

COMMUNICATION

Émergence de la simple surveillance du cancer de prostate et des traitements partiels. Rôle clé de l'IRM.

MOTS-CLÉS : TUMEURS DE LA PROSTATE. OBSERVATION (SURVEILLANCE CLINIQUE). INFECTION FOCALE. ABLATION PAR ULTRASONS FOCALISÉS DE HAUTE INTENSITÉ

Emergence of simple surveillance of prostate cancer and partial treatments. Key role of MRI. Prostate cancer: emergence of surveillance or partial therapy

KEY-WORDS: PROSTATIC NEOPLASMS. WATCHFUL WAITING. FOCAL INFECTION. HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND ABLATION

Arnauld VILLERS *, Jonathan OLIVIER *, Arthur ANNOOT *, Philippe PUECH **, Xavier LEROY ***

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Depuis le début des années 2000, l'imagerie de la prostate par IRM a révolutionné le diagnostic et la stadification du cancer de la prostate au stade localisé. La performance élevée de l'IRM a conduit, au-delà de la meilleure détection de cancer par biopsie ciblée, à étudier 1- son utilisation pour décider ou non d'une biopsie en cas de PSA suspect, 2- de surveiller simplement par PSA des patients porteurs d'un micro-foyer non visible à l'IRM et à faible risque de progression 3- de traiter partiellement la prostate par ultra-sons focalisés en cas de tumeur visible à l'IRM, évitant les conséquences fonctionnelles du traitement de toute la prostate. Les résultats de ces études en 2018 ont montré que la stratégie d'IRM avant biopsie et uniquement de biopsie ciblée en cas de lésion à l'IRM était supérieure à celle

* Service d'urologie, CHU Lille, Université de Lille, 59000 Lille.

** Service d'imagerie génito-urinaire, CHU Lille, Université de Lille, 59000 Lille.

*** Service d'anatomo-pathologie, CHU Lille, Université de Lille, 59000 Lille

Tirés-à-part : Professeur Arnault VILLERS, Service d'urologie, Hôpital Claude Huriez, Rue Michel Polonowski, 59000 Lille ; e-mail : arnauld.villers@univ-lille.fr

Article reçu le 29 avril 2018 et accepté le 28 mai 2018

des biopsies en cartographie standard chez les hommes présentant un risque de cancer de la prostate et n'ayant jamais eu de biopsie auparavant. L'indication de biopsie pourrait donc ne concerner que les seuls patients avec IRM suspecte. Pour les patients évalués initialement par IRM et traités par surveillance active, la cinétique du PSA semestriel est performante en tant que test diagnostique pour la progression tumorale sous surveillance active. Les biopsies systématiques actuellement recommandées au cours du suivi pourraient être évitées. Enfin l'hémi-ablation par ultra-sons focalisés est une option de traitement permettant une rémission pour 70 % des patients à 5 ans. Les patients avec récurrence peuvent être traités par traitement standard de toute la prostate. L'IRM permet de diminuer le sur diagnostic et le sur traitement des cancers de prostate à faible risque de progression. Ce sont des arguments majeurs pour mieux défendre la politique de dépistage du cancer de prostate.

SUMMARY

Since the early 2000s, MRI-based prostate imaging has revolutionized the diagnosis and staging of localized prostate cancer. The high performance of MRI has led, beyond the best cancer detection by targeted biopsy, to study 1- its use to decide whether or not to biopsy in case of suspect PSA, 2- to simply monitor by PSA patients with a non-visible MRI and low risk of progression 3- to partially treat the prostate by focused ultrasound in case of visible tumor at MRI, avoiding the functional consequences of the treatment of the whole prostate. Results of these studies in 2018 showed that the MRI pre-biopsy strategy and only targeted MRI biopsy strategy was superior to that of standard mapping biopsies in men at risk for prostate cancer and who never had a biopsy before. The biopsy indication could therefore only concern patients with suspected MRI. For patients initially assessed by MRI and treated with active surveillance, the 6 month PSA kinetics perform well as a diagnostic test for tumor progression under active surveillance. Systematic biopsy series currently recommended during follow-up could be avoided. Finally, the hemi-ablation by focused ultrasound is a treatment option allowing remission for 70 % of patients at 5 years. Patients with recurrence can be treated with standard treatment of the entire prostate. MRI reduces the over diagnosis and over treatment of prostate cancer of low risk of progression. These are major arguments for better defending prostate cancer screening policy.

INTRODUCTION

Le débat sur le dépistage est toujours d'actualité. Les résultats contradictoires des études de dépistage puis réconciliées récemment [2] ont entraîné des prises de position négatives envers le dépistage par les instances nord-américaines de 2012 à 2017. En France certains groupes professionnels ont recommandé de ne plus faire le dépistage, alors que l'INC a et l'AFU recommandent un dépistage sous forme d'une décision partagée entre un homme à partir de 50 ans et son médecin.

Pour défendre le dépistage, il faut diminuer le diagnostic et le traitement des cancers de prostate à faible risque de progression. Les progrès de l'IRM depuis le début des années 2000 [1] ont révolutionné ce parcours diagnostique qui commence au moment d'un test de PSA suspect : une IRM, réalisée avant toute biopsie permet, si elle est normale, de ne pas pratiquer de biopsies. Par contre, en cas de lésion suspecte,

des biopsies ciblées seules doivent être faites [3]. La valeur prédictive négative de l'IRM de l'absence de cancer contenant du grade 4 de Gleason est de 88 % (IQR, 85.7-92.3) [4]. Cette stratégie plaçant l'IRM comme test de tri entre le PSA et la biopsie va permettre moins de diagnostic de micro-foyer ce qui inquiétait le patient et conduisait à un risque de sur-traitement. De plus, en cas de lésion, le cancer est mieux évalué et le traitement partiel, ou de toute la prostate, mieux planifié.

Ce sont ces innovations que Guy Vallancien a rappelé en 2018 dans un éditorial [5] en faveur d'un dépistage tenant compte des innovations récentes: « IRM, surveillance active des petits cancers bien différenciés tant que la maladie n'évolue pas, traitement local de la seule zone atteinte par des moyens physiques variés. Tout cela en alternative à la chirurgie radicale ou la radiothérapie massive dont les conséquences sur la vie sexuelle et la continence urinaire peuvent être très pénibles, thérapies que nous devons réserver aux cas les plus agressifs. » Enfin « outre le dosage du PSA, d'autres moyens biologiques et génomiques sont à l'étude pour affiner les résultats ». Ce dépistage génétique (BRCA et autres mutations) de groupes d'hommes à risque est prêt à débiter.

Les résultats d'études publiées ou en cours de publication concernant l'utilisation de l'IRM pour décider d'une biopsie, les résultats de série de patients traités par surveillance active et par traitement partiel par ultra-sons focalisés sont présentés.

DIMINUER LE SURDIAGNOSTIC ET LE SURTRAITEMENT

Utilisation de l'IRM pour décider ou non d'une biopsie.

Deux stratégies diagnostiques sont possibles chez les hommes ayant un taux de PSA élevé et n'ayant jamais eu de biopsie. Celle standard de la cartographie sans lésion visible par 12 biopsies sous échographie transrectale ou celle innovante d'une IRM, suivie d'une biopsie ciblée sous échographie transrectale en cas de lésion suspecte ou d'aucune biopsie si normale. Les études comparant ces deux stratégies sont nécessaires pour changer les pratiques et les résultats d'un essai multicentrique randomisé de non-infériorité, a été publié en 2018 [3].

Les hommes ayant une suspicion clinique de cancer de la prostate et n'ayant jamais eu de biopsie ont été randomisés entre ces 2 stratégies : IRM avec ou sans biopsie ciblée (bras interventionnel), ou pas d'IRM et 12 biopsies sous échographie transrectale (bras standard). L'objectif principal était la proportion d'hommes ayant un diagnostic de cancer cliniquement significatif, c'est à dire avec présence de grade 4 de Gleason (moyennement différencié). Les critères secondaires incluaient la proportion d'hommes ayant un diagnostic de cancer cliniquement non significatif c'est à dire avec uniquement du grade 3 de Gleason (bien différencié).

Au total, 500 hommes ont été randomisés. Dans le bras interventionnel, 71 des 252 hommes (28 %) avaient des résultats d'IRM non suspects de cancer de la prostate, et n'ont donc pas eu de biopsie. Un cancer cliniquement significatif a été

détecté chez 95 hommes (38 %) dans le groupe biopsie IRM, contre 64 sur 248 (26 %) dans le groupe 12 biopsies standard (différence ajustée, +12 % %), (IC à 95 %, 4 à 20, $p=0,005$). L'IRM, avec ou sans biopsie ciblée, n'était pas inférieure à la biopsie standard, était même supérieure. Moins d'hommes dans le groupe biopsie IRM que dans le groupe biopsie standard ont eu un diagnostic de cancer cliniquement non significatif (différence ajustée, -13 %), (IC à 95 %, -19 à -7, $p.<0,001$).

La stratégie d'IRM pré-biopsie avec biopsie ciblée en cas de lésion à l'IRM était supérieure à celle des biopsies standard chez les hommes présentant un PSA suspect et n'ayant jamais eu de biopsie auparavant. De plus cette stratégie permet d'éviter de diagnostiquer 13 % de cancers bien différenciés en ne biopsiant pas les hommes avec IRM normale. En effet ce sont ces cancers qui sont en majorité surveillés. Leur diagnostic entraîne une anxiété. S'ils progressent, cela sera objectivé par une cinétique d'élévation du PSA.

Ne pas traiter les micro-foyers : vers une surveillance active par PSA seul ?

Des stratégies alternatives au sur-traitement ont donc été explorées et recommandées telles que la surveillance active. Elle désormais validée dans la prise en charge des cancers de bas risque [6], et est indiquée dans près de 20 % des nouveaux cas de cancers. Cependant la surveillance active ne concerne que les cancers non cliniquement significatifs. Des séries de suivi au long cours ont montré que jusqu'à 45 % des patients en surveillance active ont été finalement traités à 15 ans [7, 8]. Cependant, l'IRM n'avait pas fait partie des examens de sélection, et des cancers antérieurs à risque élevé de progression, non accessibles aux biopsies standard, avaient été méconnus. Peu de centres ont intégré l'IRM comme examen de sélection avant surveillance. Une seule série ayant intégré l'IRM a été publiée montrant après un suivi de 3 ans un taux de progression de 16 % et transition vers un traitement de toute la prostate et 12 % [9].

La biopsie dite « de confirmation » (BC) un an après le diagnostic de cancer de prostate à faible risque et le début de la surveillance active est recommandée par les référentiels [10]. En effet, l'IRM ne fait pas partie des examens recommandés lors de la sélection et refaire une série de 12 biopsies a pour but de vérifier une « deuxième fois » l'absence de cancer significatif. Par contre, chez des patients avec IRM non suspecte lors de la sélection initiale l'intérêt de refaire une série de biopsies n'est pas démontré. Nous avons depuis plusieurs années intégré l'IRM comme examen de sélection avant surveillance et cela nous a permis, dans une étude rétrospective monocentrique de suivi de cohorte au CHU de Lille d'étudier cette question (OLIVIER, J, soumis 2018). Les patients inclus avaient un stade de faible risque de progression (<3 biopsies positives de longueur tumorale maximale de <6mm, absence de grade 4 de Gleason, lésion non visible à l'IRM) et au moins un an de suivi. La progression tumorale au cours du suivi était définie par la présence en cas de biopsie d'un stade de risque à risque intermédiaire (>3 biopsies positives de longueur tumorale > 6mm, présence de grade 4 de Gleason ou lésion devenant visible à l'IRM).

L'objectif principal de l'étude était de comparer le taux d'arrêt toute cause de la surveillance active à 2 ans entre un groupe ayant eu des BC « per protocole » selon le référentiel, et un groupe n'en ayant pas eu. Les causes d'arrêt de SA sont la progression tumorale, le choix du patient ou du médecin, un décès non spécifique et les perdus de vue. Les objectifs secondaires étaient de comparer entre les 2 groupes le taux de progression tumorale à 2 ans et d'étudier la performance de la vélocité du PSA (PSA-V) et du temps de doublement du PSA (PSA-DT) pour prédire la progression. Les patients ont eu des biopsies de confirmation à un an (groupe 1) et d'autres non (groupe 2) en fonction de la date d'inclusion. Les items de suivi étaient : PSA tous les 6 mois, PSA-V, PSA-DT, résultats des BC et IRM avec biopsies dirigées si suspecte « per protocole » et/ou « pour cause » en cas de cinétique de PSA suspecte (PSA-V>0.75 ng/ml/an, or PSA-DT<3ans). Les comparaisons des taux d'événements entre les deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide du test du log-rank.

Au total 148 patients ont été inclus, 78 patients dans le groupe 1 (suivi médian 42,5 mois) et 60 dans le groupe 2 (suivi médian 32 mois). Les 2 groupes étaient comparables pour les données cliniques et histologiques. 21/149 (14 %) ont progressé et 31/148 (21 %) ont arrêté la SA à 2 ans. Il n'y avait pas de différence significative pour les taux de progression et d'arrêt de SA toute causes à 2 ans entre les 2 groupes (figure 1). L'aire sous la courbe du PSA-V et de la PSA-DT pour prédire la progression des cancers étaient respectivement de 0,92 et de 0.83 (figure 2). La cinétique du PSA seule est performante en tant que test diagnostic pour la progression tumorale sous SA. Diminuer les examens invasifs comme des biopsies itératives au cours de la surveillance active est un objectif important et les résultats de cette étude doivent être confirmés dans un contexte prospectif multicentrique pour pouvoir être validés par les référentiels.

Ne pas traiter toute la prostate : le traitement partiel

L'option de thérapie focale ou partielle de prostate, est un traitement expérimental émergent et situé à la frontière entre la surveillance active et les traitements de glande entière. Elle permet de d'éviter ou de diminuer la morbidité fonctionnelle urinaire et sexuelle par préservation tissulaire. Le principe de la thérapie focale repose sur le traitement d'une partie de la prostate contenant la lésion dite index [10].

L'hémi-ablation par HIFU a été évaluée prospectivement en France par une étude multicentrique incluant 111 patients avec un suivi de 24 mois au moins [11]. Les résultats publiés en 2016 ont montré l'absence de cancer cliniquement significatif dans le lobe traité pour 95 % des cas et une survie sans traitement secondaire de toute la prostate de 89 %. La morbidité péri-opératoire était faible, le taux de complication de grade IIIb de Clavien était < 3 %. Les résultats fonctionnels montraient, à 12 mois, une continence et une fonction érectile conservées de 97 % et 78 % respectivement.

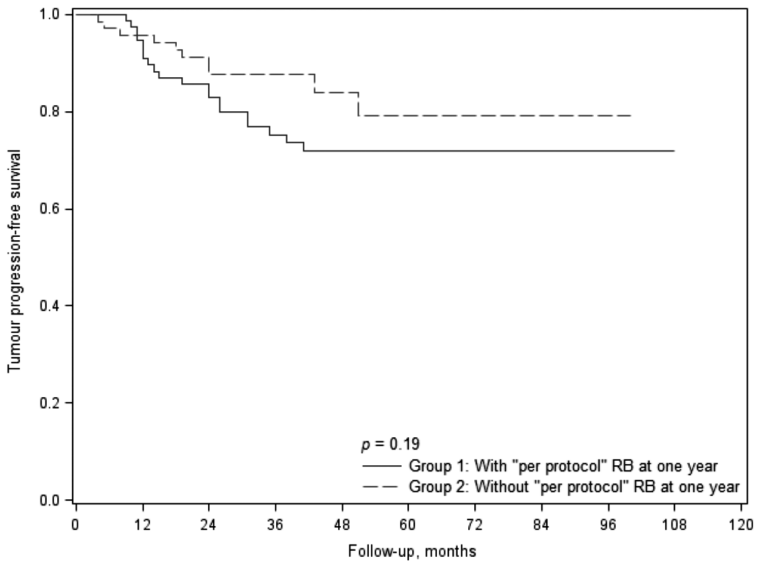


FIG. 1. — Survie sans progression à un stade de cancer cliniquement significatif (risque intermédiaire ou élevé de progression). Série 148 patients. 78 patients dans le groupe 1 avec biopsies de confirmation ou de suivi (suivi médian 42,5 mois) et 60 dans le groupe 2 avec biopsies de suivi (suivi médian 32 mois).

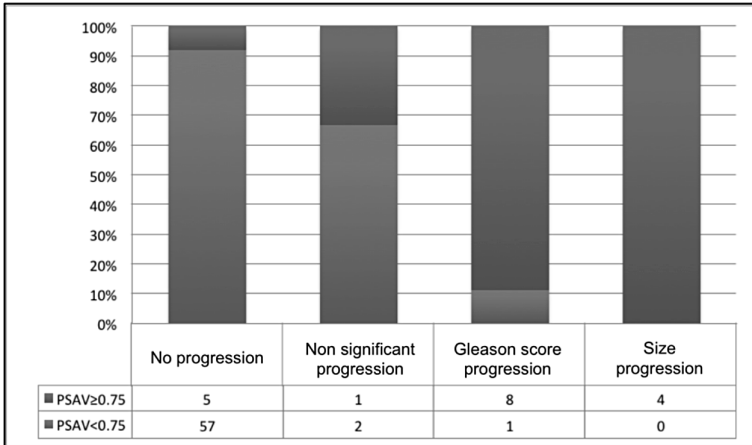


FIG. 2. — Vélacité du PSA (PSA-V > 0.75ng/ml/an) et absence de progression ou progression à un stade de cancer cliniquement non-significatif ou significatif lié à un augmentation du grade histologique ou du volume. Groupe 1(n= 78) avec biopsie de confirmation à un an.

Peu d'études ont évalué les résultats oncologiques à plus long terme, au-delà de 2 années de suivi [10]. Ces résultats sont nécessaires à la validation de l'hémi-ablation HIFU en primo traitement des cancers prostatiques unilatéraux de volume et/ou de grade de Gleason significatif (tumeur visible à l'IRM, longueur tumorale >6mm sur la biopsie ou présence de grade 4).

Nous avons créé un registre de suivi en ligne et inclus rétrospectivement 55 patients traités par hémi-ablation HIFU de 2010 à 2016 au CHU de Lille (ANNOOT, A soumis 2018). L'objectif principal est d'analyser la survie sans traitement de rattrapage de toute la prostate au-delà de 12 mois de suivi minimum. Un re-traitement par HIFU partiel était possible. L'objectif secondaire est d'analyser les facteurs de risque de la survie sans traitement secondaire de toute la prostate.

Les critères d'inclusion étaient un cancer de prostate jamais traité, unilatéral, de stade T1cT2, avec ou sans grade 4, un PSA < 15 ng/mL et situé à plus de 6 mm de l'apex prostatique (du fait du risque de lésion du sphincter strié) (Figure 3). Une IRM avec biopsies dirigées étaient réalisées au diagnostic et au cours du suivi. Les examens de suivi étaient clinique, par PSA semestriel, IRM et biopsies à un an « per protocole » et, au-delà d'un an, en cas d'élévation suspecte du PSA. Le traitement de la glande entière était indiqué en cas persistance de cancer cliniquement significatif dans la partie traitée ou de nouveau cancer dans une partie non traitée de biopsies positives avec grade 4 et/ou cancer >6mm à l'histologie. La survie sans traitement de rattrapage de toute la prostate était décrite par la méthode de Kaplan Meier. Les facteurs influençant la survie ont été analysés par un test du Log-rank et un modèle de Cox.

Le suivi moyen était de 33 mois (17-49 mois). La survie sans traitement de rattrapage de toute la prostate à 2, 3 et 5 ans était respectivement de 92 %, 80 % et 70 % (figure 4). Au total, 10 (18 %) patients ont eu un traitement de la glande entière après un délai médian de 26 mois (IQR : 17-28). Les facteurs de risque d'altération de la survie sans cancer cliniquement significatif étaient, en analyse univariée, un PSA nadir élevé (HR=1,44, [IC 95 % : 1,13-1,84], p=0 ,0016) et un faible pourcentage de décroissance du PSA (HR=0,981 [IC 95 % : 0,97-0,99] p=0 ,003).

L'hémi-ablation HIFU est une option de traitement permettant un contrôle carcinologique pour 92 % des patients à 2 ans. La validation de l'hémi-ablation HIFU nécessite d'autres études avec série plus large et suivi à plus de 5 ans. Le registre en ligne que nous avons créé a pour but d'inclure les patients d'autres centres en France et dans d'autres pays ayant publié leurs résultats à 2 ans.

CONCLUSION

Pour défendre le dépistage, il faut diminuer le diagnostic et le traitement des cancers de prostate à faible risque de progression. Les progrès de l'IRM, ont révolutionné le parcours diagnostique qui commence au moment d'un test de PSA

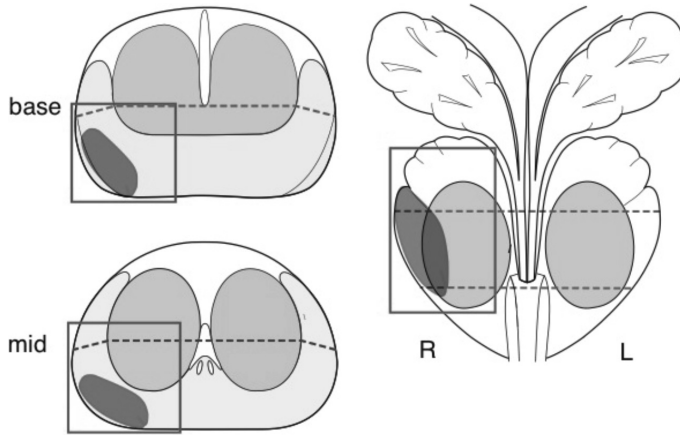


FIG. 3. — Coupes transverse et sagittale de prostate montrant une lésion postéro-latérale de la zone périphérique droite. La partie de la prostate traitée par HIFU hémi-ablation est représentée par le cadre en gris foncé. L'urètre et la majeure partie du tiers inférieur de la prostate ne sont pas traités pour éviter de léser le sphincter et la muqueuse de l'urètre.

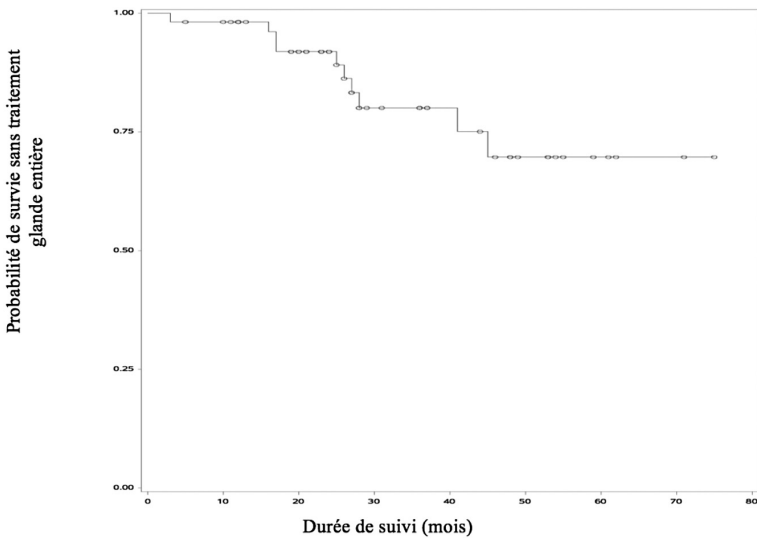


FIG. 4. — Survie sans traitement de la glande entière. Série de 55 patients traités par hémi-ablation HIFU.

suspect : une IRM réalisée avant toute biopsie permet, si elle est normale de ne pas pratiquer de biopsies, ou de ne pratiquer des biopsies ciblées qu'en cas de lésion suspecte. En cas de lésion, le cancer est mieux évalué et le traitement partiel, ou de toute la prostate, mieux planifié. Des résultats à moyen et long terme de ces études sont nécessaires pour valider ces options de traitement par surveillance ou par traitement partiel ablatif. Une expertise en imagerie IRM largement disponible est aussi une des clés de la diffusion de ces options innovantes de prise en charge du cancer de la prostate.

RÉFÉRENCES

- [1] Villers A, Puech P, Mouton D, et al. Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: correlation with radical prostatectomy findings. *J Urol.* 2006;6:2432-7.
- [2] Tsodikov A, Gulati R, Etzioni R. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med.* 2018;8:608-609.
- [3] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018. Epub ahead of print] PubMed PMID: 29552975.
- [4] Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017;2:250-266.
- [5] Vallancien, G Cancer de la prostate : il y a urgence ! TRIBUNE. Qu'attend-on pour mettre en place une politique de diagnostic précoce du cancer de la prostate, le plus fréquent chez l'homme ? Plus de morts ? Publié le 05/02/2018. Le Point.fr
- [6] Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU: Cancer de la prostate. *Prog En Urol.* 2016;27:S95-S143.
- [7] Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, et al. Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol.* déc 2012;6:976-83.
- [8] Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients With Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;3:272-7.
- [9] Thurtle D, Barrett T, Thankappan-Nair V, et al. Progression and treatment rates using an active surveillance protocol incorporating image-guided baseline biopsies and multiparametric magnetic resonance imaging monitoring for men with favourable-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2018 Feb 13. doi: 10.1111/bju.14166. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29438586.
- [10] Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017;1:17-34
- [11] Rischmann P, Gelet A ; Riche, B ; et al., Focal High Intensity Focused Ultrasound of Unilateral Localized Prostate Cancer: A Prospective Multicentric Hemiblation Study of 111 Patients. *Eur Urol.* 2017;71:267-27

