



Pr Kamel Benakila *

LA SURVEILLANCE ACTIVE DANS L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE, EN ALGÉRIE

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent dans les populations occidentales et constitue un vrai problème de santé publique ces dernières années. Il constitue la troisième cause de mortalité, après les causes cardiovasculaires et le cancer bronchique.

Cette augmentation de l'incidence est due au vieillissement de la population et à l'utilisation de moyens de dépistage et de diagnostic ; à savoir, le dosage du PSA et de la biopsie prostatique.



Epidémiologie du CaP dans le monde

En Algérie, le cancer de la prostate est le premier cancer urologique et le troisième cancer chez l'homme, après le cancer du poumon, colorectal, [1] avec une incidence de 13.9 h pour 100 000 habitants, selon le registre de cancer d'Alger, de 2011.

Le cancer de la prostate a bénéficié, ces dernières années, de plusieurs évolutions, tant sur le plan diagnostique par le développement de l'IRM (IRM multiparamétrique) et thérapeutique, ou on peut proposer, dans le cancer de la prostate localisé, la surveillance active, la prostatectomie totale, la radiothérapie avec modulation d'intensité (RMI), les traitements focaux (les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), la cryothérapie et récemment, la photothérapie

dynamique) et dans les cancers localement avancés la radio-hormonothérapie et l'utilisation de nouvelles molécules d'hormonothérapie et de chimiothérapie dans les cancers résistants à la castration et dans les cancers métastatiques.

Le cancer de la prostate était diagnostiqué, dans notre pays, le plus souvent à un stade métastatique, ou localement avancé et la thérapeutique n'était que palliative.

Grâce au dépistage individuel de ce cancer, proposé par l'urologue, ou le médecin généraliste, pour chaque homme âgé de 50 ans consultant pour une symptomatologie urinaire, on assiste, ces dernières années, à un glissement des stades du métastatique vers le localement avancé et le localisé ; ce qui fait que plus en plus de patients répondent aux critères du traitement radical (prostatectomie et radiothérapie...).

Il n'y a pas qu'un seul cancer de la prostate, mais plusieurs cancers de la prostate différents, dans leur évolution et leur mode d'expression et les décès causés par le cancer de la prostate non traités sont variables et dépendent de la différenciation des cellules tumorales.

Dans le cancer de la prostate, le traitement se base sur les recommandations internationales et selon les groupes à risque de D'Amico, divisé en faible risque, en risque intermédiaire et à haut risque. [2]

Définition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c	any PSA any GS cT3-4 or cT4+ Any ISUP grade
Localised			Locally advanced

Les circonstances de la découverte du cancer de la prostate de faible risque [3] : il existe 2 situations.

Le 1er cas de figure est dans le cadre du dépistage du cancer : ce dépistage se définit comme une identification, ou détection d'un cancer à un stade précoce, chez un patient asymptomatique.

Les bénéfices du dépistage : permet de faire un diagnostic à un stade localisé, accessible à un traitement curateur (permet une réduction de la mortalité de 20%).

La population à dépister, selon les Recommandations des sociétés savantes : [4] Hommes de 50 à 75 ans dont l'espérance de vie de plus 10 ans, s'il existe un contexte familial (cancer de la prostate héréditaire), l'âge du dépistage est plus précoce et il se fera dès l'âge de 45 ans.

Les instruments du dépistage sont l'examen clinique par le toucher rectal (TR) et le dosage du PSA.

Le dépistage du cancer de la prostate peut être une source de stress chez les patients, car il peut nous conduire vers la découverte des cancers de faibles risques entraînant, ainsi, une augmentation du taux cancer de la prostate latent, ou indolent ; d'où, l'intérêt d'informer les patients sur le risque que peut engendrer ce dépistage.[5]

Les points clés de la stratégie de la détection précoce du CaP.

Procédure s'adressant exclusivement aux hommes en bon état fonctionnel et à la probabilité de survie prolongée.
 Procédure précédée d'une information non ambiguë indispensable.
 Procédure reposant sur la recherche de facteurs de risque (familiaux et ethniques), le toucher rectal et le dosage du PSA.
 Procédure initiée à 50 ans en absence de facteur de risque, à 45 ans en cas de facteur de risque familial ou ethnique.
 Procédure interrompue à 75 ans généralement.
 Procédure à répéter probablement tous les deux ans en cas de facteur de risque, mais intervalle optionnel encore non établi (pas de nécessité de répéter la procédure annuellement sauf exception).
 Procédure nécessitant une évaluation.

2ème cas de figure : patient qui consulte pour une élévation du taux de PSA supérieure à 4ng /ml et ou une anomalie de la prostate au toucher rectal, après les biopsies prostatiques et confirmation du diagnostic par l'étude anatomopathologique. Le patient est informé du diagnostic, un bilan d'extension est réalisé, des modalités thérapeutiques sont proposées, dans cette situation de cancer de la prostate à faible risque.

Ces situations sont de plus en plus retrouvées, dans notre pratique quotidienne. Que doit-on proposer à nos patients ?

Les recommandations thérapeutiques, dans les CaP à faible risque

Le cancer de la prostate à faible risque a bénéficié d'une panoplie de moyens thérapeutiques permettant une prise en charge adéquate du patient. Ces thérapeutiques sont la prostatectomie totale (à ciel ouvert, coeliochirurgie, robot assistée), radiothérapie avec modulation d'intensité (RMI) et les traitements focaux (les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), la cryothérapie et récemment, la photothérapie dynamique. Parmi ces traitements, la surveillance active a une indication de première intention, dans ces cas.

La surveillance active est une option thérapeutique curative, dans un cancer de la prostate à faible risque de progression et cliniquement localisé, chez un patient demandeur. Ce dernier est soumis à une surveillance régulière qui doit être clinique, biologique et histologique (biopsie prostatique), selon un schéma bien établi par des sociétés savantes. [REF] En cas

de progression tumorale, ou le désir du patient d'arrêter la SA, un traitement actif (prostatectomie, radiothérapie, curiethérapie...) est proposé [REF].

La surveillance active permet, à cette catégorie de patients, d'éviter les effets délétères du traitement radical sur la continence et l'érection.

Recommandations		LE	GR
Low-risk PCa			
Active surveillance	Offer active surveillance (AS) to patients with the lowest risk of cancer progression: > 10 years life expectancy, <T1/2, prostate-specific antigen (PSA) < 10 ng/mL, biopsy Gleason score < 6, < 2 positive biopsies, minimal biopsy core involvement (< 50% cancer per biopsy).		A
	Base follow up on digital rectal examination (DRE), PSA and repeated biopsies.		A
	Counsel patients about the possibility of needing further treatment in the future.		A

Surveillance active /Abstention, surveillance

La surveillance active est différente de l'abstention / surveillance « watchful - waiting » qui consiste à la surveillance du cancer de la prostate de faible risque D'Amico, avec une hormonothérapie différée, en cas de progression chez un patient dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans. [15]

	Active surveillance	Watchful waiting
Treatment intent	Curative	Palliative
Follow-up	Predefined schedule	Patient-specific
Assessment/markers used	DRE, PSA, re-biopsy, mpMRI	Not predefined
Life expectancy	> 10 years	< 10 years
Aim	Minimize treatment-related toxicity without compromising survival	Minimize treatment-related toxicity
Comments	Low-risk patients	Can apply to patients with all stages

DRE = digital rectal examination; PSA = prostate-specific antigen; mpMRI = multiparametric magnetic resonance imaging.

Critères d'inclusion du protocole de surveillance active

Les critères de sélection des patients éligibles à la surveillance active varient d'une étude à l'autre. Ils sont basés sur l'examen clinique, le PSA total, le score de Gleason et la charge tumorale sur les biopsies (nombre de biopsies positives, pourcentage d'envahissement par carotte). La densité du PSA est également utilisée, notamment dans l'étude PRIAS européenne. [13]

Critères d'inclusion des différents protocoles de surveillance active.

	Gleason	Taux de PSA (ng/mL)	Densité de PSA (ng/mL par mL)	Stade clinique	Biopsies positives	Pourcentage d'envahissement par biopsie
Université de Toronto [4]	≤ 3+4	≤ 15	-	-	-	-
Royal Marsden [7]	≤ 3+4	≤ 20	-	T1/T2	-	-
John Hopkins [8]	≤ 6	-	≤ 0,15	T1	≤ 2	≤ 50%
UCSF [9]	≤ 6	≤ 10	-	T1/T2a	≤ 1/3 des biopsies	≤ 50%
MSKCC [10]	≤ 7	-	-	T1/T2	-	-
PRIAS [11]	≤ 6	≤ 10	≤ 0,2	T1/T2	≤ 2	-
SurACaP	≤ 6	≤ 10	-	T1/T2a	≤ 2	≤ 3mm

UCSF: University of California San Francisco; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PRIAS: Prospective Randomized International Active Surveillance; SurACaP: surveillance active du cancer de prostate.

Les recommandations pour surveillance active [14]

Recommandations - active surveillance	LE	GR
Discuss surgery and radiotherapy as treatment options with patients suitable for such treatments.	1a	A
Offer active surveillance to patients with the lowest risk of cancer progression: > ten years life expectancy, <T1/2, PSA < 10 ng/mL, biopsy Gleason score < 6, < 2 positive biopsies, minimal biopsy core involvement (< 50% cancer per biopsy).	2a	A
Counsel patients about the possibility of needing further treatment in the future.	2a	A
Perform multiparametric magnetic resonance imaging before a confirmatory biopsy.	2b	B
During confirmatory biopsy include systematic and targeted biopsies.	2a	B
Base follow up on digital rectal examination, prostate-specific antigen (PSA) and repeated biopsies.	2a	A



Le suivi dans la surveillance active du cancer de la prostate

La hantise, dans la surveillance active, est l'erreur de classification initiale du cancer de la prostate et le risque de progression de ce cancer ultérieurement (CaP agressif). Pour cela, une démarche :

- Sur le plan clinique, faire un toucher rectal tous **6 à 12 mois** ;
- Sur le plan biologique, faire un PSA tous les **3 à 6 mois** ;
- La biopsie de confirmation : **3 - 18 mois** ;
- Calcul du temps du doublement du PSA (**> 3 ans**).

Dans l'étude française multicentrique **SURACAP [12]** :

- PSA/TR était effectué tous les 6 mois ;
 - Biopsie de confirmation à 3 mois, puis 1 an et tous 2 ans ;
 - IRM: sous-estimation de l'agressivité (25 % des patients).
- [14]** La place de l'IRM, dans le suivi de ces patients, reste à définir dans le cadre d'études dédiées.

Les critères de l'arrêt de la surveillance active

L'aggravation d'un des critères de surveillance doit faire envisager un traitement actif. Le critère consensuel de progression est l'apparition d'un grade 4, selon Gleason.

Au sein de patients sous SA, 25 à 35% présenteront un cancer significatif à 10 ans.

Un traitement actif est proposé aux patients, dès que les critères d'inclusion initiaux ne sont plus respectés, à l'occasion d'une modification :

- Clinique : TR,
- Biologique : PSA > 10 ng / ml,
- Biopsie prostatique : Anapath : présence du grade 4.

Le désir du malade de quitter la SA, pour traitement actif (Prostatectomie, Radiothérapie...)

Les critères de l'arrêt de la surveillance active

Étude	Critères de traitement
Johns Hopkins [5]	Score de Gleason ≥ 7 , ≥ 3 biopsies positives, > 50% de cancer sur une carotte biopsique
Toronto[6]	PSA DT < 3 ans, score de Gleason ≥ 7
UCSF [7]	Cinétique du PSA, score de Gleason ≥ 7 , augmentation des paramètres biopsiques
Miami [8]	Augmentation du volume tumoral (mesuré à partir des biopsies), présence de grade 4, ≥ 3 biopsies positives
Royal Marsden [9]	Progression du PSA > 1ng/ml/an, score de Gleason ≥ 7 , > 50% de biopsies positives
PRIAS [11]	TD PSA < 3 ans, Gleason ≥ 7 , ≥ 3 biopsies positives
SURACAP [12]	> T2a, PSA > 10, TD PSA < 3 ans, score de Gleason ≥ 7 , ≥ 3 biopsies positives, > 3 mm de cancer sur une carotte



Conclusion

- La surveillance active est une option thérapeutique très intéressante dans le cancer de la prostate (CaP) indolent

(faible risque de progression), surtout avec le dépistage, qui se fait actuellement dans notre pays et le risque de découvrir de plus en plus de cancers de la prostate de faible risque.

- Prévenir l'anxiété du patient engendrée par L'annonce d'un diagnostic du cancer et l'absence de traitement « invasif ».
- Chaque urologue doit discuter la surveillance active avec tout patient répondant aux critères.
- Il faut rassurer le patient et bien l'éclairer sur cette option thérapeutique curative, validée par toutes les sociétés savantes, différente de l'abstention thérapeutique (Watchful/waiting), qui est indiquée chez les patients avec une espérance de vie de moins de 10 ans et porteurs d'un cancer de la prostate de faible risque D'Ameco.
- La décision d'opter pour la surveillance active doit être partagée entre le médecin et le patient, voire avec la famille, dans certains cas, tout en expliquant la démarche à suivre selon les recommandations (TR, PSA, biopsies prostatiques...).
- Cette option thérapeutique nécessite des référents en urologie, anatomopathologie et en radiologie, l'IRM surtout ■

* **Pr Kamel Benakila**

Service d'Urologie - Hôpital Mohamed Lamine Debaghine, Centre Hospitalo-Universitaire de Bab El Oued - Alger.

Références

[1] Hammouda et Col. Registre des tumeurs d'Alger 2011. INSP.
 [2] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Blank K, Broderich GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998 ; 280 : 969 - 74.
 [3] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1 : screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol 2014; 65(1):124-37.
 [4] Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, De Santis M, Henry A, M, Joniau S, Lam T, B, Mason M, D, Van der Poel H, G, Vander Lwast T, H, Rouvière O, Wiegel T, Arfi N, van den Bergh R, C, N, van den Broeck T, Cumberbatch M, Fossati N, Gross T, Lardas M, Liew M, Moldovan P, Schoots I, G, Willemsse P, M. Guidelines for screening and early detection. Guidelines on Prostate cancer European Association of Urology 2017.
 [5] F. Rozet, C. Hennequin, J. Beauval, P. Bouzebec, L. Cormier, G. Fromont-Hankard, P. Mongiat-Artus, G. Plossard, R. Mathieu, L. Brureau, A. Ouzzane, D. Azria, I. Brenot-Rossi, G. Cancel-Tassin, O. Cussenot, X. Rebillard, T. Lebreton : Recommandation française du Comité de cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate - actualisation 2018 - 2020 : cancer de la prostate.
 [5] Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. J Clin Oncol 2011; 29: 2185-90.
 [6] Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 126-31.
 [7] Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauff F, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. Cancer 2008; 112: 2664-70.
 [8] Soloway MS, Soloway CT, Eldefraway A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. Eur Urol 2010; 58:831-5.
 [9] Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisrah R, Horwich A, et al. Medium-term Outcomes of Active Surveillance for Localised Prostate Cancer. Eur Urol 2013, Feb 18. Doi:pii: S0302-2838 (13) 00132-2.
 [10] Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. J Urol 2013; 189: S19-25.
 [11] Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. Eur Urol 2013; 63: 597-603.
 [12] Mottet N. Place de la surveillance active dans le cancer de prostate: présentation du protocole français. Prog Urol FMC 2008; 18: F12-6.
 [13] C. Dariane et col : la surveillance active du cancer de prostate : Prog Urol (2015) 25,884 - 887.
 [14] European Association of Urology Guidelines 2017 edition.
 [15] Salamon L, Bastide C, Beuzebec P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al [CCAFU recommandations 2013 : prostate cancer]. Prog Urol 2013 ; 23 (Suppl.2) : S69 - 101.