Association Française d'Urologie

http://www.urofrance.org/accueil.html

Société Française de Biologie Clinique

http://sfbc.asso.fr/

Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire

http://www.sfmn.org/index.php

Société Française de Pathologie

http://www.sfpathol.org/

Etat des connaissances relatives aux biomarqueurs pronostiques sériques, urinaires et tissulaires dans la prise en charge du cancer de la prostate

Rapport 2015 AFU-SFBC-SFMN-SFP

Note de cadrage

Mars 2015

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFCE	Association francophone de chirurgie endocrinienne
AFU	Association française d'urologie
ANAMACAP	Association nationale des malades du cancer de la prostate
AUC-ROC	Aire sous la courbe ROC
CAP	« College of American Pathologists »
CCAFU	Comité de cancérologie de l'association française d'urologie
CE	Comité européenne
CLIA	« Clinical Laboratory Improvement Amendment »
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CNBH	Collège national de biochimie des hôpitaux
DPI	Déclaration publique d'intérêts
EAU	« European association of urology »
EGAPP	« Evaluation of genomic applications in practice and prevention »
FDA	« Food and drug administration »
Francim	Réseau français des registres de cancer
GETUG	Groupe d'études des tumeurs uro-génitales
HAS	Haute autorité de santé
HIFU	Ultrasons focalisés de haute intensité
HR [95% IC]	Hazard Ratio et intervalle de confiance à 95%
ICRuro	Intergroupe coopérateur francophone en onco-urologie
INCa	Institut national du cancer
InVS	Institut national de veille sanitaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LOE	« Level of evidence »
NABC	« National biomarkers consortium »
NCCN	« National comprehensive cancer network »
NICE	« National institute for health and care excellence »
OPEPS	Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé
OR [95% IC]	Odds Ratio et intervalle de confiance à 95%
PSA	« Prostate specific antigen »
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SEAP-HAS	Service évaluation des actes professionnels de la HAS
SFBC	Société française de biologie clinique
SFMN	Société française de médecine nucléaire
SFP	Société française de pathologie
SFRO	Société française de radiothérapie oncologique
SFR/SIGU	Société française de radiologie / Société d'imagerie génito-urinaire
WW	« Watchful Waiting » ou abstention surveillance clinique

Sommaire

1 Contexte 4
1.1 Epidémiologie 4
1.2 Etat des lieux sur les pratiques et l'organisation de la prise en charge 5
► OPEPS 5
► PAIR Prostate 5
► Plan Cancer 2014-2019 6
► Recommandations françaises 7
1.3 Justification du projet / Enjeux 7
2 Objectifs 10
3 Critères de sélection des biomarqueurs à évaluer 12
4 Professionnels cibles 14
5 Patients concernés par le thème 15
6 Méthode de mise en œuvre 15
6.1 Étapes et calendrier prévisionnel 16
6.2 Recherche bibliographique 18
6.3 Sélection bibliographique 18
6.4 Construction de l'argumentaire 20
7 Organisation de l'expertise 20
7.1 Groupe de pilotage 21
7.2 Groupe de travail 21
7.3 Groupe de lecture 22
7.4 Financement des acteurs 22
7.5 Dispositif de prévention des conflits d'intérêt 23
7.6 Rôle des membres du groupe de pilotage et du groupe de travail dans le projet 23
8 Données disponibles (états des lieux documentaire) 24
8.1 Recommandations françaises ou internationales existantes 24
8.2 Méta-analyses, revues systématiques françaises ou internationales 25
8.3 Synthèse de l'avis des professionnels et des patients et usagers 26
► Parties prenantes consultées 26
► Préoccupations des professionnels et des patients et usagers 26
9 Productions prévues et outils d'implémentation et mesure d'impact envisagés 27
9.1 Productions prévues 27
9.2 Outils d'implémentation 27
9.3 Communication et diffusion 27
10 Annexes 29
Annexe 1. Grille d'analyse des études 29
Grille d'analyse critique méthodologique 29
Grille d'analyse critique des données analytiques 29
Grille d'analyse de la pertinence clinique 29
Annexe 2. GRILLE DE SIMON 31
Annexe 3. CLASSIFICATIONS 33
Classification de Gleason 33
Classification de d'Amico 33

1 Contexte

1.1 Epidémiologie

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers en France. Il se situe pour les hommes devant le cancer colorectal et celui du poumon. En France, le nombre de nouveaux cas observés en 2009 s'élevait à plus de 56800. Après une forte augmentation (62000 nouveaux cas / an) depuis les années 2000 jusqu'en 2005 (en raison du dépistage individuel opportuniste par dosage du PSA), l'incidence du cancer de la prostate a diminué entre 2005 et 2009. Les dernières publications de l'INVs et Francim considèrent que toute projection d'incidence, même à 3 ans, est hasardeuse étant donné les fluctuations observées liées aux pratiques médicales sur la période la plus récente. L'estimation, pour l'année 2012 (56841 nouveaux cas), est fondée sur une hypothèse de stabilité de l'incidence entre 2009 et 2012 {InVS-INCa-CCAFU2013}[1]. Cette estimation, évoquée avec réserve, ne peut être considérée comme un chiffre de référence. Le cancer de la prostate représente à lui seul 16% des cas incidents de l'ensemble des cancers. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans[2].

Le cancer de la prostate se situe au 4ème rang des décès par cancer tous sexes confondus et au 3ème rang de décès chez l'homme[3]. En France, plus de 8900 décès par cancer de la prostate sont observés chaque année {InVS-INCa-CCAFU2013}. La mortalité liée à ce cancer est en baisse depuis la fin des années 1990. Cette baisse est liée notamment à la pratique large du test PSA dans un objectif de détection précoce / dépistage individuel (72% des hommes ont au moins un dosage de PSA tous les 3 ans[4]) permettant de diagnostiquer des cancers à des stades relativement

[1] Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012 – Progrès en Urologie – 2013; suppl. 2; S11 – S20.
[2] Implication des urologues en cancérologie - INCa – Octobre 2014 http://www.e-cancer.fr/publications/73-soins/803-implication-des-urologues-en-cancerologie
[3] Les cancers en France – INCa - Edition 2014 http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/825-les-cancers-en-france-en-2014-lessentiel-des-faits-et-chiffres
[4] Tuppin P, Samson S, Perrin P, Ruffion A, Millat B, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Consommation du dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) en France chez les hommes sans cancer de la prostate déclaré (2008-2010) [Prostate-specific antigen use among men without prostate cancer in France (2008-2010)]. Bull cancer. 2012 May;99(5):521-7.

précoces et donc potentiellement de bon pronostic, à l'amélioration des prises en charge dont notamment celles récentes des formes évoluées résistant à la castration {CCAFU2013}. L'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans {CCAFU2013}.

Avec une survie relative à 5 ans estimée à près de 80%[5], le cancer de la prostate est un cancer de très bon pronostic. L'évolution de la maladie est le plus souvent lente ; il peut être ainsi discuté de différer la pratique de biopsies (examen diagnostique invasif) ou la mise en route du traitement (indication d'une surveillance active ou d'une abstention surveillance clinique : Watchful Waiting).

1.2 Etat des lieux sur les pratiques et l'organisation de la prise en charge

► OPEPS

L'étude scientifique réalisée pour le compte de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS) (rapport OPEPS) faisait le point en 2009[6] sur l'état des pratiques et les coûts en France du dépistage individuel et sur les modalités des traitements précoces du cancer de la prostate. Treize recommandations OPEPS avaient été formulées, dont deux portaient sur la détection des cancers agressifs et les biomarqueurs :

- Mettre en place et généraliser des instruments d'évaluation de l'agressivité des cancers dès le stade de dépistage ;
- Développer la recherche et l'expérimentation sur les marqueurs moléculaires dans des centres de référence.

► PAIR Prostate

En 2009, l'INCa a lancé un programme d'actions de recherche intégrée (PAIR) sur le cancer de la prostate, conjointement avec la Ligue nationale contre le cancer et l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC). Il s'agissait en particulier de faire évoluer :

[5] Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux
[6] http://www.senat.fr/rap/r08-318/r08-3181.pdf

- les techniques et stratégies de diagnostic précoce (nouveaux marqueurs, nouvelles techniques d'imagerie ou de biopsie, développement de modèles prédictifs...) ;
- les options thérapeutiques pour les cancers dépistés en cherchant à mieux apprécier l'agressivité des cancers afin de proposer des traitements ou des alternatives thérapeutiques mieux adaptées ;
- les options thérapeutiques pour les cancers agressifs ;
- la prévention et la prise en charge des séquelles thérapeutiques.

EQUIPES	PROJETS
François EISINGER – Centre Paoli Calmette, Marseille	Mitigation du risque de cancer de la prostate dans les populations à risque.
Anne-Valérie GUIZARD – Centre François.Baclesse, Caen	Qualité de vie à long terme des patients avec un cancer localisé de la prostate : Étude à partir de registres de population.
Arturo LONDONO-VALLEJO – CNRS UMR 3244, Institut Curie, Paris	Instabilité télomérique et dérégulation des microARNs dans le cancer de la prostate.
Olivier ROUVIERE – Inserm U556, Lyon	Évaluation de la position, du volume et de l'agressivité des foyers de cancer de la prostate par imagerie multi-paramétrique.

Les premiers résultats des projets retenus doivent être présentés lors d'une session dédiée du prochain congrès français d'urologie novembre 2015.

► Plan Cancer 2014-2019

Plusieurs mesures dont l'objectif est de « permettre à chacun de mieux comprendre les enjeux des dépistages » ou d'« identifier de nouvelles opportunités de diagnostics précoces » sont préconisées dans le plan cancer 2014-2019 :

- **Mesure 1.9** : Améliorer l'information des populations concernées par les dépistages pour leur permettre de faire des choix éclairés.
- **Mesure 1.10** : Veiller à la pertinence des pratiques en matière de dépistage individuel ; encadrer et limiter les pratiques dont l'efficacité n'est pas avérée voire délétère ; La publication par l'INCa des rapports sur le dépistage et la prise en charge du cancer de la prostate étant prévue début 2015.

- **Mesure 1.11** : Développer et accompagner le transfert des innovations technologiques et organisationnelles en matière de dépistage des cancers.

► Recommandations françaises

En France, les pratiques actuelles s'appuient sur les recommandations de bonne pratique qui ont été actualisées en novembre 2013 par le comité multidisciplinaire de cancérologie de l'association française d'urologie (CCAFU)[7] associant AFU, SFRO, GETUG, SFP, AFCE et SFR/SIGU. D'après ces recommandations, la prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer de la prostate s'appuie, au-delà de l'espérance de vie liée à la morbidité compétitive, sur les facteurs pronostiques indépendants suivants :

- cliniques : toucher rectal ;
- biologiques : valeur initiale et cinétique d'évolution du PSA ;
- anatomopathologiques : présence et pourcentage du grade 4 ou 5, score de Gleason modifié, pourcentage de biopsies positives et longueur de cancer, présence d'embols tumoraux intravasculaires ;
- données de l'IRM morphologique et fonctionnelle : informations sur l'agressivité tumorale corrélée aux grades élevés, existence d'une extension locale (capsule et vésicules séminales) ou ganglionnaire.

S'agissant des autres marqueurs biologiques, urinaires ou sanguins, plusieurs études ont rapporté des résultats encourageants sur le plan pronostique avec le score PCA3, l'expression des gènes de fusion TMPRSS2-ERG ou l'index PHI (Prostate Health Index).

1.3 Justification du projet / Enjeux

Alors que le dépistage systématique du cancer de la prostate n'est pas recommandé par la HAS, même pour des populations d'hommes considérées à haut risque, le Groupe de Biologie de la Prostate inter sociétés savantes (SFBC, AFU, CNBH et SFMN) a considéré, après une revue de la littérature de 2000 à 2011, que le PSA

[7] Progrès en Urologie, novembre 2013, vol24 (suppl2), recommandations 2013-2016 en onco-urologie, cancer de la prostate, pp 69-102.

était un marqueur de diagnostic du cancer et que, dans le cadre de la détection précoce, son utilisation devait être plus encadrée.
Les recommandations du CCAFU, pour leur part, préconisent toujours une détection précoce individualisée du cancer de la prostate (PSA, toucher rectal) chez les hommes de plus de 50 ans (45 ans en cas de facteur de risque (population antillaise, antécédents familiaux)) après une information éclairée sur les modalités, les enjeux et les risques éventuels liés aux différentes stratégies de prise en charge avec pour objectif essentiel de ne pas méconnaître un cancer agressif. Le contrôle de la valeur du PSA autour de 50 ans reste un élément pronostique du risque de survenue d'un cancer de la prostate au cours de la vie. Les modalités de suivi et l'intervalle entre les dosages sont définis en fonction de la valeur initiale du PSA et de la cinétique d'évolution.

Cependant, ce marqueur ne permet pas une fois le diagnostic posé d'affiner les orientations de prise en charge des patients et de diminuer le nombre des sur-traitements potentiels et ce, par manque de valeur pronostique dans les valeurs basses, ne permettant pas de différencier les cancers à haut risque de récidive des cancers peu agressifs.

Aujourd'hui, les **formes localisées** du cancer de la prostate sont classées en fonction de leur risque évolutif selon la classification de d'Amico (cf. Classification de d'Amico). Cette classification s'appuie sur le stade clinique T, la valeur du PSA et le score de Gleason ; elle établit 3 sous-groupes de cancers localisés de la prostate selon le risque de rechute biologique à 10 ans après un traitement local (prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie). Au sein du groupe de risque évolutif faible a été isolé un groupe de cancer « latents » ou « insignifiant » de très faible risque, intégrant le nombre de carottes biopsiques positives et la longueur tumorale sur ces carottes.

La reproductibilité inter et intra observateur du score de Gleason n'est pas optimale. Seules les valeurs hautes de PSA ont une valeur pronostique. En revanche, des études cinétiques du PSA, selon des modèles encore à valider, démontreraient une valeur pronostique. À part le PSA et le score de Gleason, aucun marqueur biologique pronostique impliqué dans la prise en charge du cancer de la prostate n'a été validé

à ce jour malgré des résultats encourageants sur le plan pronostique pour certains. Il y a donc un besoin urgent de pouvoir classer les cancers de la prostate selon leur pronostic afin :

- d'améliorer la capacité d'identification des cancers potentiellement agressifs pour lesquels le diagnostic précoce est souhaité, ce qui pourrait réduire le nombre de cancers supposés indolents diagnostiqués (risque de sur-diagnostic), parfois traités agressivement (risque de sur-traitement ;
- d'orienter la prise en charge après confirmation du diagnostic. En effet, l'abstention-surveillance clinique (watchful waiting) permet d'éviter la morbidité liée aux biopsies itératives (infections, …) potentiellement associée à la surveillance active ; les traitements actifs (radiothérapie, hormonothérapie, …) peuvent être associés à la survenue d'effets indésirables. L'objectif final réside donc dans l'identification de sous-groupes de population, suffisamment larges et de bon pronostic, qui pourraient bénéficier avec un moindre risque d'une abstention surveillance clinique ou de toute autre désescalade thérapeutique.

De nombreux biomarqueurs sanguins, urinaires ou tissulaires ont été développés afin de répondre à la nécessité d'adapter la prise en charge des patients et de distinguer, au sein d'une population atteinte de cancer de la prostate les formes non agressives des formes agressives. Leur niveau d'évaluation est variable et il est donc important, devant cette offre, que les sociétés savantes émettent un avis quant au niveau de preuve de ces biomarqueurs (validité clinique) avant de soutenir ou non la prise en charge de ces nouveaux tests (utilité clinique) si le rapport coût-efficacité de leur utilisation était démontré.

De façon générale, les marqueurs biologiques sont mesurés par des méthodes anatomopathologiques, biochimiques ou par biologie moléculaire. Ils sont produits aussi bien par la tumeur que par l'organisme en réponse au développement d'une tumeur. Ils permettraient de déterminer le degré d'agressivité de la tumeur et donc d'identifier des populations, notamment :

- à faible risque de révélation d'un cancer agressif pour permettre d'éviter les biopsies inutiles ou leur répétition et donc les éventuelles infections (valeur diagnostique) ;

- présentant un cancer de bon pronostic ou un cancer latent à faible risque de progression immédiate chez lesquels pourraient être limités les morbidités liées aux méthodes diagnostiques invasives (biopsies) ou les risques de sur-traitement avec leurs effets indésirables potentiels ou *a contrario* des populations avec un pronostic péjoratif pour lesquelles, par exemple, la surveillance active serait contre-indiquée (valeur pronostique) ;
- présentant une réponse favorable, ou *a contrario* non favorable, à certains traitements (valeur prédictive).

2 Objectifs

Avant d'être utilisé dans la pratique clinique, un biomarqueur doit franchir un certain nombre d'étapes de validations analytiques, cliniques et réglementaires, notamment :

- la disponibilité d'un échantillon collecté, acheminé et conservé selon des méthodes standardisées et reproductibles (données pré-analytiques) ;
- la standardisation et le contrôle qualité de la méthode d'analyse qui doit garantir reproductibilité et précision (données analytiques) ;
- la production de données cliniques pertinentes, de préférence prospectives, incluant des populations indépendantes (validation interne et validation externe), montrant que le biomarqueur évalué est lié à un critère de jugement (outcome) donné (ex : progression biochimique), de manière statistiquement indépendante des autres marqueurs (en analyse multivariée incluant les facteurs cliniques et pathologiques standards) et suffisamment discriminante (odds ratio ou hazard ratio ou aire sous la courbe : AUC-ROC) ou avec une valeur ajoutée par rapport à un ou plusieurs des marqueurs précédemment validés dans la même indication.

Ce rapport aura donc pour objectif de dresser un état des lieux exhaustif et actualisé des connaissances sur les biomarqueurs pronostiques impliqués dans la prise en charge du cancer de la prostate. Cette revue de la littérature devra permettre, pour les marqueurs d'intérêts sélectionnés :

- de décrire les techniques d'analyse sous leurs aspects pré-analytiques, analytiques et post-analytiques ;

- d'évaluer le niveau de preuve pour leur valeur pronostique ;
- d'identifier le type d'études cliniques à promouvoir afin de conduire à une amélioration du niveau de validation de ces biomarqueurs.

À noter que la valeur diagnostique et la valeur prédictive de réponse à un traitement donné ne seront pas évaluées dans le cadre de cette expertise.

Cette note de cadrage sera présentée à la HAS, à l'INCa, à la CNAM et à la DGOS pour les informer de l'initiation de ce travail par les sociétés savantes de biologie, pathologie et urologie (groupe LOE[8] de l'ICFuro[9]). La proposition leur sera faite de contribuer à ce travail de la façon qui leur conviendrait (participation au groupe de travail, observateur, mise à disposition de moyens, etc…).

À l'issue de ce travail, une synthèse des conclusions leur sera proposée afin d'engager une réflexion autour de l'intégration de ces biomarqueurs dans des arbres décisionnels et produire des recommandations de prise en charge permettant ainsi l'inscription à la nomenclature des marqueurs d'intérêts dans les indications spécifiées.

Cette revue de littérature sera la base de 2 actions:

- le dépôt, par l'AFU, d'une saisine au Service évaluation des actes professionnels (SEAP) de la HAS en vue d'une évaluation de ces technologies de santé et afin d'envisager une obtention d'un acte à la nomenclature ;
- la constitution de documents d'information destinés aux médecins généralistes et aux patients ainsi qu'à l'ensemble des co-intervenants dans la prise en charge du cancer de la prostate.

Parallèlement, le groupe LOE se propose de :

- lancer une étude clinique multicentrique et de recueillir prospectivement les données cliniques (outcomes) de patients chez qui aura été déterminé un profil pronostique intégrant un ou plusieurs de ces marqueurs ;

[8] AFU, sociétés de biologie
[9] Intergroupe coopérateur francophone en onco-urologie

- mettre en place un registre prospectif public national dans lequel seront inscrites les études sur les marqueurs pronostiques dans les cancers urologiques, à leurs différentes phases (planification, conduite ou clôture), à l'instar des études cliniques, actuellement disponibles sur le registre des essais cliniques de l'INCa[10] ou le site « clinicaltrials.gov » ; ceci permettra de réduire les biais liés à la « non-publication »[11] (cf. Fabrice André[12], IGR) ;
- favoriser la constitution de banques clinico-biologiques d'échantillons (cf. critères BRISQ[13] ou REMARK[14]).

3 Critères de sélection des biomarqueurs à évaluer

Une première recherche bibliographique a permis de sélectionner 6 biomarqueurs pronostiques impliqués dans la prise en charge du cancer de la prostate pour lesquels (cf. Table 1) :

- des données originales existent et/ou
- des études cliniques avec une réflexion méthodologique ont été menées et/ou
- un marquage CE/FDA a été attribué et/ou
- les mesures sont effectuées dans des laboratoires certifiés CLIA (ou prochainement certifiés).

Plusieurs éléments ont justifié le choix de ces 6 biomarqueurs :

- l'évolution des connaissances sur ces biomarqueurs et sur leur éventuel impact dans la pratique clinique ;

[10] http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques

[11] McShane et al. ; 2012 ; journal of clinical oncology, vol 30(34) ; pp 4223-4232.

[12] Andre F, McShane LM, Michiels S, et al: Biomarker studies: A call for a comprehensive biomarker study registry. Nat Rev Clin Oncol 8:171-176, 2011
Biomarkers Studies Registry: Homepage : http://win.biomarkerregistry.org

[13] - Moore HM, Kelly AB, Jewell SD, et al: Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). J Proteome Res 10:3429-3438, 2011.
- Moore HM, Kelly AB, Jewell SD, et al: Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). Cancer Cytopathol 119:92-101, 2011.
- Moore HM, Kelly A, Jewell SD, et al: Biospecimen reporting for improved study quality. Biopreserv Biobank 9:57-70, 2011.

[14] - Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, et al: Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): Explanation and elaboration. BMC Med 10:51, 2012.
- Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, et al: Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): Explanation and elaboration. PLoS Med 9:e1001216, 2012.

- les disparités dans la pratique clinique qui pourraient ainsi en émerger et entraîner une éventuelle inégalité dans la pratique des soins ;
- l'absence de ce type d'évaluation au plan national.

La plupart de ces tests sont le résultat d'une combinaison de plusieurs marqueurs génomiques et/ou protéomiques. À la base, certains de ces marqueurs ont été destinés à la détection précoce du cancer de la prostate avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA. Des études ultérieures ont suggéré que ces marqueurs auraient une valeur pronostique puisqu'ils permettraient de distinguer les formes « agressives » des formes « non agressives ».

Seront exclus de cette expertise les nouveaux biomarqueurs qui sont encore du domaine de la recherche fondamentale et/ou ne disposant pas d'un test unique disponible sur le marché, comme notamment les cellules tumorales circulantes (CTC).

Table 1. Biomarqueurs sélectionnés

BIOMARQUEUR	LABORATOIRE	PRELEVEMENT	METHODE DE MESURE	DONNEES REGLEMENTAIRES
PHI (Prostate Health Index) ([-2]proPSA[15]/ fPSA[16]) x √PSA	Beckman Coulter[17]	Sang	Immunoenzyme assay (EIA)	CE FDA (juin 2012)
OPKO 4Kscore Prostate cancer Test® (4 kallikreins Panel)	OPKO Diagnostics[18]	Sang	Combinaison dans un algorithme de résultats de 4 kallikréines[19] et de données cliniques	Prochainement CLIA Accréditation CAP

[15] proPSA : comprend 7 acides aminés
[16] free PSA
[17] http://prostatehealthindex.org/
[18] http://clinical.opko.com/how-does-4kscore-test-work
[19] Sous-groupe de Sérine protéases : PSA total, PSA libre, PSA intact et hK2 (human kallikrein-related peptide 2)

MIPS : PCA3[20]+T2[21] score (gènes de fusion) + PSA sérique	MLabs[22]	Urine	Transcription Mediated Amplification (TMA) + Hybrid Protection Assay (HPA)	PCA3 : FDA (février 2012[23]) T2 score : CLIA
Oncotype DX (Genomic Prostatic Score) Signature de 17 gènes dont 12 gènes spécifiques du cancer et 5 gènes de référence	Genomic Health (Redwood City, CA)[24]	Tissu prostatique obtenu par biopsie puis fixé sous paraffine	▫ Real time - Reverse transcription PCR (mRNA on FFPE tissue) - centralisé USA Méthode quantitative	Accréditation CLIA et CAP[25] et dispose de licences de 6 états qui nécessitent leur propre audit avant de valider un test26
Prolaris (Cell Cycle Progression ou CCP score) Signature de 46 gènes dont 31 gènes spécifiques du cancer et 15 gènes de référence	Myriad Genetics (Salt Lake City, UT)	Tissu prostatique obtenu par biopsie ou par prostatectomie puis fixé sous paraffine	Expression ARN (sélectionnés sur Puce) centralisé USA Méthode semi-quantitative	Accréditation CLIA et CAP N° marquage CE: 00085261, obtenu fin mars 2015
Decipher (Genomic score) Signature de 22 gènes	GenomeDx (San Diego, CA)	Tissu prostatique obtenu par prostatectomie	Expression ARN (sélectionnés sur Puce) centralisé USA Méthode semi-quantitative	Accréditation CLIA

4 Professionnels cibles

[20] ou DD3, APTIMA® ou Progensa™ (Gene-Probe, San Diego, CA) - HOLOGIC : http://www.hologic.com/products/physicians-office-testing/prostate-health
[21] TMPRSS2:ERG score
[22] http://www.pathology.med.umich.edu/handbook/#/term/MIPS - Contact : jsica@umich.edu
[23] http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100033a.pdf
[24] http://www.genomichealth.com/en-US/OncotypeDX.aspx#.VPbweEZbKvU
[25] **College of American Pathologists**
[26] **http://www.genomichealth.com/en-US/GlobalPages/Licenses.aspx#.VgvTEmC-M2Y**

Les documents produits par ce projet s'adresseront principalement aux professionnels de santé spécialisés impliqués dans la prise en charge du cancer de la prostate notamment les urologues, les oncologues, les radiothérapeutes, les biologistes et les anatomopathologistes.

Les « médecins spécialistes en médecine générale » ne sont pas identifiés comme cible de cette revue de littérature et l'établissement d'un niveau de preuve pour ces nouveaux biomarqueurs, car seule leur valeur pronostique de ces tests est étudiée. Cette question du pronostic se pose en premier lieu aux médecins spécialistes lors de l'orientation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de la prise en charge d'un patient s'étant vu révéler un cancer de la prostate.

En prenant en compte les technologies nouvelles de niveau de preuve suffisant pour intégrer les résultats dans les indications de pratiques notamment dans les recommandations du CCAFU, ce travail devrait permettre à l'ensemble des acteurs de proposer une prise en charge ciblée des hommes atteints d'un cancer de la prostate. Il devrait aussi apporter des arguments permettant de limiter certains recours aux traitements curatifs dans le but d'éviter les éventuels effets indésirables qui pourraient en résulter, et ainsi d'améliorer la qualité des soins du cancer de la prostate et le service médical rendu aux patients.

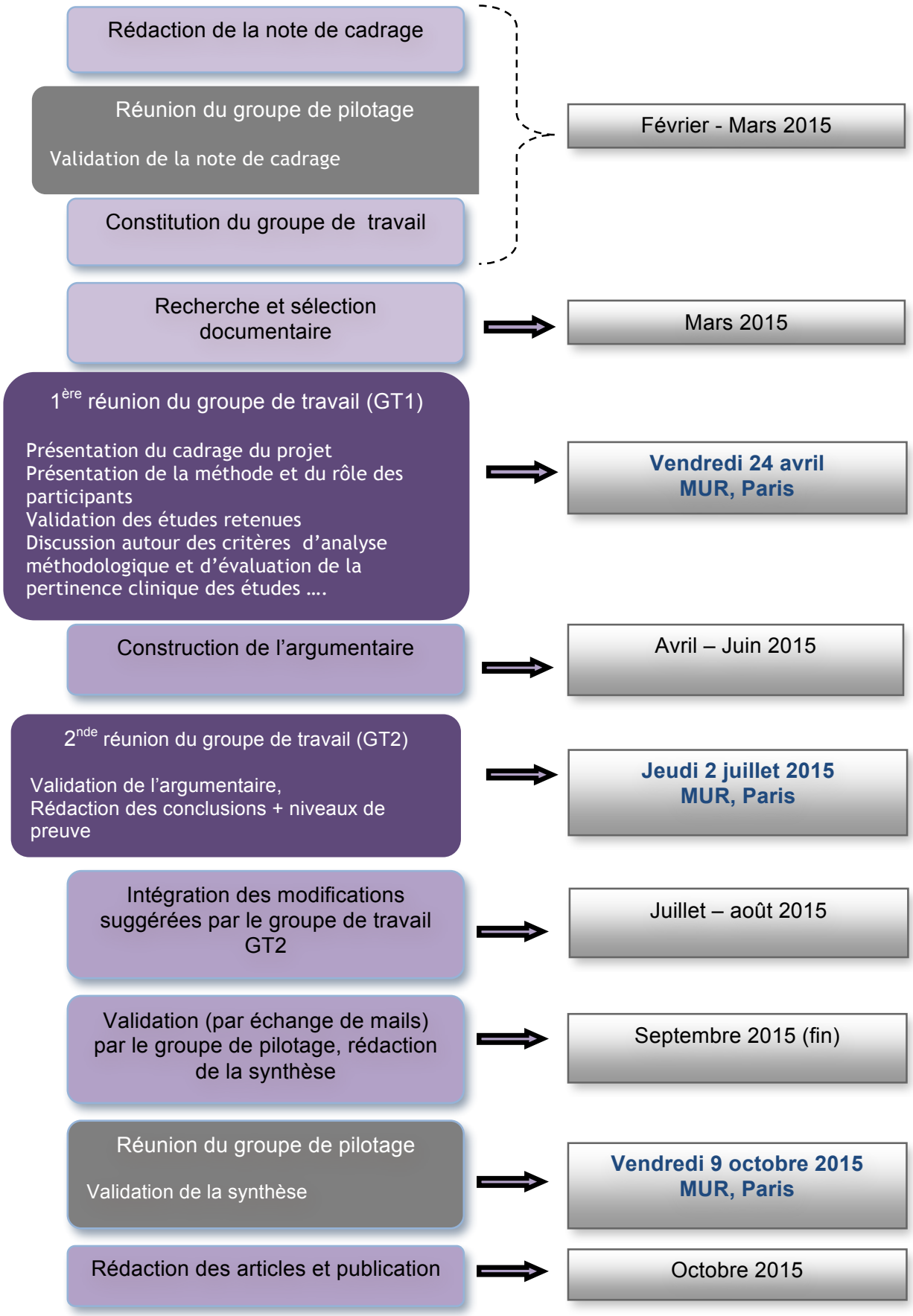
5 Patients concernés par le thème

Les patients concernés sont l'ensemble des hommes adultes atteints d'un cancer localisé de la prostate dont le dossier doit faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'onco-urologie pour déterminer s'ils sont susceptibles de bénéficier d'une prise en charge par surveillance active ou d'une abstention surveillance clinique ou d'un traitement par chirurgie, radiothérapie, curiethérapie ou ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU).

6 Méthode de mise en œuvre

6.1 Étapes et calendrier prévisionnel

Ce calendrier sera adapté en fonction du volume de la littérature qui sera retenue par la stratégie bibliographique et de la disponibilité des membres du groupe de travail. Les réunions du groupe de travail sont prévues à la Maison de l'Urologie (MUR) – 11 rue Viète – Paris XVIIème. Le calendrier qui suit a été proposé aux membres du groupe de pilotage qui l'ont validé.


Rédaction de la note de cadrage
Réunion du groupe de pilotage
Validation de la note de cadrage
Constitution du groupe de travail
Février - Mars 2015
Recherche et sélection documentaire
Mars 2015
1ère réunion du groupe de travail (GT1)
Présentation du cadrage du projet
Présentation de la méthode et du rôle des participants
Validation des études retenues
Discussion autour des critères d'analyse méthodologique et d'évaluation de la pertinence clinique des études ….
Vendredi 24 avril
MUR, Paris
Construction de l'argumentaire
Avril – Juin 2015
2nde réunion du groupe de travail (GT2)
Validation de l'argumentaire,
Rédaction des conclusions + niveaux de preuve
Jeudi 2 juillet 2015
MUR, Paris
Intégration des modifications suggérées par le groupe de travail GT2
Juillet – août 2015
Validation (par échange de mails) par le groupe de pilotage, rédaction de la synthèse
Septembre 2015 (fin)
Réunion du groupe de pilotage
Validation de la synthèse
Vendredi 9 octobre 2015
MUR, Paris
Rédaction des articles et publication
Octobre 2015

6.2 Recherche bibliographique

La recherche documentaire reposera sur une revue systématique des données disponibles pour chacun des biomarqueurs sélectionnés.

Les équations de recherche expliciteront la population concernée (patients avec un cancer de la prostate confirmé, l'intervention (biomarqueur pronostique à évaluer), la période de recherche (janvier 2002 - février 2015) et le type d'études (tous types d'études sauf les revues générales, les éditoriaux et les communications à des congrès).

Les membres du groupe de travail complèteront le corpus documentaire par les études qui seraient notamment non indexées sur Medline® à la date de la conduite de la recherche bibliographique.

6.3 Sélection bibliographique

Les critères d'inclusion et d'exclusion des études seront définis *a priori* (cf. Table 2) puis affinés avec le groupe de travail dans le cadre de la première réunion de travail.

Les études seront retenues sur la base des critères de sélection après lecture des abstracts.

Les études évaluant l'impact des tests sur la décision clinique ne seront pas retenues.

Table 2. Critères de sélection des études

BIOMARQUEUR	CRITERES D'INCLUSION	CRITERES D'EXCLUSION
	Population, outcomes, ….	
PHI (Prostate Health Index) ([-2]proPSA[27]/ fPSA[28]) x √PSA	Détection des formes agressives ou métastatiques Récidive biochimique Survie sans progression	Détection précoce
OPKO 4Kscore Prostate cancer Test® (4 kallikreins Panel)	Détection des formes agressives avant biopsie (nombre de biopsies évitées)	

[27] proPSA : comprend 7 acides aminés
[28] free PSA

	Récidive biochimique Métastases tardives	
MIPS : PCA3[29]+T2[30] score (gènes de fusion) + PSA sérique	Détection d'un cancer de la prostate de haut grade (score de Gleason ≥ 6 ou 7) ou de stade clinique élevé (T3-T4). Extension extra-capsulaire de la tumeur sur pièce de prostatectomie Mortalité Récidive biochimique	Détection précoce Patients avec des taux très faibles ou très élevés de PSA
Oncotype DX (Genomic Prostatic Score) Signature de 17 gènes dont 12 gènes spécifiques du cancer et 5 gènes de référence	Détection des formes anatomopathologiques agressives Patients éligibles à une surveillance active Récidive biochimique	
Prolaris (Cell Cycle Progression ou CCP score) Signature de 46 gènes dont 31 gènes spécifiques du cancer et 15 gènes de référence	Patients éligibles à une surveillance active Après biopsie : mortalité spécifique du cancer de la prostate à 10 ans Après prostatectomie : récidive biochimique à 10 ans	
Decipher (Genomic score) Signature de 22 gènes	Métastases cliniques précoces ? (à 5 ans après prostatectomie ou à 3 ans après progression biochimique) Mortalité spécifique du cancer de la prostate	

[29] ou DD3 ou Progensa™ - HOLOGIC : http://www.hologic.com/products/physicians-office-testing/prostate-health
[30] TMPRSS2:ERG score

6.4 Construction de l'argumentaire

Le rapport sera établi sur la base :

- d'une revue des données scientifiques de la littérature permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- de l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

7 Les grilles d'analyse des données analytiques et des données cliniques rapportées en

Annexes

Annexe 1. **Grille d'analyse des études**.

Les niveaux de preuve des conclusions s'appuieront sur la grille de Simon[31] (cf. Annexe 2. **GRILLE DE SIMON**). Cette dernière correspond à la mise à jour de la grille de Hayes[32]. En effet, dans la nouvelle version de la grille, la définition des types d'études a été affinée. La particularité réside dans l'attribution d'un niveau de preuve LOE IB à des études rétrospectives s'appuyant sur des échantillons archivés d'un biomarqueur qui avaient été collectés prospectivement dans le cadre d'un essai randomisé non dédié à l'étude de ce marqueur.

Sur la base de ces niveaux de preuve (validité clinique), l'implémentation de ces biomarqueurs dans la pratique clinique se fera après évaluation de leur utilité clinique (valeur ajoutée par rapport à d'autres marqueurs existants avec une validité clinique acceptable) et de leur acceptabilité par les patients.

8 Organisation de l'expertise

Le travail sera réalisé de façon multidisciplinaire dans le cadre du groupe LOE de l'ICFuro. Ce groupe comprend des représentants de l'Association Française d'Urologie (AFU), de la Société Française de Biologie Clinique (SFBC), de la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN, son groupe de biologie) et de la Société Française de Pathologie (SFP).

8.1 Groupe de pilotage

La coordination scientifique du projet sera assurée par deux représentants de chacune des sociétés savantes suivantes :

- AFU : Jean-Luc Descotes (Grenoble) et Xavier Rebillard (Montpellier)
- SFBC – SFMN : Pierre-Jean Lamy (Montpellier) et Anne-Sophie Gauchez (Grenoble)
- SFP : Catherine Mazerolles (Toulouse) et Yves Allory (Créteil)

[31] R. Simon, S Paik, D. Hayes. Use of Archieved Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. JNCI, vol.101 (21), 2009.
[32] Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche HJr, Kemeny NE, Jessup JM, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. J Natl Cancer Inst 1996;88(20):1456-66.

La gestion du projet, l'analyse méthodologique des études et la rédaction des versions intermédiaires de l'argumentaire seront assurées par Diana Kassab-Chahmi, méthodologiste, chef de projet à l'AFU.

8.2 Groupe de travail

En plus des sociétés savantes promotrices du projet (AFU, SFBC, SFMN, SFP), seront sollicitées d'autres sociétés savantes impliquées dans la prise en charge du cancer de la prostate : Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-génitales (GETUG), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), Société d'Imagerie Génito-Urinaire (SIGU) (cf. Table 3).

Les membres du groupe de travail seront recrutés sur propositions de chaque société savante sollicitée.

À cet effet, une lettre de motivation, incluant description de l'expérience, publications et collaborations sur le thème est demandée. Sont pris en compte la connaissance de la pratique urologique (urologie, biologie clinique, anatomopathologie, chirurgie, radiothérapie, …), la capacité à juger de la pertinence analytique et/ou clinique des études publiées, l'équilibre des modes d'exercice (libéral, public, universitaire ou non) et la répartition géographique.

Les membres de chacun des groupes devront donner leur accord pour participer à ce travail et fournir leur déclaration publique d'intérêts (DPI) selon le formulaire de l'INCa.

Des représentants de patients (Ligue et ANAMACAP) et des représentants d'agences publiques (INCa, HAS, UNCAM) seront associés.

Table 3. Composition du groupe de travail

AFU Urologues X4	SFBC Biologistes X3	SFP Anatomopathologistes X1	SFMN Biologiste X2	SIGU/SFR Radiologue X2	SFRO Radiothérapeute X1	GETUG Oncologue X2
Jean-Luc Descotes (Grenoble)	Pierre-Jean Lamy (Montpellier)	Yves Allory (Créteil)	Marie-Hélène Schlageter (Saint-Louis,	Olivier Rouvière (Lyon)	Christophe Hennequin (Saint Louis,	Christophe Massard (IGR,

			Paris)		Paris)	Villejuif)
Xavier Rébillard (Montpellier)	Anne-Sophie Gauchez (Grenoble)	-	Agnès Georges (Bordeaux)	Ingrid Millet (Montpellier)		Philippe Beuzeboc (Curie, Paris)
François Rozet (Paris IMM)	P. de Crémoux (Saint Louis)	-	-	-	-	
Thibaud Murez (Montpellier)		-	-	-	-	-
TOTAL : 15 personnes						

8.3 Groupe de lecture

S'agissant de conclusions rédigées à partir des données factuelles de la littérature, il n'a pas été jugé nécessaire de soumettre le document final à un groupe de relecteurs.

8.4 Financement des acteurs

Ce projet sera financé par l'AFU.

Les experts seront pris en charge par leurs sociétés savantes respectives pour leur frais de déplacement et d'hébergement.

Madame Diana Kassab-Chahmi est recrutée par l'AFU comme méthodologiste pour la période de réalisation de ce projet.

L'AFU mettra à disposition des experts pour les réunions ses salles de travail de la Maison de l'Urologie, 11 rue Viète, Paris 17ème.

8.5 Dispositif de prévention des conflits d'intérêt

Les membres de chacun des groupes ont communiqué leur « déclaration publique d'intérêts, DPI ». Les DPI ont été analysées par le comité d'Ethique de l'AFU et par Mme Diana Kassab-Chahmi (méthodologiste, chef de projet à l'AFU). Elles sont disponibles au secrétariat de la Délégation Générale de l'AFU.

8.6 Rôle des membres du groupe de pilotage et du groupe de travail dans le projet

Acteurs	Missions
Groupe de pilotage	• Mettre en place la convention de partenariat entre les 4 sociétés savantes promotrices • Proposer des membres pour le groupe de travail • Définir le projet (cadrage) • Coordonner le projet et assurer son bon déroulement • Assurer la cohérence scientifique du projet • Animer le groupe de travail et assurer sa cohésion • Organiser et gérer les réunions de travail • Réaliser la recherche bibliographique • Effectuer la sélection bibliographique • Effectuer l'analyse critique et l'extraction des données • Rédiger les différents documents de travail • Valider la version finale du document avant publication • Gérer et contrôler les épreuves avant publication • Animer la diffusion nationale • Participer en tant qu'expert au groupe de travail (voir ci-dessous)
Groupe de travail	• Participer aux réunions prévues • Emettre un avis critique sur la sélection bibliographique (sur proposition du groupe de pilotage) • Compléter la bibliographie le cas échéant • Emettre un avis critique sur la synthèse de la littérature (sur proposition du groupe de pilotage) • Proposer des conclusions adaptées aux données analysées • Participer à la construction du plan de communication

9 Données disponibles (états des lieux documentaire)

9.1 Recommandations françaises ou internationales existantes

Une recherche a été effectuée le 23/02/2015 au niveau des sites internet des organismes suivants :

- NABC[33] - 2009 : valeur diagnostique de PCA3 uniquement (hors champ de cette expertise)
- NCCN[34] - novembre 2011 : valeur diagnostique de PCA3 uniquement (hors champ de cette expertise)
- NCCN 2014 – novembre 2014 : Prostate cancer (version 1.2015) - http://www.nccn.org/ professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Accessed November 6, 2014
- EGAPP[35] - 2013 : donnée relative à l'évaluation de la **valeur pronostique de PCA3** a été identifiée (cf. Table 4)
- NICE[36] - janvier 2014 : aucune donnée relative aux biomarqueurs sélectionnés n'a été identifiée
- EAU[37] - avril 2014 : donnée relative à l'évaluation de la **valeur pronostique de PCA3** a été identifiée (cf. Table 4)
- KCE[38] - juillet 2014 : aucune donnée relative aux biomarqueurs sélectionnés n'a été identifiée
- ASCO[39] : aucune donnée relative à l'évaluation de biomarqueurs pronostiques n'a été identifiée.

Table 4. Recommandations relatives au biomarqueur PCA3

ORGANISME	DONNEES - RECOMMANDATIONS
EAU2014	« PCA3 is an increasingly studied new biomarker that is detectable in urine sediments obtained after three strokes of prostatic massage during DRE. The costly Progensa urine test for PCA3 is now commercially available. The amount of the prostate-specific non-coding mRNA marker PCA3 normalized against PSA mRNA (urine sediment) gives a PCA3 score[40] ». « The PCA3 score increases with PCa volume, but **there is conflicting data** about whether the PCA3 score independently predicts the Gleason score, and **its use as a monitoring tool in active surveillance has not been confirmed** ... ».
EGAPP2013	ANALYTIC VALIDITY: « Assay-related evidence was deemed **adequate** for the PROGENSA PCA3 assay approved by the US Food and Drug Administration,

[33] https://www.aacc.org/~/media/practice-guidelines/major-tumor-markers/tumormarkersmajor10.pdf?la=en
[34] http://www.nccn.org/JNCCN/supplements/PDF/TumorMarkers_Task_Force_Report.full.pdf
[35] http://www.nature.com/gim/journal/v16/n4/pdf/gim2013141a.pdf
[36] http://www.nice.org.uk/guidance/cg175/resources/guidance-prostate-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf
[37] European Association of Urology, 2014, Chapitre « Prostate Cancer »
[38] https://kce.fgov.be/publication/report/national-practice-guideline-on-the-treatment-of-localised-prostate-cancer-%E2%80%93-part-#.VOyoSHZbKvV
[39] http://www.instituteforquality.org/practice-guidelines

[40] PCA3 score : (RNA PCA3/mRNA PSA) x 1000 ; Cut-off difficile à établir : 10, 20 ou 35

	available from Gen-Probe. **Very few studies were available that investigated preanalytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy of other quantitative assays for PCA3**. » CLINICAL VALIDITY: « … there was **little evidence** to derive any conclusions about performance of PCA3 testing in men with cancer-positive biopsies **to determine if the disease is indolent or aggressive in order to develop an optimal treatment plan** ». CLINICAL UTILITY: « **No studies were available** to provide direct evidence on the balance of benefits and harms related to PCA3 testing for diagnosis and **management** in the general male population. Evidence for other populations (e.g., high risk) was not evaluated in the review ».

9.2 Méta-analyses, revues systématiques françaises ou internationales

Seules les revues systématiques, publiées durant les 5 dernières années, évaluant la validité et l'utilité clinique pronostiques des biomarqueurs sont retenues (cf. Table 5). Ne sont pas retenues les revues non systématiques (narratives) et les revues systématiques évaluant la valeur diagnostique des biomarqueurs.

Table 5. Synthèses identifiées par biomarqueur

BIOMARQUEUR	REFERENCE
Tous	OTERO2014 - ARTORI2014
Biomarqueurs sanguins et urinaires	RODERICK2014
PHI (Prostate Health Index) ([-2]proPSA[41]/fPSA[42]) x √PSA	LOEB2014 – WANG2014 A voir après lecture du texte intégral s'il s'agit d'une revue systématique : HUANG2014
OPKO 4K score Prostate Cancer Test® (4 kallikreins Panel)	SHARIAT2011 A voir après lecture du texte intégral (à commander) s'il s'agit d'une revue systématique : SCORILAS2014
MIPS : PCA3[43]+T2[44] score (gènes de fusion) + PSA sérique	AUPRICH2011 - SALAGIERSKI2012 - SALAMI2013 - BRADLEY2013 - FILELLA2013 - TRUONG2013 - BURDOVA2014 - DIJKSTRA2014 - STEPHAN2014
Signatures moléculaires	NGUYEN2015 (in process)
Oncotype DX (Genomic Prostatic Score)	

[41] proPSA : comprend 7 acides aminés
[42] free PSA
[43] ou DD3 ou Progensa™ - HOLOGIC : http://www.hologic.com/products/physicians-office-testing/prostate-health
[44] TMPRSS2:ERG score

Signature de 17 gènes dont 12 gènes spécifiques du cancer et 5 gènes de référence	
Prolaris (Cell Cycle Progression ou CCP score) 31 gènes spécifiques du cancer et 15 gènes de référence	SOMMARIVA2014
Decipher (Genomic Classifier)	

9.3 Synthèse de l'avis des professionnels et des patients et usagers

► Parties prenantes consultées

Le groupe de pilotage s'est réuni en mars 2015 pour délimiter les objectifs et questions auxquels pourraient répondre cette évaluation.

Le groupe de travail se réunira en avril 2015 afin de valider les objectifs et questions préalablement établis par le groupe de pilotage. Cette réunion permettra de définir la méthodologie choisie pour cette évaluation. Elle désignera les différents sous-groupes de travail et définira les rôles des participants.

► Préoccupations des professionnels et des patients et usagers

La réunion de cadrage a permis de recueillir les besoins et attentes des professionnels et des usagers sur le thème (Ligue et ANAMACAP). Les profils des patients concernés ont été définis. L'information du patient est un des points essentiels de la prise en charge.

10 Productions prévues et outils d'implémentation et mesure d'impact envisagés

10.1 Productions prévues

- Argumentaire scientifique
- Synthèse des conclusions (6 – 7 pages)

10.2 Outils d'implémentation

- Articles dans des revues françaises ;
- Fiche d'information destinée aux patients et aux médecins traitants ;
- Avis d'experts destiné à la HAS ou à l'INCa ;
- Items relatifs à une enquête d'analyse des pratiques / biomarqueur.

10.3 Communication et diffusion

Ces conclusions seront présentées lors du :

- 109ème congrès français d'urologie en novembre 2015, aux urologues, aux radiothérapeutes et aux chirurgiens,
- Congrès de la SFBC, aux biologistes,
- Carrefour Pathologie en novembre 2015, aux anatomopathologistes.

Ces conclusions seront publiées dans :

- le Bulletin du cancer,
- Progrès en Urologie,
- les Annales de biologie clinique,
- les Annales de pathologie,
- une revue internationale (à définir)
- …

Ces recommandations seront diffusées vers les tutelles et instances nationales et régionales.

Une version « grand public » de ces conclusions sera éditée.

Les documents seront mis sur le site de l'AFU (www-urofrance.org) et sur celui des autres sociétés savantes partenaires, permettant non seulement un accès aux

urologues, mais aussi aux autres spécialités médicales dont la médecine générale ainsi qu'au grand public.

Une actualité avec un renvoi vers le lien de l'AFU sera ajoutée au niveau des sites internet de chacune des sociétés savantes impliquées dans le projet.

11 Annexes

Annexe 1. Grille d'analyse des études

D'après rapport INCa « sein-biomarqueurs », janvier 2013.
A retravailler avec le groupe de travail « prostate-biomarqueurs ».

Grille d'analyse critique méthodologique

- Description de l'étude : type, effectif, objectif, stratification.
- Marqueurs évalués, ajustement à d'autres marqueurs en analyse multivariée.
- Critères de jugement, suivi.

En cas d'échantillons collectés prospectivement dans le cadre d'un essai non dédié au marqueur :

- le protocole de collecte et d'acheminement des échantillons a-t-il été a priori défini ?
- l'analyse du test a-t-elle été prospectivement planifiée ?
- la population représente-elle plus de deux tiers de la population initiale ?

Grille d'analyse critique des données analytiques

- Échantillons, sources.
- Tissu : mode de prélèvement.
- Échantillons :
    - mode de collecte : prospectif ? rétrospectif ?
    - mode de conservation et d'acheminement.
    - contrôle de qualité de l'acheminement ?
    - contrôle de qualité de la technique de conservation (congélation, fixation …).
    - contrôle de qualité du fractionnement, extraction ?
- Blocs : quelle sélection des blocs ?
- Durée de suivi depuis la date de prélèvement et de conservation ? (ex : fixateurs + durée de suivi longue à dégradation des ARN).
- Conditions de mise en œuvre.
- Test « in house » ou réalisé par le fabricant ?
- Seuils employés ?
- Modalités de lecture : tous les blocs ? automatisée ? plusieurs évaluateurs ?
- La lecture et l'analyse sont centralisées et contrôlées par un panel d'experts ?
- Les conditions de réalisation du test sont-elles acceptables/reproductibles ?

Grille d'analyse de la pertinence clinique

- Population représentative ?
- Étude multicentrique sur la sélection des patients ? De la technique ? Sur la lecture des données ?
- Critères d'exclusion de la population ? des échantillons ?
- Traitement : standard de prise en charge actuelle ?

- Critères de jugement pertinent cliniquement ?
- Durée du suivi des patients pertinente cliniquement ?

Annexe 2. GRILLE DE SIMON[45]

La validation d'un facteur biologique pronostique ou prédictif ne repose pas sur les mêmes étapes que celles de la validation d'une intervention diagnostique ou thérapeutique.

NIVEAU DE PREUVE	DESCRIPTION DES ETUDES	ETUDES DE VALIDATION DISPONIBLES
LOE IA	Prospectives	Non nécessaires
LOE IB	Prospectives utilisant des échantillons archivés prospectivement	1 ou 2 études avec des résultats concordants
LOE IIB	Prospectives utilisant des échantillons archivés prospectivement	Aucune étude ou plusieurs études avec des résultats non concordants
LOE IIC	Prospectives-observationnelles (registre)	1 ou 2 études avec des résultats concordants
LOE IIIC	Prospectives-observationnelles (registre)	Aucune étude ou 1 étude avec des résultats concordants ou non concordants
LOE IV-VD	Rétrospectives-observationnelles	

Critères nécessaires à l'attribution d'un LOE IB (d'après le rapport Inca « sein biomarqueurs » Janvier 2013)

1) Les résultats doivent être confirmés dans le cadre d'au moins une autre étude similaire à la précédente et dont les échantillons proviennent d'un essai différent.
2) Les échantillons disponibles doivent être en quantité suffisante permettant d'assurer la représentativité de la population de l'essai et donc une puissance acceptable de l'étude (au moins 2/3) ou que les patients soient sélectionnés de manière à éviter les biais de sélection, par exemple par randomisation.
3) Les données pré-analytiques doivent être parfaitement contrôlées et doivent correspondre à la pratique actuelle (procédures opératoires standard) :
   - § le test doit être validé en analytique et en pré-analytique pour son utilisation sur

[45] R. Simon, S Paik, D. Hayes. Use of Archieved Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. JNCI, vol.101 (21), 2009.

des échantillons archivés ;

§ la technique analytique du marqueur doit être précise, reproductible, robuste.

4) La conception de l'étude doit être complètement définie et écrite avant la conduite des essais sur des tissus archivés et doit être dédiée à l'évaluation d'un seul marqueur bien défini.

5) La conception et l'analyse de l'étude doivent être adéquates et appropriées à l'étude de l'utilité du marqueur pour une utilisation clinique précise.

6) Si les patientes ont reçu un traitement adjuvant, ce dernier doit être considéré dans l'analyse multivariée.

7) Les données cliniques (critère de jugement et traitement) doivent être en aveugle : le test doit être conduit sans communication des données cliniques.

Lorsque ces critères ne sont pas remplis, le critère « association de plusieurs études concordantes conférant un niveau de preuve supérieur » (LOE IB) ne peut être retenu. Dans ce cas, on prendra le niveau de preuve de l'étude prise isolément selon la grille de Simon.

Annexe 3. CLASSIFICATIONS[46]

Classification de Gleason

La classification de Gleason est fondée sur le degré de différenciation (degré d'agressivité) de la tumeur, côté du grade 1 à 5. C'est le résultat d'une étude au microscope des cellules cancéreuses, obtenues par des biopsies ou une ablation de la prostate, qui constitue un score, appelé score de Gleason. Ce score est la somme des deux grades les plus fréquemment représentés dans la tumeur analysée. Il varie de 2 à 10. Le score de 2 correspond à une tumeur très proche d'un tissu bénin. Plus le score est élevé, plus la tumeur est agressive.

Classification de d'Amico

Les formes localisées de cancer de la prostate sont classées en fonction de leur risque évolutif à l'aide d'une classification appelée la classification de d'Amico. Cette classification a établi 3 sous-groupes de cancers de la prostate localisés selon le risque de rechute (on parle de risque de rechute biologique 10 ans après un traitement local), c'est-à-dire 3 niveaux de risque de progression du cancer : un risque faible, un risque intermédiaire et un risque élevé. Les 3 sous-groupes définis en fonction de leurs caractéristiques cliniques et biologiques sont :

- **le cancer localisé de la prostate à faible risque**

- TNM : ≤ T2a (et)
- Score de Gleason : ≤ 6 (et)
- Valeur du PSA (ng/ml) : ≤ 10

- **le cancer localisé de la prostate à risque intermédiaire**

- TNM : T2b (ou)
- Score de Gleason : 7 (ou)
- Valeur du PSA (ng/ml) : 10-20

- **le cancer localisé de la prostate à risque élevé**

- TNM : ≥ T2c (ou)
- Score de Gleason : ≥ 8 (ou)
- Valeur du PSA (ng/ml) : > 20

[46] http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-de-la-prostate/la-classification-des-cancers-de-la-prostate#gleason