

Importance de la surveillance active en Suisse

Christophe E. Iselin, Franz Recker, George Thalmann, Kurt Lehmann, Tullio Sulser, Peter Spörri, Patrice Jichlinski, Guido Tenti, Ronald Bräutigam, Agostino Mattei, Thomas Sautter, Hans-Peter Schmid

Introduction

Bien que le cancer de la prostate soit la tumeur solide la plus fréquemment recensée chez l'homme, il n'est pas la néoplasie la plus meurtrière, du fait de sa relative indolence [1]. Sa biologie est cependant variable, et s'il est évident que certains cancers de la prostate peuvent être très agressifs, une proportion significative d'entre eux ne menace pas l'espérance de vie, et ne requiert donc pas nécessairement un traitement curatif. Ainsi, une proportion significative d'hommes meurent avec mais pas à cause de leur cancer de la prostate. De ce fait et depuis déjà plusieurs années, certaines tumeurs prostatiques déjà relativement avancées localement, ont été simplement surveillées cliniquement («watchful waiting»), du fait du peu d'impact sur la santé générale et la qualité de vie.

Cette attitude a été relativement facile à défendre jusqu'à la fin des années 80, car à cette époque, plus de la moitié des cancers étaient diagnostiqués à un stade local avancé, moins susceptibles d'être guéris. Mais depuis 2 décennies, l'avènement de l'emploi du PSA d'une part, la moindre invasivité et la plus grande efficacité des traitements à but curatifs ainsi que l'augmentation de l'espérance de vie de la population masculine d'autre part ont notoirement remis en question cette prise en charge peu agressive. De plus en plus de tumeurs prostatiques étaient découvertes à un stade localisé accessible à un traitement curatif. Il s'est donc avéré déterminant d'identifier les cancers indolents qui ne le nécessitent pas, mais sont susceptibles de bénéficier simplement d'un suivi attentif, car l'urologue se trouve désormais quotidiennement confronté au dilemme du «to treat or not to treat».

Ceci a abouti à la transformation de la surveillance simple en un nouveau concept de prise en charge pour les tumeurs susceptibles d'être guéries: la surveillance active était née. Selon des protocoles stricts, il a été démontré dans plusieurs cohortes de patients porteurs de tumeurs biologiquement peu agressives que sur une période de 10 ans, on pouvait éviter à deux tiers d'entre eux l'astreinte d'un traitement curatif [2, 3]. Cette nécessité d'identifier les tumeurs localisées ne nécessitant pas de prise en charge thérapeutique a été



nettement renforcée par l'apparition de la notion de sur-traitement [4] constatée dans les 2 grandes études de dépistage de masse PLCO [5] et de l'ERSPC [6].

Consciente de l'attitude nuancée avec laquelle l'indication à un traitement à but curatif doit être posée, la *Société suisse d'urologie* a d'une part stimulé cette option de prise en charge, et a récemment fait un état des lieux de la pratique de la surveillance active du cancer localisé de la prostate dans les institutions hospitalières publiques de notre pays. Onze services d'urologie ont communiqué certaines données essentielles de leur programme de surveillance prospectif, concernant un total de plus de 1000 patients, suivis depuis plusieurs années.

Le but de cet article est de rendre compte de la pratique de la surveillance active du cancer localisé de la prostate par la communauté urologique suisse hospitalière.

Initiation de la surveillance active

Elle a débuté dans les services universitaires de la communauté urologique occidentale de façon très informelle il y a environ un quart de siècle, avec des critères

de sélection variés. Du groupe de patients pour lesquels seule une surveillance «simple» (c.-à-d. une prise en charge allant de l'attitude conservatrice à palliative) avait été décidée [7], s'est progressivement détaché un sous-groupe pour lequel une attitude curative restait envisageable en raison d'une espérance de vie de 10 ans ou plus, et dont la maladie se définissait par sa faible agressivité biologique d'une part, et son caractère localisé d'autre part. Ces caractéristiques ont abouti à l'identification d'un sous-groupe de patients pour lesquels une attente «armée» devenait envisageable. Des critères d'inclusion à ce sous-groupe ont été progressivement précisés notamment par rapport à certaines classifications émergentes [8], ainsi que grâce

Courant 2010, la Société suisse d'urologie s'est donné comme but de stimuler la surveillance active du cancer localisé de la prostate.

aux protocoles prospectifs des pionniers [9, 10]. Ces derniers ont jeté les bases de critères d'inclusion de plus en plus robustes, qui ont permis la mise en place de protocoles institutionnels approuvés par les comités d'éthiques locaux. Un exemple de critères est donné dans le tableau 1. Hormis les critères d'inclusions (tab. 1a) sont également définis ceux des paramètres de suivi, ainsi que ceux aboutissant au diagnostic de progression significative, faisant poser l'indication à un traitement à but curatif (tab. 1b).

Courant 2010, la Société suisse d'urologie s'est donné comme but de stimuler et coordonner la surveillance active du cancer localisé de la prostate. Ceci s'est matérialisé par la création d'un registre prospectif et rétrospectif permettant d'inclure les patients justifiables d'une telle prise en charge selon des critères établis. Le versant rétrospectif du registre a visé principalement à ce jour de recenser les patients inclus au cours de la dernière décennie selon des critères épidémiologiques cardinaux que sont l'âge, le PSA sérique, le stade clinique, le score de Gleason à la biopsie d'inclusion et le

nombre de cylindres bioptiques positifs. Les critères d'inclusion ont varié d'un centre à l'autre de façon restreinte, selon les tolérances exprimées dans les tableaux 1a et b.

Surveillance active répertoriée dans les services d'urologie des hôpitaux publics suisses

Onze services ont accepté de transmettre les éléments essentiels de leur cohorte de patients sous surveillance active, dont 7 services non universitaires, et 2 en Romandie. Un total de 1049 patients a été recensé, pris en charge dans les différents services au cours de la dernière décade. A ce jour, 785 d'entre eux ont été inclus dans une base de donnée. Après avoir éliminé les patients hors critères en terme d'âge (>75 ans), de score de Gleason (≥ 7 [4+3]), et de PSA (>15 ng/ml), les données de base de 436 à 659 hommes ont pu être colligées. Celles-ci sont exprimées en moyenne \pm déviation standard, et les répartitions le sont en histogrammes.

L'âge moyen est de $64,3 \pm 7$ ans ($n = 566$), la majorité (52%) ayant entre 62 et 70 ans. Le taux moyen de PSA sanguin est de $6 \pm 3,5$ ng/ml ($n = 659$), la majorité (56%) se trouvant entre 3 et 7 ng/ml. A noter que 7% des patients ont été inclus avec une valeur de PSA plus élevée (≤ 15 ng/ml) que la limite supérieure fixée (≤ 10 ng/ml; tab. 1a), car leurs autres paramètres permettaient de les classer dans les tumeurs à bas risque. Comme prévu, la grande majorité des patients (81%) ont un score de Gleason de 6, ceci étant également la valeur de la moyenne ($6 \pm 0,6$; $n = 572$). A noter que 11% des patients ont été inclus avec un score de Gleason plus élevé ($\leq [3+4]$) que la limite supérieure fixée (≤ 6 ; tab. 1a), car leurs autres paramètres permettaient de les classer dans les tumeurs à bas risque. Le nombre de moyens de cylindres bioptiques contenant de la tumeur est de $2,1 \pm 2,2$ ($n = 436$), plus du $\frac{3}{4}$ des patients ayant entre 1 et 2 cylindres positifs pour du cancer.

Tableau 1a: Protocole de surveillance active: critères d'inclusion primaires.

Critères primaires
Consentement éclairé
Espérance de vie ≥ 10 ans
Age ≤ 75 ans
Stade clinique $\leq cT2a$
PSA ≤ 10 ng/ml*
Score de Gleason = 6**

* ≤ 15 ng/ml si autres critères tous vérifiés

** ≤ 7 (3+4) si autres critères tous vérifiés

Tableau 1b: Protocole de surveillance active: critères de suivi et d'indication à un traitement curatif.

Schéma de suivi
Biopsie de confirmation dans les 12 mois de l'inclusion
PSA et toucher rectal/6 mois
Biopsies ultérieures: 3-4 ans, et/ou selon évolution du PSA et du toucher rectal
Critères \rightarrow traitement curatif (espérance de vie ≥ 10 ans)
Temps de doublement du PSA < 3 ans
Progression du score de Gleason à la biopsie ≥ 7 (3+4)
Progression clinique cT2b-cT3
Désir du patient

Correspondance:
 Prof. Christophe E. Iselin
 Médecin-chef,
 Service d'Urologie
 Médecin responsable, Centre
 du Cancer de la Prostate
 Hôpitaux Univ. de Genève
 Rue Gabrielle Perret-Gentil
 CH-1211 Genève 14
 christophe.iselin[at]
 hcuge.ch

Tableau 2: Avantages et inconvénients de la surveillance active.

Avantages de la surveillance active
Prise en charge mini-invasive
Patients moins exposés aux risques des effets secondaires des traitements curatifs
Diminution notable du nombre de patients sur-traités
Inconvénients de la surveillance active
Fréquence des contrôles
Complications infectieuses postbiopsies
Critères de sélection pas encore totalement fiables
Tumeur restant en place → fardeau psychique pour certains

Quel futur pour la surveillance active?

Intégrant la biologie tumorale et le contexte du patient, cette attitude nuancée a ouvert la porte à une prise en charge urologique moins invasive et plus personnalisée. Les résultats de l'évolution de la cohorte de patients définie ci-dessus n'ont pas encore été synthétisés. On peut d'ores et déjà projeter qu'ils s'aligneront probablement sur les axes de ceux des pionniers [2, 3], à savoir qu'à 10 ans de suivi plus de 60% de ces patients n'auront pas eu à subir de traitement curatif, et que moins de 2% d'entre eux seront décédés du cancer. Le grand défi de la surveillance active réside en l'amélioration des critères de sélection, afin de réduire encore majoritairement la proportion du tiers de patients dont la tumeur pro-

gresse en cours de suivi, et nécessite finalement un traitement curatif, sous forme de prostatectomie radicale, de traitement focal (*high intensity focused ultrasound*, HIFU) ou de radiothérapie. C'est pour cette raison que ce type de prise en charge du cancer localisé de la prostate est redevable d'une inclusion dans un protocole rigoureux, dont il faudra bien sûr savoir sortir, au gré de l'évolution du millésime biologique et de la survenue de certaines comorbidités. Quant à l'IRM multi-paramétrique de la prostate, elle jouera un rôle de premier plan dans cette surveillance au long cours, car elle permettra probablement, selon sa qualité, de diminuer la fréquence des biopsies prostatiques de contrôle, clé de voûte d'un suivi bien fait. Néanmoins, l'IRM ne fait pas encore partie stricto sensu des critères d'inclusion formels, du fait de sa disponibilité et de sa qualité très variables. Le taux de PSA sérique reste pour sa part un paramètre cardinal de suivi, qu'il est impératif de ne pas modifier artificiellement par la prescription d'agents inhibiteurs de la 5-alpha réductase, type finastéride ou dutastéride.

Les désavantages de la surveillance active (tab. 2) incluent toutefois la lourdeur du suivi. Du fait de la fréquence et de la régularité des contrôles, être inclus dans un protocole de surveillance active représente effectivement une certaine astreinte, ce qui explique qu'à 10 ans, une proportion significative de patients en sortent. Quant au non-règlement à brève échéance du cancer, il peut être mal vécu chez une proportion significative de patients, en terme d'incertitude et d'anxiété [11]. Selon leur importance, ces dernières peuvent nécessiter une prise en charge à prédominance psychologique, susceptible d'être optimalement coordonnée et dispensée dans un centre multidisciplinaire du cancer de la prostate, à même également d'assurer le suivi protocolaire d'ensemble [12, 13]. A l'inverse, pour certains patients qui tiennent de façon primordiale à préserver la qualité de vie dont ils jouissent peu avant le diagnostic, la surveillance active est une opportunité bienvenue de liberté thérapeutique responsabilisante.

Photo de couverture

© Myrabella | Wikimedia Commons

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

L'essentiel pour la pratique

Le cancer de la prostate est la tumeur masculine la plus fréquemment diagnostiquée; elle n'est cependant pas en tête des décès par néoplasie, car son comportement est souvent peu agressif. Ainsi, une proportion significative d'hommes meurent avec mais pas à cause de leur cancer de la prostate.

Consciente de ceci depuis fort longtemps, la communauté urologique est habituée à ne pas obligatoirement poser l'indication à un traitement curatif pour toute tumeur localisée. Cependant depuis environ 20 ans, l'emploi de plus en plus fréquent du PSA a permis de diagnostiquer beaucoup plus souvent la néoplasie prostatique au stade localisé.

Ces 10 dernières années, les différents collectifs de patients surveillés ont permis de progresser dans la précision de la sous-population de cancers prostatiques les plus susceptibles de bénéficier de cette attitude conservatrice, en s'attachant au maximum à ne pas prendre de risque significatif par rapport à la survie spécifique au cancer.

Literatur / Références

1. Abouassaly R, Thompson IM, Platz, EA & Klein EA. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. Chapter 95, pp 2704-2725, in Campbell-Walsh Urology 10th edition 2012, Elsevier Saunders.
2. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S & al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (3): 272-277.
3. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A & al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol.* 2013; 63(4): 597-603.
4. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL & al. *J Urol* 2013;190(2):419-26. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline.
5. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buis SS, Chia D, Church TR & al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012 ; 104 (2): 125-132.
6. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V & al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014; 384 (9959): 2027-35.
7. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergström R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA* 1997 ; 12;277(6):467-71.
8. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 ; 280: 969–974.
9. Klotz LH, Choo R, Morton G, Danjoux C. Expectant management with selective delayed intervention for favorable-risk prostate cancer. *Can J Urol* 2002 ; Suppl 1 : 2-7.
10. Schmid HP, Adolfsson J, Aus G. Active monitoring (deferred treatment or watchful waiting) in the treatment of prostate cancer. A review. *Eur Urol.* 2001; 40(5): 488-94.
11. Kazer MW, Psutka SP, Latini DM, Bailey Jr DE. Psychosocial aspects of active surveillance. *Curr Opin Urol* 2013 ; 23: 273–277.
12. Wirth GJ, Zilli T, Roth A, Amram ML, Biton C, Iselin. Création du Centre du cancer de la prostate des HUG. *Rev Med Suisse* 2014 ; 10 : 2302-05.
13. Lien Internet : https://www.youtube.com/watch?v=EvZwcGnnLFY&list=P_L9CZabk3nD4HdWQ-kiyx2co7xOZHEmdbM&index=19.