

COMMUNICATION

Les bases de données médicales et les innovations technologiques peuvent améliorer la pertinence du diagnostic précoce du cancer de la prostate

MOTS CLÉS: CANCER DE PROSTATE. DÉPISTAGE. DIAGNOSTIC PRÉCOCE. BASE DE DONNÉES MÉDICALES. IRM MULTIPARAMÉTRIQUE. BIOPSIE TRANSRECTALE AVEC ÉCHOGRAPHIE ET FUSION D'IMAGES IRM

The medical databases and the technological innovations can improve the relevance of the early diagnosis of the prostate cancer

KEY-WORDS: PROSTATE CANCER. SCREENING. EARLY DIAGNOSIS. HEALTH DATABASES. MULTIPARAMETRIC-MRI. IMAGING-ULTRASOUND FUSION-GUIDED PROSTATE BIOPSY

François RICHARD *, Raphaëlle RENARD-PENNA **, Pierre MOZER ***

François Richard : aucun conflit d'intérêt

Pierre Mozer : brevet sur système échographie avec fusion d'image (uro station).

Raphaële Renard-Penna : conférences pour IPSEN, ASTELLAS, JANSSEN

RÉSUMÉ

Le dépistage du cancer de la prostate est un sujet de controverse depuis 30 ans lié à des examens (Toucher rectal (TR) et Antigène spécifique prostatique (PSA) jusque-là insuffisants pour atteindre l'objectif difficile de traiter à temps les lésions agressives et inversement de ne pas favoriser le sur diagnostic et le sur traitement de lésions peu évolutives. La

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

** Service d'imagerie des hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière et Tenon, Faculté médecine Sorbonne Université, 47-83 bd de l'Hôpital 75013 Paris et 4 rue de la Chine 75020 Paris ; e-mail : Raphaële.renardpenna@aphp.fr

*** Service d'urologie et transplantation rénale, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Faculté médecine Sorbonne Université, 47-83 bd de l'Hôpital 75013 Paris ; e-mail : Pierre.mozer@gmail.com

Tirés-à-part : Professeur François RICHARD, 4 avenue Albert de Mun, 75116 Paris.
Fm.richard@free.fr.

Article reçu le 11 septembre 2018 et accepté le 5 novembre 2018

meilleure connaissance de ces risques grâce aux bases de données en santé et l'apparition d'examens plus performants avec les progrès considérables de l'imagerie permettent, grâce à de nouvelles séquences diagnostiques, de rendre plus pertinent le diagnostic précoce du cancer de la prostate.

SUMMARY

Prostate cancer screening has been a controversial topic for 30 years, linked to thus far imperfect examinations (DRE and PSA) imperfect used to reach the difficult goal of treating aggressive lesions in time and, conversely, not to favor overdiagnosis and of little progressive lesions. The better knowledge of these risks thanks to the health databases, and the emergence of more efficient examinations with the considerable progress of imaging make it possible, with new diagnostic sequences, to make the early diagnosis of prostate cancer more relevant.

Dans les années 1990 le dépistage du cancer de la prostate a été envisagé avec l'apparition du dosage du PSA (Prostatic Specific Antigen). Pour la première fois cela permettait d'espérer découvrir ce cancer à un stade curable ce qui n'était pas habituel à cette époque [1]. Assez rapidement on a constaté une explosion de la prescription de ce marqueur, une augmentation de l'incidence annuelle de ce cancer, un développement important des méthodes thérapeutiques puis assez rapidement une controverse sur le bénéfice du dépistage opposant schématiquement les agences ou tutelles gouvernementales et les professionnels soignants ce qui n'a pas simplifié la communication et la pédagogie sur ce sujet

Ces dernières années deux innovations technologiques, l'Echographie 3D avec fusion d'image IRM et l'IRM multiparamétrique (IRM-mp), ont été intégrées par plusieurs équipes dans le diagnostic du cancer prostatique en modifiant la séquence des explorations habituelles. Leurs résultats récemment publiés permettent d'espérer prévenir les risques de sur diagnostic et de sur traitement, fréquemment invoqués. Par ailleurs l'étude des bases de données médicales du SNIRAM ont permis de quantifier les prescriptions de PSA inadaptées ce qui facilitera la pédagogie des professionnels. Nous allons montrer comment ces différents progrès peuvent améliorer la pertinence du diagnostic précoce du cancer de la prostate, dont il faut connaître l'évolution de la problématique depuis 40 ans.

Le cancer de prostate en 1980 [2- 3]

Pour bien comprendre la problématique du cancer de la prostate, premier cancer le plus fréquent chez l'homme, il faut rappeler que ce cancer se développe plus de 7 fois sur dix dans la zone périphérique de la glande. Ceci explique que tant qu'il reste localisé il n'entraîne aucun signe clinique, et ainsi, jusque dans les années 1980-90 entre 70 et 80 % des cancers prostatiques étaient découverts tardivement à un stade T 3 / T4 ou métastasés à l'occasion de douleurs, de rétention urinaire compliquée ensuite fréquemment d'incontinence post résection, d'anurie nécessitant des déri-

vations hautes. Le seul traitement à disposition était le traitement hormonal, médical ou par pulpectomie, responsable d'une impuissance quasi constante, d'un retentissement, morphologique fréquent et intellectuel souvent sous-estimé, sans oublier le risque de thrombose veineuse. Toutes ces morbidités altéraient la qualité de vie et la durée de vie médiane sous traitement hormonal était de 3 ans.

Les modifications de la séquence diagnostique

Le dosage du PSA à partir des années 1980 [4-5] a rapidement transformé la pratique du diagnostic du cancer de prostate qui reposait jusqu'alors sur le toucher rectal (TR) complété en cas d'anomalie par la biopsie prostatique. Celle-ci était réalisée sous contrôle digital avec le prélèvement d'une ou deux carottes biopsiques au sein d'un nodule suspect ou souvent en évidence de malignité. Cette séquence diagnostique était en général déclenchée par l'existence d'une symptomatologie traduisant la progression tumorale. Des recommandations de généralisation de la pratique, par le médecin généraliste, du toucher rectal systématique et régulier à partir de 50-60 ans, pour permettre un diagnostic plus précoce avait été faite par l'Association Française d'Urologie (AFU) mais posait le problème de la formation du médecin et de l'acceptabilité de cet examen par le patient à l'occasion d'une consultation pour une autre pathologie.

La rapide diffusion de la prescription du PSA, favorisé par la puissance d'un résultat chiffré, va par contre transformer la séquence diagnostique : le dosage du PSA est réalisé avant, voire à la place du toucher rectal et l'échographie transrectale, un moment envisagée pour rechercher les nodules intra-prostatiques, perd son intérêt diagnostique mais par contre devient le « gold standard » pour la réalisation des biopsies en cas d'anomalie du PSA. En effet ces biopsies ne sont plus uniquement centrées sur une éventuelle tuméfaction palpée mais faite de façon systématique, dite randomisée en sextant, d'abord avec 6 carottes biopsiques puis 12, chez des patients au toucher rectal souvent non suspect. On échantillonne ainsi les différents zones prostatiques (l'étude des pièces anatomiques ayant montré la possibilité de localisation multifocale de la tumeur) [6]

Cette large diffusion du dosage de PSA ne sera pas freinée par les difficultés d'interprétation des résultats de cet examen non spécifique malgré son acronyme : outre les problèmes posés par le nombre de kits de dosage en France (plus d'une vingtaine avec des variations non proportionnelles), il existe de nombreuses causes de variation du résultat du dosage sérique liées à la chronobiologie, au statut hormonal, aux prises de médicaments, aux manipulations prostatiques, aux pathologies non cancéreuses. Si ses performances sont assez fiables en cas de tumeur évoluée, sa valeur prédictive positive dans le dépistage est aussi médiocre que celle du toucher rectal [4]. Pour améliorer le taux de détection du cancer la valeur « normale » (celle au-dessus de laquelle on déclenchera les biopsies) initiale de 4 ng/ml du PSA total va être (plus aux USA qu'en France) progressivement abaissé, des études ayant montré que les biopsies effectuées pour des valeurs de PSA entre 4 et 2,5, permettaient de retrouver entre 12 et 23 % de cancer dont certains avec les

critères d'agressivité alors qu'ils étaient confinés à la glande. Parallèlement des tests pour améliorer les performances du PSA total vont être proposés pour diminuer les faux négatifs, améliorer la valeur prédictive positive et éviter des biopsies inutiles : concentration sérique du PSA par classe d'âge, pente de croissance (vélocité) du PSA, densité de concentration sérique du PSA, taux de PSA libre et complexe.

Une autre tendance apparaît au début des années 2000, qui consiste à augmenter nettement le nombre de prélèvement biopsique qui jusqu'alors variait de 6 à 12 selon le volume prostatique, soit pour éviter la répétition des séries de biopsie en cas de première série négative avec PSA très suspect, soit pour ne pas méconnaître un véritable cancer en présence de lésions précancéreuses isolées sur une première série de biopsies. Cette technique des biopsies dites de saturation, pouvait aller jusqu'à 20 prélèvements voire plus. On verra plus loin que ces attitudes augmentent certes le nombre de cas diagnostiqués mais entraînent un risque de sur diagnostic en dépistant des cancers peu évolutifs. En 2006 puis 2011 l'AFU a codifié la pratique des biopsies prostatiques [7]

Parallèlement à ces modifications des séquences diagnostiques, on peut noter que le pourcentage des formes évoluées localement ou métastatiques est tombé globalement à 25 /30 % au début des années 2000 [2]. En France entre 2001 et 2008 ces formes non curables sont passées de 21,7 à 11,3 % [3]

Les évolutions épidémiologiques [8-9]

En France, en 1980, le **taux d'incidence** standardisé sur la population mondiale du cancer prostatique, était de 24,8 cas pour 100 000. Une forte augmentation est notée, malgré un petit ralentissement au milieu des années 1990, jusqu'en 2005 (124,5/100 000) puis l'incidence diminue jusqu'en 2011 (97,7/100 000) ce qui représente un effectif de 10 071 patients en 1980, 26 538 en 1995, 63 243 en 2005 puis 53 917 en 2011. Cette baisse de l'incidence à partir de 2005 peut être due à deux phénomènes associés : d'une part une diminution forte du « stock » de cancers prévalents non diagnostiqués avant le dépistage « sauvage », d'autre part à une crainte du sur diagnostic dans la population, liée au message des tutelles, associée aux évolutions des recommandations de l'AFU qui laissent au patient la responsabilité du choix, avec une information plus détaillée.

L'évolution de **la mortalité** est différente. Le taux de mortalité était de 16/100 000 en 1980 (soit 6 800 cas) il monte à 18 en 1990 (soit 9 051) puis baisse de façon régulière jusqu'en 2011 où il est de 10,5 (soit 8 892). Cette baisse concerne toutes les tranches d'âge. Cette baisse de la mortalité peut être liée à l'amélioration des traitements aussi bien curatifs avec guérison définitive des patients atteints de forme localisée que des traitements palliatifs qui prolongent la survie des formes évoluées ou métastatiques et permettent à la mortalité compétitive de survenir ; mais le nombre absolu de ces formes évoluées est devenu très inférieur à ce qu'il était en 1990 : 15 000 sur 20 000 cas diagnostiqués en 1990, 5 300 sur 54 000 en 2008. L'amélioration nette de la survie à 10 ans (+ 22 % en 25 ans) était souvent attribuée à l'anticipation du

diagnostic et à un diagnostic de nombreux cas peu évolutifs. Mais le fait que la mortalité continue de diminuer alors que l'incidence baisse constamment depuis 2005 est un argument pour une influence positive des prises en charges thérapeutiques modernes.

Les recommandations nationales et nord-américaines

En 1989, avec le soutien de l'ANDEM (Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale), a eu lieu à Paris la 1^{ère} Conférence de consensus sur le dépistage du cancer de la prostate. [1] Ses conclusions étaient les suivantes : le dépistage organisé n'était pas recommandé. La détection précoce (dépistage individuel) par toucher rectal entre 60 et 70 ans était admise chez un patient asymptomatique après l'avoir informé des risques du dépistage. Le dosage du PSA n'était pas recommandé dans le cadre d'un dépistage individuel.

Aux USA en 1993, l'American Cancer Society [10] faisait une recommandation annuelle de dépistage par le PSA et le toucher rectal chez les hommes à partir de 50 ans (ou 40 ans en cas de facteurs de risques familiaux ou ethniques) et avec une espérance de vie d'au moins 10 ans. L'American Urological Society et l'American College of Radiology étaient sur la même ligne tandis que le National Cancer Institute, l'US Preventive Services Task Force (USPSTF) et l'American College of Physician étaient opposés au dépistage.

EN 1997, Le Comité de Cancérologie de l'AFU [11] publiait « l'Evolution des connaissances et des pratiques depuis la conférence de consensus de 1989 » ; il signalait la prescription de PSA faite de façon anarchique, conséquence possible des recommandations contradictoires et la nécessité d'adapter les recommandations pour éviter que le cancer prostatique soit à la fois considéré comme peu grave et ne devant pas être diagnostiqué et par contre, quand il est connu, considéré comme grave et devant bénéficier d'un traitement invasif. Les critères pour éviter sur diagnostic et sur traitement étaient précisés : espérance de vie supérieure à 10 ans, volume tumoral > 0,5cc, grade de Gleason élevé.

En 1998, l'ANAES (Agence Nationale d'Acréditation et d'Evaluation en Santé [4] concluait : « les connaissances actuelles ne permettent pas de recommander un dépistage de masse du cancer de la prostate. Il semble indispensable de conduire une réflexion complémentaire sur l'information du patient et sur l'opportunité d'un dépistage individuel par la bonne prescription du dosage du PSA » En 2004 l'ANAES et l'AFU avaient des conclusions semblables.

La publication en 2012 des résultats contradictoires des deux principales études randomisées, *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO)* et *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*, ont entraîné des prises de positions négatives des instances américaines, mais seule l'US Preventive Services Task Force avait recommandé en 2012 de ne plus informer les patients de la possibilité du dosage de PSA. En 2017 une métaanalyse des publications anglo-saxonnes [12] analysait les conséquences de ces recommandations et concluait à des

constatations intéressantes avec la diminution de l'incidence du cancer localisé d'environ 40 % pour les bas grade (score Gleason <6) notamment après 70 ans mais aussi plus inquiétantes avec une diminution de détection de cancer de risque intermédiaire ou élevé de 20 à 30 % selon les publications (le registre SEER montrant de 2011 à 2012 une diminution de 20 % des tumeurs avec Gleason 7 et de 11 % des tumeurs de Gleason 8 à 10, ce qui entraîne une perte de chance de traiter ces cas non diagnostiqués pendant leur fenêtre de curabilité). Par contre l'étude ne montrait pas d'augmentation du stade ou des métastases au diagnostic. En avril 2017 l'USPSTF [13] modifie ses recommandations autorisant pour les hommes de 55 à 69 ans le dosage du PSA après une information détaillée au patient et concluait : « la décision de procéder au test du PSA pour le dépistage du cancer de la prostate devrait revenir à chaque individu ».

On voit donc que si la majorité des tutelles et même les sociétés savantes n'étaient pas favorable à un dépistage de masse organisé, l'opposition à propos de ce qui était appelé « dépistage individuel » a été plus nuancé puisque toutes les agences insistaient sur l'importance du choix du patient, la nécessité d'une information complète précisant les avantages et les inconvénients du dosage du PSA puis de ses conséquences [14]. Ces recommandations à la prudence s'appliquent évidemment au « dépistage individuel » ou au diagnostic précoce, qui est ainsi implicitement reconnu. Mais deux concepts ont compliqué la compréhension de ces recommandations : le premier est celui de « dépistage sauvage » lié à l'explosion de la prescription du PSA qui est considéré par certaines tutelles comme proche d'un dépistage de masse sans les avantages de son encadrement, nous verrons plus loin les correctifs à apporter, le second est celui des risques de sur diagnostic (qui considère comme malade un sujet dont la lésion découverte n'entraînera aucun effet délétère) et/ou de sur traitement (si un traitement, surtout si il s'accompagne de morbidité, est effectué alors qu'il est inutile).

Ces risques, liés à la difficulté d'apprécier sur les seuls PSA et Toucher rectal, avant les biopsies, l'évolutivité du cancer chez un patient donné, ont progressivement été invoqués par les opposants au dépistage pour faire diminuer les prescriptions de PSA. Il faut pour être objectif signaler deux éléments influençant ce risque en sens contraire :

- une augmentation du diagnostic de formes latentes a pu être la conséquence, notamment aux USA ¹, de la tendance à diminuer la valeur du PSA qui déclenchait les biopsies, ainsi que de celle de refaire des biopsies dites « de saturation » lorsqu'une première série était négative.
- à l'inverse ce risque de sur diagnostic et de sur traitement a souvent été exagéré car utilisé à partir de calcul **théorique** (basé sur les performances du TR et du PSA) aboutissant à des taux très élevés de 50 à 69 % (PLCO, ERSPC) Une étude française, à partir de 10 registres français du cancer, sur des patients diagnosti-

¹ En France en 2000, le taux de PSA au diagnostic n'était inférieur à 4ng/ml que chez 4 % des patients, mais ce chiffre est passé à 8 % en 2008 (BEH 2016)

qué en 2001, dont les traitements étaient connus, a été publiée en 2013 et a comparé les risques théoriques et les risques **réels** de surtraitement : dans les formes T1 selon que l'avance au diagnostic était de 5 ans ou de 10 ans, le risque théorique était respectivement de 30 % et de 54 %. Par contre l'étude des traitements réellement effectués montre que ceux-ci n'ont été excessifs que respectivement dans 9 % et 24 %. Dans les T2 le risque de surtraitement **réel** est de 2 %. [15].

En France ces dernières années la non recommandation d'un dépistage de masse organisé et la nécessité d'une information complète sur les conséquences du déclenchement d'un dépistage à la demande du patient on fait l'objet de recommandations de l'INCA (Institut National du Cancer) et de l'AFU. [14]

Le diagnostic précoce du cancer de la prostate en 2018

Ces toutes dernières années des informations précises extraites des bases de données en santé et des progrès significatifs de l'imagerie prostatique, permettent de corriger à la fois certaines insuffisances dans la connaissance de l'agressivité d'un cancer dépisté et certains excès de prescription du PSA : nous envisagerons successivement les données du SNIRAM pour la prescription du PSA, les progrès réalisés grâce à la fusion d'image des échographies 3D, les performances de l'IRM multiparamétrique pour la vision et la caractérisation des lésions intra-prostatiques

Données du SNIRAM et prescription du PSA en France

Grace à l'étude de la base de donnée du SNIRAM (Système National d'Informations Inter Régimes de l'Assurance Maladie) [16] on connaît, pour chaque tranche d'âge le nombre d'hommes, sans cancer prostatique connu, qui ont eu une prescription de PSA : ainsi en 2015 sur 11,9 millions d'hommes de plus de 40 ans, 3,4 millions (29 %) ont eu au moins un dosage de PSA, ce qui a entraîné chez 48 700 d'entre eux (0,41 %) au moins une série de biopsies prostatiques (avec 45 000 cancers diagnostiqués). La comparaison de ces deux chiffres est surprenante car elle laisse suggérer qu'on découvre un cancer 9 fois sur 10 ce qui est inexact Si on examine en détail chaque tranche d'âge on s'aperçoit que dans les trois dernières tranches (au-delà de 75 ans) le nombre de cancer découvert est supérieur au nombre d'hommes biopsiés ; il peut s'agir des formes découvertes fortuitement lors de la chirurgie de l'adénome prostatique . L'auteur signale qu'une étude similaire ne prenant en compte que les hommes avec PSA et biopsie et sur un calcul avec année glissante et non pas calendaire, il trouvait un taux de positivité des biopsies de 48 % , ce qui est plus conforme aux résultats habituels. Le prescripteur du PSA était dans 88 % des cas un médecin généraliste (9 fois sur 10 dans le cadre d'un bilan biologique plus complet) et dans 6 % des cas un urologue. Deux types de prescription contreviennent aux recommandations françaises évoquées plus haut : d'une part dans 21 % des cas le PSA total a été associé à un dosage de PSA libre qui n'a aucune justification lors d'un premier dosage ; d'autre part 33 % des hommes de plus de 85 ans ont eu un PSA qui, à cet âge et en l'absence

d'anomalie suspecte au Toucher rectal n'a aucune indication compte tenu de la progression majoritairement lente de ce cancer à cet âge ; il en est de même pour la majorité des 45 % des hommes de la tranche 75-85 ans qui ont aussi eu ce dosage. **Aussi faut-il clarifier le message, vis à vis des médecins et du public, en expliquant l'inutilité du dosage du PSA après 75 ans plutôt que de condamner le dosage quel que soit l'âge.**

L'échographie prostatique et la technique des biopsies prostatiques

Les biopsies de prostate sont essentiellement réalisées sous guidage échographique, en deux dimensions (2D), par voie transrectale sous anesthésie locale. L'échographie ne permet pas de visualiser les zones tumorales mais uniquement au praticien de se repérer dans la glande pour l'échantillonner avec le plus souvent une douzaine de prélèvement. Ce geste nécessite à l'opérateur de se représenter en trois dimensions (3D) la forme de la prostate à partir d'images 2D. La rentabilité de ces biopsies, dites systématiques, est faible aussi bien pour la détection du cancer, que pour l'estimation du volume et de l'agressivité tumorale. La sensibilité des biopsies de prostate varie de 39 % à 52 % et la spécificité est approximativement de 80 % [17]. Le taux de détection d'une première série de biopsies varie de 17 à 21 % [18]. La zone transitionnelle, l'apex et la base sont des régions mal échantillonnées. L'ajout de biopsies antérieures n'améliore la rentabilité du protocole que de 2 % [19]. Par ailleurs même en l'absence d'élément péjoratif sur les biopsies, le risque de cancer agressif est supérieur à 30 % [20]. Enfin les biopsies de prostate écho-guidées classiques ne permettent pas d'identifier correctement la lésion « index » (zone tumoral focale ayant le volume ou le Gleason le plus élevé), y compris avec un schéma de biopsies étendues [21]. Enfin, cette méthode de biopsies ne permet pas de documenter la localisation des prélèvements de façon précise. Cela explique, qu'en cas de biopsies positives, il soit proposé au patient un traitement de l'ensemble de la prostate et non pas uniquement de la zone pathologique. Enfin le développement des indications de l'IRM, historiquement prescrite d'abord pour le bilan d'extension puis en cas de première série de biopsie négative avec PSA élevé, a posé la problématique de biopsie ciblée sur une lésion et non plus uniquement randomisée.

Le problème en cas de lésion vue à l'IRM consiste donc à guider les prélèvements des biopsies qui restent le seul moyen d'affirmer le diagnostic de cancer et d'évaluer son pronostic. Réaliser directement les biopsies au sein de l'anneau IRM est une procédure longue et couteuse rendant illusoire son déploiement en routine clinique à l'échelle d'un pays. En effet, on estime qu'en France près de 100 000 biopsies de prostate (incidence annuelle environ 50000 cas nouveaux multiplié par 48 % taux de détection des biopsies) sont réalisées chaque année (et 1 million aux États-Unis).

Une seconde approche consiste à se baser sur les capacités cognitives du praticien en lui demandant à partir des images IRM 2D de se représenter dans l'espace 3D la localisation de la cible IRM dans les images échographiques 2D. Cette approche peut apporter de bons résultats dans les équipes entraînées [22] mais semble peu reproductible en soin courant. De plus, aucun contrôle qualité du geste technique n'est réalisé.

Une troisième approche actuellement en plein développement consiste à utiliser des systèmes informatiques permettant de fusionner les images IRM et échographiques [23]. Elles permettent de s'affranchir en partie de la variabilité interindividuelle pour guider le praticien vers la cible IRM.

Plusieurs systèmes sont actuellement commercialisés [24] et conceptuellement les plus précis sont capables de prendre en compte les déformations et les mouvements de la prostate entre la réalisation de l'image IRM et l'échographie utilisée lors des biopsies. Par exemple, le dispositif français Trinity (Koelis, Grenoble) permet de fusionner les images IRM et échographiques pour guider le praticien à réaliser les biopsies. Sa précision a été évaluée in-vitro à 2 mm [25] et in-vo à 3 ou 4 mm [26]. Il a été prouvé dans un essai prospectif de non-infériorité randomisé que sa performance était identique à la réalisation de biopsies effectuées à l'intérieur de l'IRM [27]. A ce jour, plus de 200 000 patients ont bénéficié dans le monde de telles biopsies de prostate. Son évaluation dans le cadre d'essais cliniques ou d'étude rétrospective fait l'objet d'une cinquantaine de publications dans des revues internationales à comité de lecture.

L'IRM dite multiparamétrique, détection tumorale et agressivité tumorale

En associant aux séquences morphologiques T2, les séquences fonctionnelles de perfusion et de diffusion, l'IRM dite multi-paramétrique permet de détecter, de localiser, de caractériser (agressivité) et d'estimer le volume des foyers tumoraux. La performance de l'IRM-mp dépend de l'agressivité tumorale et du volume tumoral avec une très bonne sensibilité pour les lésions dites « cliniquement significative » de scores de Gleason ≥ 7 (ISUP 2). Sa valeur prédictive négative est proche de 90 % pour la détection d'une lésion dite cliniquement significative (Gleason ≥ 7 3+4, ISUP ≥ 2 , longueur tumorale de 6mm) [28]. La séquence de diffusion donne des informations sur l'agressivité tumorale. Il existe une corrélation inversement proportionnelle entre le score ADC (coefficient apparent de diffusion) et le score de Gleason : plus l'ADC est bas plus la lésion est agressive et le score de Gleason élevé [29]. 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.

Ces informations sont particulièrement pertinentes puisqu'elles permettent à la fois de ne pas sous-estimer l'agressivité tumorale et d'éviter de surestimer les cancers localisés de petit volume et de bas grade dits « cliniquement non significatifs » peu visible à l'IRM. Ces nouvelles possibilités nécessitent une confirmation par des biopsies ciblées pour les lésions suspectes d'agressivité tandis que les lésions « cliniquement non significatives » seraient simplement surveillées. Ces cancers à faible risque évolutifs représenteraient plus de 30 % des cancers précédemment diagnostiqués par des biopsies systématiques [30].

Stratégie diagnostique du cancer de prostate en 2018 : l'IRM avant la biopsie ?

Le challenge de l'IRM est de permettre un diagnostic précoce du cancer de prostate en prenant pour objectif la détection de lésions « significatives » (volume > 0,2-0,5 cc, score de Gleason \geq 7) pour diriger les biopsies (biopsies dites ciblées) sur les sites considérées comme suspects plutôt que multiplier les prélèvements « à l'aveugle ».

Dans une population de patient éligible à une surveillance active, plusieurs études ont montré que les données de l'IRM étaient corrélées aux données des biopsies ciblées. L'absence de lésion clairement identifiable en IRM est en faveur d'un bas risque, à l'inverse la présence d'une lésion clairement identifiable en IRM est corrélée à une augmentation du score de Gleason sur les biopsies de confirmation dans cette population. Il a été montré que cette stratégie permettait d'augmenter la détection du cancer de la prostate dans les zones mal échantillonnées par les biopsies systématisées et de cibler les prélèvements sur les zones les plus suspectes après une première série de biopsies prostatiques négatives. Elle permet d'avoir une meilleure estimation de la longueur tumorale et du grade de Gleason sous-estimée sur les biopsies systématiques.

Une étude prospective multicentrique publiée récemment a évalué le rôle de l'IRM dans une population naïve de toutes biopsies [31]. L'étude PRECISION a randomisé 500 patients naïfs de toute biopsie en comparant un bras **biopsies standards (SBx) sans IRM** (n = 248) et un bras (n = 252) **IRM avec des biopsies ciblées (IRM TBx)** si IRM positive (PI-RADS \geq 3) (181/252) **et sans biopsie** en cas d'IRM négative (71/252). Le taux de détection des cancers dits significatif (du groupe de grade 2 \geq ISUP) était significativement plus élevé chez les hommes ayant bénéficiés d'une IRM avec biopsies ciblées (95/252, 38 %) comparativement à ceux ayant bénéficiés de biopsies standards sans IRM (64/248, 26 % ; P = 0,005). Le nombre de patients avec un cancer « cliniquement non significatif » était significativement plus faible dans le groupe IRM-TBx vs STbx (n = 23 (9 %) vs n = 55 (22 %) p<0.001. Cette étude valide la stratégie de réalisation d'une IRM avant la première série de biopsie, et la réalisation de biopsies ciblées si l'IRM est suspecte. Cette stratégie est supérieure pour la détection des cancers dits significatifs comparativement à une stratégie de biopsies systématisées seules pour les hommes avec une suspicion de cancer de prostate.

Conclusion

L'information complète du patient, une prescription adaptée du PSA et une prévention du sur diagnostic et du sur traitement sont les clés de la pertinence du diagnostic précoce du cancer de la prostate. Les données du SNIRAM clarifient les progrès à faire pour corriger les sur prescriptions au-delà de 75 ans, les performances échographiques des logiciels de fusion d'images pour la qualité des biopsies et l'IRM multiparamétrique avec ses possibilités de détection des lésions et de caractérisation

de l'agressivité nous permettent de diminuer les risques de sur diagnostic et donc le sur traitement d'autant que plusieurs nouvelles possibilités thérapeutiques (surveillance active, traitements focaux) vont dans le même sens [32]. Ces données récentes contribuent à revoir nos séquences diagnostiques et à définir les indications où l'IRM prostatique sera dorénavant recommandée avant une première série de biopsie pour les hommes avec une suspicion de cancer de prostate agressif.

RÉFÉRENCES

- [1] 1^{re} Conférence de consensus sur le dépistage du cancer de la prostate. Organismes : F Richard et G Vallancien, ANDEM, Paris 1989. *J Radiol.* 1990;71:239-43.
- [2] Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC. Trends in metastatic breast and prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1685-7.
- [3] Grosclaude P, Remontet L, Daubisse-Marliac L, Velten M, Uhry Z, Leone N, et al. Le cancer de la prostate : incidence, survie et mortalité en France. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016 ; 39-40: 693-9
- [4] Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA. ANAES Mai 1998
- [5] Bourrel M, Ardaillou R. Sur le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le plasma. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2003;187:985-95.
- [6] Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsy of the Prostate. *J Urol.* 1989;142:71-4.
- [7] Ouzzane A, Coloby P, Mignard JP, Allègre JP, Soulié M, Rebillard X et al. Recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatiques. *Prog Urol.* 2011;21:18-28.
- [8] Grosclaude P, Belot A, Daubisse-Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011. *Prog Urol.* 2015 ; 25:536-42.
- [9] Rebillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G, Villers A, et al. Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France. *Prog Urol.* 2013;23:557-65.
- [10] Mettlin CJ, Jones G, Averette H, Gusberg SB, Murphy GP. Defining and updating the American Cancer Society guideline for the cancer-related checkup: Prostate and endometrial cancer. *CA Cancer J. Clin.* 1993;43:42-6.
- [11] Villers A, Grosclaude P, Haillot O, Abbou CC, Richard F, Boccon-Gibod L. Dépistage du cancer de la prostate : évolution des connaissances et des pratiques depuis la conférence de consensus de 1989. *Prog Urol.* 1997;7:508-15
- [12] Lee DJ, Mallin K, Graves AJ, Chang SS, Penson DF and al. Recent changes in prostate cancer screening practices and epidemiology. *J Urol.* 2017;198:1230-40
- [13] Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ. The US Preventive Services Task Force 2017 Draft recommendation statement on Screening for prostate cancer. *JAMA.* 2017;317:1949-50
- [14] Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzebec P, Cormier L et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 : cancer de la prostate. *Prog Urol.* 2016;27 Suppl 1:95-144
- [15] Delpierre C, Lamy S, Kelly-Irving M, Molinier F, Velten M, Tretarre B, et al. Life expectancy estimates as a key factor in over treatment : the case of prostate cancer. *Cancer Epidemiology.* 2013;37:462-8.
- [16] Tuppin P, Leboucher C, Dougé M, Peyre-Lanquar G, Gabach P, Descotes JL, et al. Dépistage individuel du cancer de prostate chez les hommes de 40 ans et plus. France 2009-2015. Données

- du système national d'information interrègime de l'Assurance maladie. *Bull Epidemiol hebd.* 2016;39-40:700-6.
- [17] Pondman KM, Futterer JJ, Haken B, Schultze Kool LJ, Witjes JA, Hambroek T, et al. MR-guided biopsy of the prostate: an overview of techniques and a systematic review. *Eur Urol.* 2008;54:517-27.
- [18] Mian BM, Naya Y, Okihara K, Vakar-Lopez F, Troncoso P, Babaian RJ. Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy. *Urology.* 2002;60:836-40.
- [19] Villers A, Mouton D, Rebillard X, Chautard D, Ruffion A, Staerman F, et al. Biopsy technique and biopsy schemes for a first series of prostatic biopsies. *Progr Urol.* 2004;14:144-53.
- [20] Boccon-Gibod LM, de Longchamps NB, Toublanc M, Boccon-Gibod LA, Ravery V. Prostate saturation biopsy in the reevaluation of microfocal prostate cancer. *J Urol.* 2006;176:961-3.
- [21] Washington SL, Bonham M, Whitson JM, Cowan JE, Carroll PR. Transrectal ultrasonography-guided biopsy does not reliably identify dominant cancer location in men with low-risk prostate cancer. *BJU int.* 2012;110:50-5.
- [22] Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy-prospective multicenter study. *Radiology.* 2013;268:461-9.
- [23] Cornud F, Brolis L, Delongchamps NB, Portalez D, Renard-Penna R, Mozer P. TRUS-MRI image registration: a paradigm shift in the diagnosis of significant prostate cancer. *Abdom Imaging.* 2013;38:1447-63.
- [24] Sonn GA, Margolis DJ, Marks LS. Target détection : Magnetic résonance Imaging-ultrasound fusion-guided prostate biopsy. *Urol Oncol.* 2014;32:903-11.
- [25] Ukimura O, Desai MM, Palmer S, Valencerina S, Gross M, Abreu AL, et al. Dimensional elastic registration system of prostate biopsy location by real time 3-dimensional transrectal ultrasound guidance with magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion. *J Urol.* 2012;187:1080-6.
- [26] Moldovan P, Udrescu C, Ravier E, Souchon R, Rabilloud M, Bratan F, et al. Accuracy of elastic fusion of prostate magnetic resonance and transrectal ultrasound images under routine conditions: a prospective multi-operator study. *PLoS One.* 2016 Dec 29;11:e0169120. doi: 10.1371/journal.pone.0169120. eCollection 2016.
- [27] Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, Quentin M, Hiester A, Godehardt E, et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in core biopsy to MRI-ultrasound and transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol.* 2015;68:713-20.
- [28] Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389:815—22.
- [29] Mazaheri Y, Hricak H, Fine SW, Akin O, Shukla-Dave A, Ishill NM, et al. Prostate tumor volume measurement with combined T2-weighted imaging and diffusion-weighted MR: correlation with pathologic tumor volume. *Radiology.* 2009;252:449-57.
- [30] Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ, et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *Journal of the National Cancer Institute.* 2007;99:1484-9.
- [31] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al.; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;378:1767-77.

- [32] Villers A, Olivier J, Annoot A, Puech P, Leroy X. Emergence de la simple surveillance du cancer de la prostate et des traitements partiels. Rôle clé de l'IRM. Bull. Acad. Natle. Med. 2018;202 [sous presse]

DISCUSSION

M. Claude DREUX

Comment peut-on classer les « cancers significatifs » et « non significatifs » ?

Le classement des cancers en « significatifs » ou « non significatifs » fait suite à plusieurs classifications (tables de Partin, classification de D'Amico) visant à distinguer, à partir de cohorte de patients surveillés pendant plusieurs années, les cancers qui vont évoluer défavorablement de ceux dont l'évolution lente n'entraînera pas d'effets néfastes (et qui sont retrouvés lors d'autopsies de sujets d'âge avancé, décédés d'autres causes). Cette classification prend en compte le volume tumoral (maintenant au mieux précisé par l'IRM) ou la longueur de la tumeur sur les prélèvements biopsiques et le degré de différenciation cellulaire apprécié par le score (2 à 10) de Gleason (addition des grades de Gleason (1 à 5) des deux zones prédominantes de la tumeur). On considère qu'un volume supérieur à 0,5cm³ associé à un score égal ou supérieur à 7 traduit un cancer agressif dont le diagnostic précoce et le traitement sont justifiés. Cela ne veut pas dire que les autres formes de tumeurs doivent être négligées car cela peut dépendre d'autres critères comme le taux de PSA ou la classification au TR et aussi du désir du patient.

M. Philippe BOUCHARD

Existe-t-il des progrès récents dans l'analyse des marqueurs de cancers de la prostate ?

— *Cellules tumorales circulantes ;*

— *Marqueurs biologiques tumoraux circulants.*

Il y a en effet de nombreuses recherches sur d'autres marqueurs biologiques (dans les urines, le sang voire les sécrétions prostatiques) mais pour l'instant aucune méthode n'est passée dans la pratique courante et les changements de stratégie diagnostique reposent essentiellement sur les progrès de l'imagerie.

M. Roger HENRION

Vous avez dit par ailleurs qu'il n'était pas raisonnable de faire du dosage de PSA ou des biopsies de la prostate à des hommes âgés de 85 ans et plus. Est-ce à dire que vous considérez qu'il n'est pas utile de traiter des patients atteints de cancer de la prostate au stade T3 voire T4 à partir de cet âge, étant donné que l'espérance de vie progresse d'année en année ?

Il n'est évidemment pas question de ne pas traiter un cancer de prostate T3 ou métastatique chez un homme de plus de 85 ans qui, pratiquement toujours, est soit symptoma-

tique soit porteur d'une tumeur le plus souvent évidente au TR. Le dosage du PSA, l'IRM et la biopsie sont alors indiqués pour guider le traitement.

Mais nous ne sommes pas, dans cette hypothèse, dans l'éventualité d'un diagnostic précoce, sujet de la présentation, diagnostic qui par définition cherche à découvrir une tumeur localisée et donc asymptomatique, compte tenu du siège souvent périphérique du cancer prostatique. Comme rappelé plus haut l'évolution du cancer prostatique est souvent lente sur plusieurs années et le risque de découvrir une lésion non agressive est maximum avec l'âge (comme l'ont montré les autopsies de sujets d'âge avancé, décédés d'autres causes)

Si un homme de 85 ans consulte pour la première fois pour savoir s'il a un cancer prostatique, il faut vérifier quels sont ses symptômes éventuels, l'interroger sur l'existence de cancer de prostate mais aussi du sein dans la fratrie, noter si il est d'origine afro-antillaise, et surtout lui pratiquer un TR. Si cet homme est asymptomatique, sans facteurs de risque, avec une prostate non suspecte, le PSA n'est pas indispensable (d'autant qu'à cet âge il y a d'autres causes d'augmentation du PSA) et la probabilité qu'il ait un cancer agressif est infime. Si il y a des facteurs de risque ou un nodule palpé on peut se demander si une IRM ne sera plus contributive que le PSA ? En permettant ainsi des biopsies ciblées et en évitant des biopsies en sextant dont le risque de surdiagnostic est plus élevé et plus néfaste à cet âge.

Une question plus fréquente à cet âge est : quand faut-il arrêter de doser le PSA, lorsque les patients ont été surveillés depuis plusieurs années ? Pour les mêmes raisons que précédemment si la vélocité du PSA (variation du taux dans le temps) est normale et si les TR sont toujours rassurants on cesse en général la prescription de PSA à partir de 80 ans mais on continue la surveillance clinique.

Enfin il est évident que l'évolution de l'espérance de vie amène à des adaptations des recommandations, c'est ainsi que l'Association Française d'Urologie a reculé l'âge limite de dépistage individuel ou diagnostic précoce de 70 à 75 ans (ou une espérance de vie de 10 ans).

M. Yvan TOUITOU

Le PSA n'est pas / ne peut pas être proposé en dosage de masse. On parle alors de « choix individuel ». Quelle est la signification de ce « choix » quand on sait que seules des personnes du monde de la santé, au courant, peuvent faire ce « choix individuel » ?

Le fait de faire reposer le dépistage individuel sur le choix du patient est en effet un véritable sujet, qui explique peut-être d'ailleurs les difficultés des différentes tutelles à diffuser un message clair à la population. Les possibilités d'information générale d'un homme qui se pose cette question sont diverses (entourage atteint de cette affection, médias, internet) mais plus souvent orientées que véritablement objectives. Le SNIRAM a montré que 9 fois sur 10, le dosage était effectué à l'occasion d'un bilan systématique biologique demandé par le médecin traitant. C'est probablement lors du résultat de ce bilan que la discussion va s'établir entre le patient et son médecin, complété par celle avec l'urologue si besoin. Mais cette discussion ne porte sur la prescription du PSA qu'en cas de résultat normal pour décider du délai et/ou de l'intérêt ou non du prochain dosage ; par contre en cas de résultat anormal la discussion portera sur la suite de la stratégie médicale.