^f Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

^g Hôpital Cochin, 27, rue Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

^h Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France

ⁱ Institut Bergonié, 229, cours Argonne, 33000 Bordeaux, France

^j Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

^k Hôpital de Rangueil, CHU de Toulouse, 1, avenue Professeur Jean-Poulhès, 31059 Toulouse cedex 9, France

^l Comité de cancérologie de l'AFU, France

Reçu le 18 février 2014 ; accepté le 18 octobre 2014

Disponible sur Internet le 20 novembre 2014

MOTS CLÉS

Cancer de la prostate à faible risque ;
Prostatectomie totale ;

Résumé

But. – Effectuer une mise au point sur les cancers localisés de la prostate « à faible risque évolutif ». Ces cancers ont été définis à partir des données histologiques, cliniques et biologiques. L'utilisation du taux de PSA a entraîné une migration de stades vers les cancers de la prostate à faible risque, qui représentent actuellement 40 à 50 % des formes diagnostiquées.

Matériel. – Une revue systématique de la littérature sur les 20 dernières années a été effectuée sur le moteur de recherche Medline.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francois.rozet@imm.fr (F. Rozet).

Radiothérapie ;
Surveillance active ;
Traitement focal

KEYWORDS

Low-risk prostate cancer;
Radiation therapy;
Radical prostatectomy;
Active surveillance;
Focal therapy

Résultats. — Les tumeurs à faible risque évolutif sont classiquement définies par la classification de d'Amico. L'IRM multiparamétrique permet de mieux caractériser ces tumeurs. L'apport de la biologie moléculaire reste à définir en pratique clinique. Les nouveaux concepts thérapeutiques moins invasifs comme la surveillance active se développent. Le traitement focal expérimental est actuellement en cours d'évaluation.

Conclusion. — Les stratégies thérapeutiques de la prise en charge du cancer à faible risque ont évolué et cherchent à limiter le risque de « surtraitement » de ces tumeurs, sans compromettre le résultat carcinologique.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Introduction. — The widespread use of prostate cancer screening has led to a stage migration resulting in an increase in the diagnosis of low-risk disease, which currently accounts for 40–50% of diagnosed forms. New therapeutic strategies have been developed in order to minimize the risk of overtreatment.

Methods. — A systematic review of the literature over the past 20 years was performed using the Medline database. The literature selection was based on evidence and practical considerations.

Results. — Low-risk tumors are conventionally defined by the d'Amico classification. The use of multiparametric MRI helps to better characterize these tumors. The contribution of molecular biology remains to be determined in clinical practice. Novel therapeutic options for low-risk disease are currently being evaluated.

Conclusion. — The new therapeutic strategies are evolving. They seek to reduce overtreatment without compromising oncological success.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le cancer de la prostate (CaP) est en France le cancer le plus fréquent chez l'homme avec environ 70 000 nouveaux cas chaque année. Il est à l'origine d'environ 9000 décès, ce qui le situe au 3^e rang des décès par cancer chez l'homme. L'incidence du cancer de la prostate a connu une forte augmentation depuis les années 1980, en raison de l'effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration des moyens diagnostiques grâce au dosage sanguin du PSA et de son utilisation dans le cadre d'un dépistage individuel (+6,3% par an entre 1980 et 2005 et +8,5% par an entre 2000 et 2005). Cette augmentation de l'incidence s'est accompagnée d'une réduction faible mais constante de la mortalité (–2,5% par an) [1]. L'augmentation d'incidence du cancer de la prostate est majoritairement due à une augmentation de l'incidence des cancers de la prostate à faible risque au cours des dernières décennies, en lien avec la diffusion du diagnostic précoce du cancer de la prostate par le taux de PSA [2]. Cette progressive migration de stades vers les cancers de la prostate à faible risque au diagnostic explique, qu'actuellement, 40 à 50% des cancers de la prostate diagnostiqués en France appartiennent au groupe à faible risque de d'Amico. La compréhension et la prise en charge de ce type de tumeur se sont profondément modifiées lors des dernières années, justifiant la réalisation d'une mise au point par le CCAFU.

Matériel et méthodes

Une revue de la littérature de 1994 à 2014 a été effectuée selon la méthode PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>).

La recherche bibliographique a été réalisée via le moteur de recherche PubMed® (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). La recherche était limitée aux articles publiés en langue française ou anglaise. Nous avons retenu les études prospectives ou rétrospectives, les articles de revue en rapport avec la définition du cancer de la prostate à faible risque évolutif, ainsi que sa prise en charge thérapeutique. Les mots clés suivants ont été utilisés : *low-risk, prostate cancer, radiation therapy, radical prostatectomy, active surveillance, focal treatment*. La recherche « low-risk prostate cancer », « low-risk prostate cancer and radical prostatectomy », « low-risk prostate cancer and radiation therapy », « low-risk prostate cancer and active surveillance », « low-risk prostate cancer and focal therapy », retrouvait respectivement 4831, 979, 1368, 466, et 129 articles. Les 60 articles de la bibliographie ont été ensuite sélectionnés selon leur pertinence (Fig. 1).

Résultats

Définition du cancer de la prostate à faible risque évolutif

La classification de d'Amico a permis d'évaluer le risque de progression biologique et de mortalité après traitement [3,4] :

- risque faible : stade T1c/T2a et PSA < 10 ng/mL et score de Gleason ≤ 6 ;
- risque intermédiaire : stade T2b ou 10 ≤ PSA ≤ 20 ng/mL ou score de Gleason 7 ;

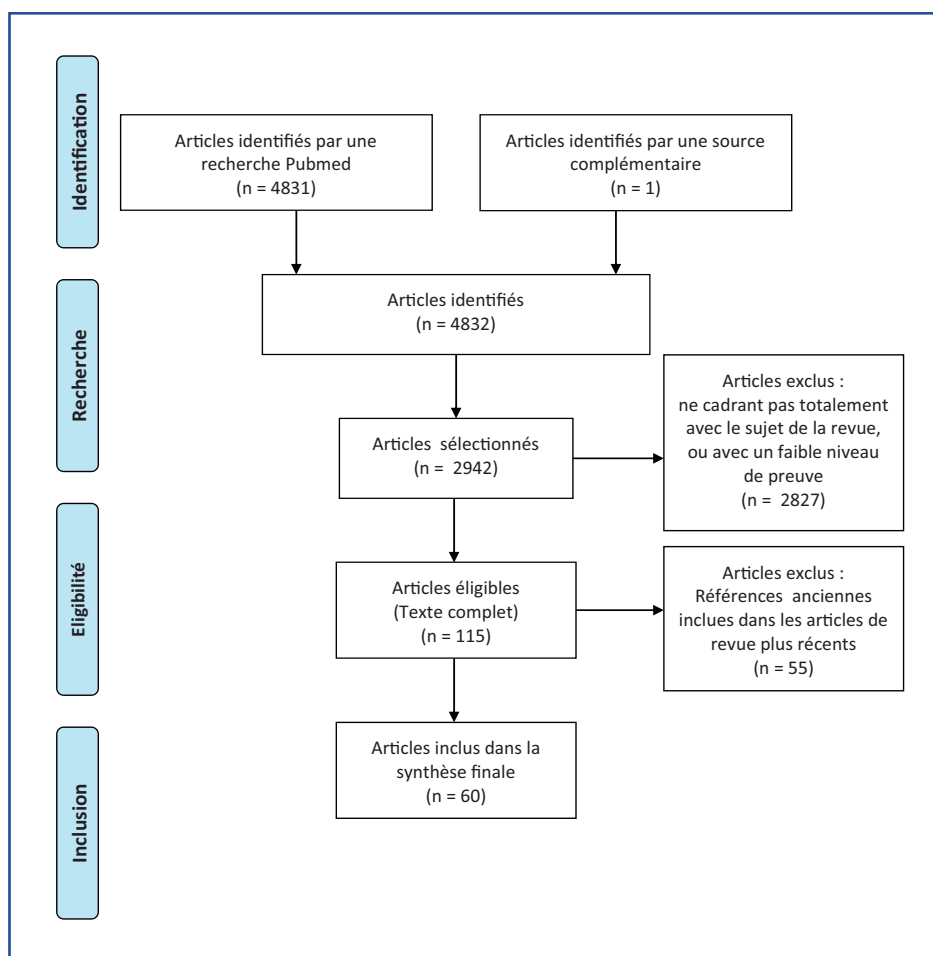


Figure 1. PRISMA flow chart.

- risque élevé : stade T2c/T3a ou PSA > 20 ou score de Gleason > 7.

Le groupe des patients à faible risque évolutif défini par la classification de d'Amico est hétérogène. Il faut identifier au sein de ce groupe, les patients pour lesquels un traitement correspond à un surtraitement. Le terme de cancer non significatif (volume tumoral < 0,5 cc) est utilisé pour la première fois par Stamey en 1993 [5]. Ce volume a été calculé à partir d'une série rétrospective de 139 pièces de cystoprostatectomies, dans laquelle 40% des patients avec un cancer de prostate associé. Une extrapolation a été ensuite réalisée à partir des données du SEER qui indiquaient que le risque d'avoir un cancer cliniquement découvert (palpable) était de 8% au cours de la vie et correspondait alors aux 8% de nodules tumoraux les plus volumineux, ces 8% ayant un volume tumoral > 0,5cc. C'est Epstein qui, en 1994, a vraiment défini le terme de tumeur non significative sur des facteurs prédictifs préthérapeutiques avec une précision de 73% [6]. Dans une revue de la littérature, Ploussard rapporte les résultats de la validation externe de critères d'Epstein. Le risque de sous-*grading* et de sous-stadification, c'est-à-dire, le risque de méconnaître une maladie agressive était proche de 30% [7].

Aujourd'hui, l'apport de l'anatomopathologie, de la biologie moléculaire et de l'imagerie permet de faire

apparaître au sein du groupe à faible risque, la notion de tumeurs à très faible risque évolutif. Les patients porteurs de ce type de tumeurs sont les meilleurs candidats à la surveillance active.

Anatomopathologie des tumeurs à faible risque

Deux critères anatomopathologiques biopsiques permettent d'évaluer la différenciation et le stade tumoral. Le critère d'évaluation de la différenciation tumorale est le score de Gleason. Un cancer de faible risque est un cancer bien différencié de score de Gleason 6 ou moins. Les images d'infiltration tumorale périnerveuse (IPN) sont observées dans 10 à 20% des biopsies prostatiques, et le caractère indépendant de leur valeur pronostique reste controversé [8]. La présence d'IPN ne fait pas partie des critères d'exclusion des patients candidats à la surveillance active. Néanmoins, la présence d'IPN sur les biopsies est très fortement corrélée à un stade d'extension extra-capsulaire sur les pièces de prostatectomies. À ce titre, toute tumeur avec des images d'IPN doit être considérée comme potentiellement plus agressive qu'une tumeur de « faible risque ». Les images d'invasion vasculaire sont exceptionnelles sur les biopsies prostatiques, mais sont associées à un pronostic

défavorable [9]. Le stade est reflété par le pourcentage de biopsies positives, et par la longueur de cancer sur les biopsies [10]. Au total, la définition anatomopathologique actuelle du faible risque correspond à des cancers prostatiques de score de Gleason 6, sans IPN et sans invasion vasculaire, avec des critères biopsies de faible volume. Malgré l'augmentation des critères par rapport à la définition initiale de d'Amico, il existe un risque de sous-estimation de l'agressivité tumorale. Pour améliorer l'évaluation histopathologique du « faible risque », l'analyse de marqueurs tissulaires a fait l'objet de nombreuses publications, mais reste sans application pratique à ce jour.

Biologie des tumeurs à faible risque

Les deux principales anomalies génomiques retrouvées au niveau des cancers primaires sont les gènes de fusion avec les réarrangements d'ETS et les pertes de fonction de PTEN [11,12]. Les deux membres de la famille ETS les plus impliqués dans les gènes de fusion sont ERG et ETV1 (50 % à 70 %). Les gènes de fusion apparaissent comme des événements précoces dans la tumorigenèse du cancer de la prostate. Leur contribution dans la progression et l'évolutivité des cancers avancés n'est pas claire, expliquant les résultats contradictoires concernant leur valeur prédictive. La complexité des altérations génomiques est aussi importante qu'il existe ou non des gènes de fusion [13]. Il a été impossible jusqu'à présent d'établir clairement des sous-classes moléculaires à pronostic différent comme cela existe pour les lymphomes ou les cancers du sein.

Le PCA3 (Prostate Cancer Antigen ou DD3) est un biomarqueur urinaire (ProgenSA) dont les résultats se sont surtout avérés intéressants chez les patients ayant une première série de biopsies négatives. Si certaines études ont montré une corrélation du score PCA3 avec le volume tumoral et la présence d'un cancer de la prostate « significatif », d'autres n'ont pas confirmé cette relation. Aussi l'intérêt de PCA3 paraît-il limité dans la prédiction d'un cancer agressif [14,15]. Jusqu'à présent, aucune démonstration de l'utilité de PCA3 dans les programmes de surveillance active n'a été démontrée. La combinaison des tests urinaires TMPRSS2-ERG et PCA3 pourrait augmenter la performance du « Multivariate Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator » pour prédire le risque de cancer et un cancer cliniquement significatif sur les biopsies [16]. La CANARY Prostate Active Surveillance Study est en cours pour rechercher et évaluer des biomarqueurs d'agressivité [17]. Plusieurs plates-formes génomiques ont été développées afin de différencier les tumeurs à faible risque, des tumeurs à très faible risque. L'Oncotype DX Prostate Cancer Assay (Genomic Health Inc) mesure l'expression de 12 gènes impliqués dans la tumorigenèse (voie de signalisation du récepteur aux androgènes, organisation cellulaire, prolifération, réponse stromale), afin de calculer un score (Genomic Prostate Score). Ce score, combiné aux critères de risque du NCCN, permet de mieux sélectionner les candidats à la surveillance active [18]. Le score PROLARIS (Myriad Genetics, Inc) est basé sur l'étude de l'expression de 46 gènes impliqués dans la prolifération du cancer de la prostate. La faible expression de ces gènes est corrélée au faible risque de progression [19].

Imagerie des tumeurs à faible risque

L'imagerie fonctionnelle multiparamétrique IRM permet l'obtention d'une cartographie du cancer de la prostate. Une méta-analyse rapporte une sensibilité de 75 % (39–93 %), et une spécificité de 91 % (77–97 %) pour la détection des tumeurs à faible risque [20]. Les résultats rapportés avec l'IRM 3T concernent la détection tumorale (sensibilité : 81–89 %), la localisation, le volume et l'agressivité tumorale (AUC pour différencier les grades de Gleason 2–3 des grades 3–4 : 0,90) [21,22]. L'IRM permet la réalisation de biopsies ciblées sur les zones pathologiques. Ces biopsies ciblées peuvent être réalisées à l'aide d'un système de fusion d'image ou simplement avec une reconstruction mentale. L'absence de lésion identifiable en IRM est en faveur d'une tumeur de faible risque, à l'inverse la présence d'une lésion visible est corrélée à un score de Gleason plus élevé [23]. La performance de l'IRM dans cette population est corrélée au volume et à l'agressivité tumorale. Pour des lésions de volume inférieur à 1 cm³, la détection est plus faible pour les tumeurs de grade 6 ou moins, que pour celles de grade ≥ 7 . Pour les tumeurs de volume > 1 cm³, le grade a peu d'impact sur la détection tumorale. L'IRM permet d'éliminer une lésion agressive de haut grade (> 5 cm³ et de Gleason ≥ 7) avec une VPN de 98 % et une sensibilité de 93 % [24].

L'IRM a un rôle fondamental pour l'évaluation des patients porteurs de cancer à faible risque évolutif, afin d'éliminer une lésion agressive significative.

Stratégie thérapeutique

Différentes options thérapeutiques peuvent être envisagées en cas de cancer de la prostate à faible risque évolutif [25]. Ce choix stratégique doit être discuté avec le patient, et validé en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La surveillance active

La surveillance active consiste à sélectionner les patients avec un cancer de la prostate cliniquement localisé à faible risque de progression chez des patients ayant une probabilité de vie (estimée par l'âge et les polyopathologies associées) > 10 ans. Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace le moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie. Il importe donc de trouver un équilibre entre le surtraitement et la perte de chance.

La validité de cette approche a été confirmée par plusieurs séries prospectives. Les critères de sélection varient d'une étude à l'autre (Tableau 1) [26–33]. Globalement, sont inclus les patients du groupe de risque faible de d'Amico associés à des critères biopsiques portant sur le nombre de biopsies positives et la longueur tumorale. Le suivi évolutif est déterminant pour confirmer le caractère latent du cancer. Les modalités de la surveillance sont variables d'une série à l'autre mais comportent généralement un contrôle du PSA tous les 3 à 6 mois et un TR tous les 6 à 12 mois ; le contrôle histologique par nouvelles biopsies entre 3 et 18 mois après la biopsie initiale est fondamental pour réduire la probabilité de sous-évaluation initiale. Les critères d'arrêt

Tableau 1 Critères d'inclusion dans un programme de surveillance active.

Étude	Stade	Taux de PSA	Score de Gleason	Nombre de BP positives	% cancer par carotte	Densité du PSA
Johns Hopkins [26]	T1c	–	≤ 6	≤ 2	≤ 50	≤ 0,15
Toronto [27]	–	≤ 10	≤ 6	–	–	–
UCSF [28]	T1–T2a	≤ 10	≤ 6	≤ 33 %	≤ 50	–
Miami [29]	T1a–T2	≤ 10	≤ 6	≤ 2	≤ 20	–
Royal Marsden [30]	≤ T2a	≤ 15	≤ 6	≤ 50 %	–	–
Étude multicentrique américaine [31]	≤ T2a	≤ 10	≤ 6	≤ 3	≤ 50	–
PRIAS [32]	T1c–T2	≤ 10	≤ 6	≤ 2 ^b	–	< 0,2
SURACAP [33]	< T2b	< à 10	≤ 6	≤ 2	≤ 3 mm	–

BP : biopsie prostatique
^a Gleason 7 (3+4) autorisé chez les patients de plus de 65 ans.
^b Le nombre de biopsies réalisées dépend du volume prostatique : < 40 cm³ : 8 biopsies ; 40–60 cm³ : 10 biopsies ; > 60 cm³ : 12 biopsies si < 40 cm³.

de la surveillance active sont également variables d'une série à l'autre (Tableau 2) [26–33]. Les critères d'arrêt de la surveillance active sont rapportés dans le Tableau 2. La présence de grade 4 sur les biopsies de contrôle est le critère d'arrêt le plus important, retenu dans l'ensemble des études.

Tableau 2 Critères d'arrêt de la surveillance active.

Protocole/Auteur	Critères de traitement
Johns Hopkins [26]	Gleason ≥ 7 ≥ 3 biopsies positives > 50% de cancer sur une carotte biopsique
Université de Toronto [27]	PSA DT < 3 ans Gleason ≥ 7
UCSF [28]	Cinétique du PSA Gleason ≥ 7 Augmentation des paramètres biopsiques
Miami [29]	Augmentation du volume tumoral (mesuré à partir des biopsies) Présence de grade 4 ≥ 3 biopsies positives
Royal Marsden [30]	PSA > 1 ng/mL/an Gleason ≥ 7 > 50% de biopsies positives
PRIAS [32]	TD PSA < 3 ans Gleason ≥ 7 ≥ 3BP positives
SURACAP [33]	> T2a PSA > 10 TD PSA < 3 ans Gleason ≥ 7 ≥ 3 biopsies positives +3 mm de cancer sur une carotte

TD PSA : temps de doublement du PSA.

À 5 ans, une sortie de la surveillance active est rapportée dans 20 à 40% des cas. Avec des critères variables d'inclusion, de surveillance et de sortie de surveillance entre les différents protocoles, ce chiffre est globalement identique d'une série à l'autre. Les survies spécifiques sont excellentes mais le recul des études est encore trop court pour pouvoir correctement les évaluer. Des études prospectives sont en cours pour préciser au mieux les critères d'inclusion et de sortie de surveillance active.

Le traitement focal

Le traitement focal du cancer de la prostate de faible risque est une option expérimentale plus récente. Le rationnel du traitement focal repose sur :

- la notion que 20% des patients porteurs d'un cancer de la prostate ont un cancer unilatéral [34] ;
- le concept de tumeur index, qui serait la seule responsable des métastases, à l'opposé des tumeurs secondaires [35,36] ;
- le traitement exclusif du cancer, respectant la partie bénigne de la prostate, de façon à diminuer la morbidité du traitement.

Ce concept thérapeutique est en cours d'évaluation. La sélection des patients est un problème crucial. La littérature permet de retrouver trois exemples de consensus qui se recoupent partiellement et soulignent l'intérêt de l'IRM multiparamétrique. (Tableau 3) [37–40].

Toutes les sources d'énergie disponibles pour le traitement total du cancer de la prostate peuvent être utilisées pour le traitement focal.

Deux concepts de radiothérapie existent : le traitement exclusif de la tumeur, ou bien l'irradiation de l'ensemble de la glande à dose intermédiaire (60–70 Gy) associée à un boost (> 80 Gy) sur le volume tumoral défini par les données de l'imagerie [41]. La curiethérapie focale est à ses débuts d'expérience et peu de travaux ont été publiés [42].

La destruction d'une partie de la prostate est possible avec un laser, soit interstitiel pur, soit interstitiel avec

Tableau 3 Sélection des patients candidats au traitement focal.

	Consensus d'experts en 2009 de la Rosette J. et al., J Endourol [38]	Curiethérapie focale M. Zelefsky [39]	Réunion de consensus curiethérapie focale Langley S. et al., BJUI [40]
Espérance de vie PSA Gleason	Supérieure ou égale à 10 ans Risque faible ou modéré Risque faible ou modéré	— PSA < 10 ng/mL Score de Gleason 7 sur deux carottes ou moins, sans grade 4 ou 5 prédominant	Supérieure à 10 ans PSA ≤ 15 ng/mL Score de Gleason 6–7 (3 + 4)
T	T2a ou moins, NOMO Ou T2b ou moins NOMO radiologiques	Cancer de la prostate T1c-T2a	Tumeur < T2b
Biopsies	Biopsies transpérinéales avec <i>mapping</i> ou transrectales mais guidées par une IRM multiparamétrique	Minimum de 10 carottes biopsiques Deuxième série de biopsies (12 minimum)	Biopsies avec <i>mapping</i> (cartographie) tous les 5 mm (voie transpérinéale avec grille)
Localisation	Les cancers de l'apex ou antérieur doivent être attentivement pris en compte	Cancer unilatéral	Lésion unilatérale ≤ 0,5 mL (longueur maximale de cancer de 10 mm) avec ou sans cancer non cliniquement significatif controlatéral (tumeur < 3 mm)
Longueur de tumeur par biopsie		≤ 50 %	
Nombres de biopsies positives		≤ 25 %	
Critères biopsiques		Deuxième série de biopsies transrectales ou transpérinéales respectant ces critères avec un nombre minimum de 12 carottes	
Volume prostatique	Taille de la prostate, calcifications prostatiques, cône de résection, problème rectal doivent être attentivement pris en compte	Volume prostatique < 60 mL (l'hormonothérapie néoadjuvante est autorisée)	Volume prostatique < 60 mL
IRM	IRM multiparamétrique, pas de recommandation absolue	IRM mettant en évidence une lésion unilatérale réalisée dans les 3 mois précédents	IRM multiparamétrique avant les biopsies
Divers	Un antécédent de chirurgie prostatique doit être attentivement étudié CI : antécédent de radiothérapie prostatique ou pelvienne Les troubles mictionnels doivent être attentivement pris en compte Les hommes doivent être clairement informés sur les effets inconnus au long terme du traitement focal sur la fonction urinaire et sexuelle		

photosensibilisation de type Tookad^R (Laser VTP, Vascular-Targeted Photodynamic) [43,44]. Ce dernier est le plus développé actuellement [45].

L' HIFU est avec la cryothérapie, le traitement focal le plus développé. Il est possible de traiter chaque lésion. Dans une étude prospective portant sur 42 patients, seulement 23 % de biopsies étaient positives à 6 mois [46–48].

La cryothérapie est la technique la plus utilisée outre atlantique. La survie sans récurrence biologique est comparable entre cryothérapie focale et totale (76 % vs 75 % à 36 mois). Le pourcentage de biopsies de contrôle positives est de 26 % vs 15 %. En traitement focal, les taux de complications sont de 1,6 % d'incontinence et 42 % de troubles de l'érection sur une série de 1160 cas [49,50].

La sélection des patients candidats au traitement focal reste la question clé. Plusieurs inconnues persistent : l'efficacité carcinologique à long terme, l'impact fonctionnel réel, la place des traitements de rattrapage (morbidité, efficacité).

Le traitement médical

Le traitement médical du cancer de la prostate à faible risque a été peu étudié. Deux stratégies dominent : la prévention de la progression (prévention secondaire), et l'optimisation de la sélection des patients candidats à la surveillance active. Il n'y a actuellement aucun traitement médical validé pour le cancer de la prostate de bas risque, ni en monothérapie, ni en association.

La prévention secondaire par l'administration d'inhibiteurs de la 5-alpha-reductase (5ARI) s'appuie sur les résultats des deux études évaluant la place de cette classe thérapeutique en prévention primaire. Les études PCPT et REDUCE n'ont pas montré de bénéfice clinique [51–52]. En revanche, toutes deux ont mis en évidence une diminution de 20 % du diagnostic de CaP sur les biopsies systématiques pour les patients recevant un 5ARI par rapport à ceux recevant un placebo. L'étude REDEEM a évalué le rôle du dutastéride dans la prévention secondaire [53]. L'objectif primaire était de comparer la progression clinique ou pathologique du CaP. Une progression a concerné 38 % des patients sous dutastéride vs 48 % des patients sous placebo (HR de 0,62 ; 95 %CI0, 43–0,89 ; $p=0,009$). Cette étude présente plusieurs biais, notamment l'absence de correction du PSA sous 5ARI. Par ailleurs, elle n'évalue pas les conséquences de l'utilisation à long terme de cette manipulation hormonale, en particulier, de son influence éventuelle sur la réponse à la castration.

L'optimisation de la sélection des patients : le critère de sélection pour une surveillance active s'appuie essentiellement sur l'analyse pathologique des biopsies. L'identification de critères de sélection génomiques ou moléculaires est en cours. La déprivation androgénique pourrait avoir un rôle de filtre dans le choix des patients candidats à une surveillance active. Si l'on postule qu'un CaP de faible risque (très bien différencié) est très sensible à la castration, alors le traitement devrait faire disparaître les signes histologiques de la maladie. En revanche, s'il co-existe un contingent de CaP agressif, celui-ci persistera malgré la castration. En conséquence, si l'on castré un patient qui présente les critères de surveillance active et qu'il persiste des foyers de CaP sur les premières biopsies

de contrôle, on sera en droit de suspecter que ce patient n'est pas un bon candidat à la poursuite de la surveillance active. Cette théorie est actuellement testée par un essai national de phase III [54].

Doit-on continuer à traiter les cancers de faible risque ?

Une partie des cancers prostatiques de faible risque est associée à un risque de progression métastatique modéré, voire nul. Il est donc licite de se demander si ces tumeurs doivent être systématiquement traitées. Deux types d'études permettent de répondre à cette question : des études longitudinales de patients mis sous surveillance (peu informatives à cause de leur suivi trop court), et des études comparant la surveillance à un traitement total classique. Ces deux types d'études incluent des populations différentes.

Trois études comparatives apportent des éléments de réponse.

L'étude scandinave rapportée par Bill-Axelsson [55] a inclus 695 patients ayant un cancer « localisé » entre 1989 et 1999. Les patients étaient randomisés puis traités soit par prostatectomie totale, soit par abstention-surveillance (*watchful waiting*). Après un suivi de 18 ans, la survie sans progression et la survie spécifique étaient meilleures dans le groupe des patients opérés. Ces résultats sont difficilement applicables aujourd'hui. En effet, il y avait peu de tumeurs de faible risque (12 % de tumeurs non palpables, moyenne de PSA 12 ng/mL), et les modalités de prise en charge dans le groupe des patients surveillés (traitement hormonal en cas de progression clinique) ne sont pas celles de la surveillance active. Une analyse de sous-groupes a été réalisée, montrant que la prostatectomie n'apportait pas de bénéfice significatif après l'âge de 70 ans [56]. Pour les patients plus jeunes, le bénéfice carcinologique était certain pour les tumeurs de stade T2 et de score de Gleason ≥ 7 , et possible pour deux types de tumeurs : stade T2 et score de Gleason 6, ou stade T1 et score de Gleason 7. En revanche, il semblait nul pour les tumeurs de stade T1 et de score de Gleason 6. La réduction de la mortalité à 10 ans dépendait des caractéristiques du cancer : très nette (17,2 %) pour les tumeurs à haut risque, mais limitée (4,5 %) pour les tumeurs de faible risque.

Une étude rétrospective comparant l'abstention-surveillance au traitement d'emblée (prostatectomie totale ou radiothérapie) a été publiée à partir des bases de données américaines Medicare [57]. Elle a inclus 44 630 patients, âgés de 65 à 80 ans, ayant un cancer prostatique cliniquement localisé. Cette étude montre, avec un suivi de 12 ans, une amélioration significative de la survie globale dans le groupe des patients traités d'emblée. Cette étude est très hétérogène, avec une forte proportion de tumeurs T2 et/ou de score de Gleason 7, et a inclus beaucoup d'hommes âgés. Elle ne permet pas de conclure à la faisabilité de la surveillance active pour les tumeurs de faible risque, en particulier chez les patients jeunes.

L'essai PIVOT, publié récemment, a également tenté de répondre à cette question [58]. Dans cette étude, 731 patients ayant un cancer cliniquement localisé ont été randomisés (1994 à 2002) en deux groupes : prostatectomie totale ou abstention-surveillance. Avec un suivi médian de

10 ans, la survie globale et la survie spécifique étaient similaires dans les deux groupes. Les taux respectifs de mortalité globale et spécifique étaient de 49,9% et 8,4% dans le groupe surveillance, versus 47% et 5,8% dans le groupe prostatectomie (non significatif). Si l'on prenait en compte uniquement les patients ayant un PSA > 10 ng/mL, la mortalité spécifique était significativement augmentée de 7,2% dans le groupe surveillance, et la mortalité globale de 13,2%. Cette étude suggère donc que pour les tumeurs de faible risque, la prostatectomie ne réduit pas significativement la mortalité. Elle ne réduirait la mortalité que pour les tumeurs de risque intermédiaire ou élevé. Cependant, cette étude pose au moins 3 problèmes. D'une part, son effectif est réduit. Sur 5023 patients éligibles, seulement 731 (14,5%) ont accepté la randomisation. D'autre part, la contamination du bras surveillance était importante : environ 20% des patients ont en réalité été traités. Il est logique de penser que ces patients avaient les tumeurs les plus agressives, ce qui a pu impacter les résultats. Enfin et surtout, la survenue de métastases était significativement plus fréquente dans le groupe surveillance (10,6% versus 4,7%), faisant craindre un risque de mortalité accru à plus long terme. L'étude PIVOT n'a donc pas suffisamment de puissance pour permettre une conclusion définitive.

Le traitement différé

Si la faisabilité d'une surveillance à long terme pour les tumeurs de faible risque n'a pas encore été établie, il est admis que le traitement peut être différé. Plusieurs études ont montré qu'une prostatectomie réalisée 6 ou 12 mois, voire plus, après le diagnostic de cancer prostatique, offrait les mêmes résultats qu'une prostatectomie réalisée d'emblée [59,60].

Conclusion

La prise en charge du cancer de la prostate à faible risque évolutif a radicalement changé ces dernières années. Le bénéfice réel d'un traitement classique par chirurgie ou radiothérapie reste à être éclairci. Les nouvelles options thérapeutiques sont en cours d'évaluation. La stratégie de surveillance active doit être validée par des résultats à long terme. Néanmoins, il est admis qu'une surveillance avant traitement n'affecte pas le pronostic carcinologique. Le défi actuel réside dans l'identification de l'agressivité du cancer au moment du diagnostic, et dans la capacité à prédire le risque individuel de progression. Les paramètres classiques (clinique, biologique, et histologique) sont à ce jour insuffisants. L'apport de l'imagerie IRM permet de mieux caractériser les tumeurs, et les progrès de la biologie moléculaire devraient permettre de prédire le risque évolutif de chaque lésion, et ainsi aider au choix d'un traitement.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Rapport ANAES. Dépistage du cancer de la prostate – Analyse des nouvelles données; 2010.
- [2] Ploussard G, Azancot V, Nicolaiew N, Xylinas E, Salomon L, Allory Y. The effect of prostate-specific antigen screening during the last decade: development of clinicopathological variables independently of the biopsy core number. *BJU Int* 2010;106:1293–7.
- [3] D'amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH, et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;21:2163–72.
- [4] 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.
- [5] Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl.):933–8.
- [6] Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368–74.
- [7] Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:291–303.
- [8] Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer* 2007;109(1):13–24.
- [9] Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int* 2010;105(11):1510–3.
- [10] Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Bégin LR, Humphrey PA, et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology* 2008;53(2):177–83.
- [11] Rubin MA, Maher CA, Chinnaiyan AM. Common gene rearrangements in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(27):3659–68.
- [12] Carver BS, Tran J, Gopalan A, Chen Z, Shaikh S, Carracedo A, et al. Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate. *Nat Genet* 2009;41(5):619–24.
- [13] Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, Drier Y, Cibulskis K, Sivachenko AY, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature* 2011;470(7333):214–20.
- [14] van Poppel H, Haese A, Graefen M, de la Taille A, Irani J, de Reijke T, et al. The relationship between Prostate Cancer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. *BJU Int* 2012;109(3):360–6.
- [15] Ploussard G, Durand X, Xylinas E, Moutereau S, Radulescu C, Fougere A, et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2011;59(3):422–9.
- [16] Cornu JN, Cancel-Tassin G, Egrot C, Gaffory C, Haab F, Cussenot O. Urine TMPRSS2: ERG fusion transcript integrated with PCA3 score, genotyping, and biological features are correlated to the results of prostatic biopsies in men at risk of prostate cancer. *Prostate* 2013;73(3):242–9.
- [17] Newcomb LF, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z, Gleave ME, Nelson PS, et al. Canary prostate active surveillance study: design of a multi-institutional active surveillance cohort and biorepository. *Urology* 2010;75(2):407–13.

- [18] Nezevic D, Goddard AD, Natraj N, et al. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay—a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genom* 2013;14:690–702.
- [19] Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE, et al. Validation of a cell-cycle & progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol* 2013;31:1428–34.
- [20] Umbehr M, Bachmann LM, Held U, Kessler TM, Sulser T, Weishaup D, et al. Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2009;55(3):575–90.
- [21] Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection—histopathologic correlation. *Radiology* 2010;255:89–99.
- [22] Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, van Oort IM, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 2011;259:453–61.
- [23] Vargas HA, Akin O, Afaq A, Goldman D, Zheng J, Moskowicz CS, et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low-risk prostate cancer. *J Urol* 2012;188:1732–8.
- [24] Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol* 2013;63:125–40.
- [25] Salomon L, Bastide C, Beuzebec P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. CCAFU Recommendations 2013: prostate cancer. *Prog Urol* 2013;23(Suppl. 2):S67–101.
- [26] Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29:2185–90.
- [27] Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:126–31.
- [28] Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008;112:2664–70.
- [29] Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010;58:831–5.
- [30] Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisshah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64:981–7.
- [31] Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low-risk prostate cancer. *J Urol* 2013;189: S19–25.
- [32] Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63:597–603.
- [33] Mottet N. Place de la surveillance active dans le cancer de la prostate : présentation du protocole français. *Prog Urol FMC* 2008;18:F12–6.
- [34] Mouraviev V, Mayes JM, Sun L, Madden JF, Moul JW, Polascik TJ. Prostate cancer laterality as a rationale of focal ablative therapy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cancer* 2007;110:906–10.
- [35] Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Nolley R. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. *J Urol* 2003;170:459–63.
- [36] Yoon GS, Wang W, Osunkoya AO, Lane Z, Partin AW, Epstein JI. Residual tumor potentially left behind after local ablation therapy in prostate adenocarcinoma. *J Urol* 2008;179: 2203–6.
- [37] Katz B, Srougi M, Dall'Oglio M, Nesrallah AJ, Sant'anna AC, Pontes Jr J, et al. Are we able to correctly identify prostate cancer patients who could be adequately treated by focal therapy? *Urol Oncol* 2012;30:794–7.
- [38] de la Rosette J, Ahmed H, Barentsz J, Johansen TB, Brausi M, Emberton M, et al. Focal therapy in prostate cancer—report from a consensus panel. *J Endourol* 2010;24(5): 775–80.
- [39] Zelefsky M. Assessing the potential for reduced toxicity using focal brachytherapy in early stage. Low volume prostate cancer; 2011 [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01354951].
- [40] Langley S, Ahmed HU, Al-Qaisieh B, Bostwick D, Dickinson L, Veiga FG, et al. Report of a consensus meeting on focal low dose rate brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2012;109(Suppl. 1):7–16.
- [41] Singh AK, Guion P, Sears-Crouse N, Ullman K, Smith S, Albert PS, et al. Simultaneous integrated boost of biopsy proven MRI defined dominant intra-prostatic lesions to 95 Gray with IMRT: early results of a phase I NCI study. *Radiat Oncol* 2007; 2:36.
- [42] Cosset JM, Cathelineau X, Wakil G, Pierrat N, Quenzer O, Prapotnich D, et al. Focal brachytherapy for selected low-risk prostate cancers: a pilot study. *Brachytherapy* 2013;12(4):331–7.
- [43] Lindner U, Lawrentschuk N, Trachtenberg J. Focal laser ablation for localized prostate cancer. *J Endourol* 2010;24(5):791–7.
- [44] Colin P, Estevez JP, Betrouni N, Ouzzane A, Puech P, Leroy X, et al. Thérapie photodynamique et cancer de la prostate [Photodynamic therapy and prostate cancer]. *Prog Urol* 2011;21(2):85–92.
- [45] Azzouzi AR, Barret E, Moore CM, Villers A, Allen C, Scherz A, et al. TOOKAD(R) Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(6):766–74.
- [46] Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, Freeman A, Kirkham AP, Sahu M, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. *Lancet Oncol* 2012;13(6):622–32.
- [47] Chaussy CG, Thuroff S. Robot-assisted high-intensity focused ultrasound in focal therapy of prostate cancer. *J Endourol* 2010;24(5):843–7.
- [48] Cordeiro ER, Cathelineau X, Thuroff S, Marberger M, Crouzet S, de la Rosette JJ. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(9):1228–42.
- [49] Mouraviev V, Johansen TE, Polascik TJ. Contemporary results of focal therapy for prostate cancer using cryoablation. *J Endourol* 2010;24(5):827–34.
- [50] Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. *BJU Int* 2012;109(11):1648–54.
- [51] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215–24.
- [52] Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362(13):1192–202.

- [53] Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, Aaron L, Eure G, Nandy I, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9821):1103–11.
- [54] Cussenot O, Comperat E, Bitker MO, Rouprêt M. From active surveillance to the concept of secondary prevention. *Eur Urol* 2011;59(4):568–71.
- [55] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932–42.
- [56] Vickers A, Bennette C, Steineck G, Adami HO, Johansson JE, Bill-Axelsson A, et al. Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol* 2012;62: 204–9.
- [57] Wong YN, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz JS, Wan F, et al. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. *JAMA* 2006;296: 2683–93.
- [58] Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203–13.
- [59] Van den Bergh RC, Steyerberg EW, Khatami A, et al. Is delayed radical prostatectomy in men with low-risk screen-detected prostate cancer associated with a higher risk of unfavorable outcomes? *Cancer* 2010;116:1281–90.
- [60] Holmström B, Holmberg E, Egevad L, Adolfsson J, Johansson JE, Hugosson J, et al. Outcome of primary versus deferred radical prostatectomy in the National prostate cancer register of Sweden follow-up study. *J Urol* 2010;184:1322–7.