

3^{es} JFMN

Journées
Francophones de
Médecine Nucléaire

ACTUALITÉS DE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE: POINT DE VUE DE L'UROLOGUE

Pr Jérôme RIGAUD
Urologue



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES

Liens d'intérêts

- **Essais Cliniques Investigateur Coordonateur**
 - Ligue Contre le Cancer, Innate Pharma, GETUG
- **Essais Cliniques Co-investigateur**
 - IPSEN, Pfizer, Baxter, Lilly, Astellas, Takeda, Applied, Grunenthal, Applied, Roche, Bayer
- **Conférences en qualité d'intervenant**
 - IPSEN, Takeda, Janssen, Novartis, GSK, AstraZeneca, Astellas, Intuitive Surgical, Pierre Fabre, Ferring, CNAM
- **Conférences en qualité d'auditeur**
 - Pierre Fabre, IPSEN, Takeda, Ferring, Janssen, Sanofi, Astellas, Grunenthal, Intuitive Surgical
- **Activité de conseil**
 - Intuitive Surgical, Grunenthal, INcA

QCM 1

A PROPOS DU CANCER DE LA PROSTATE

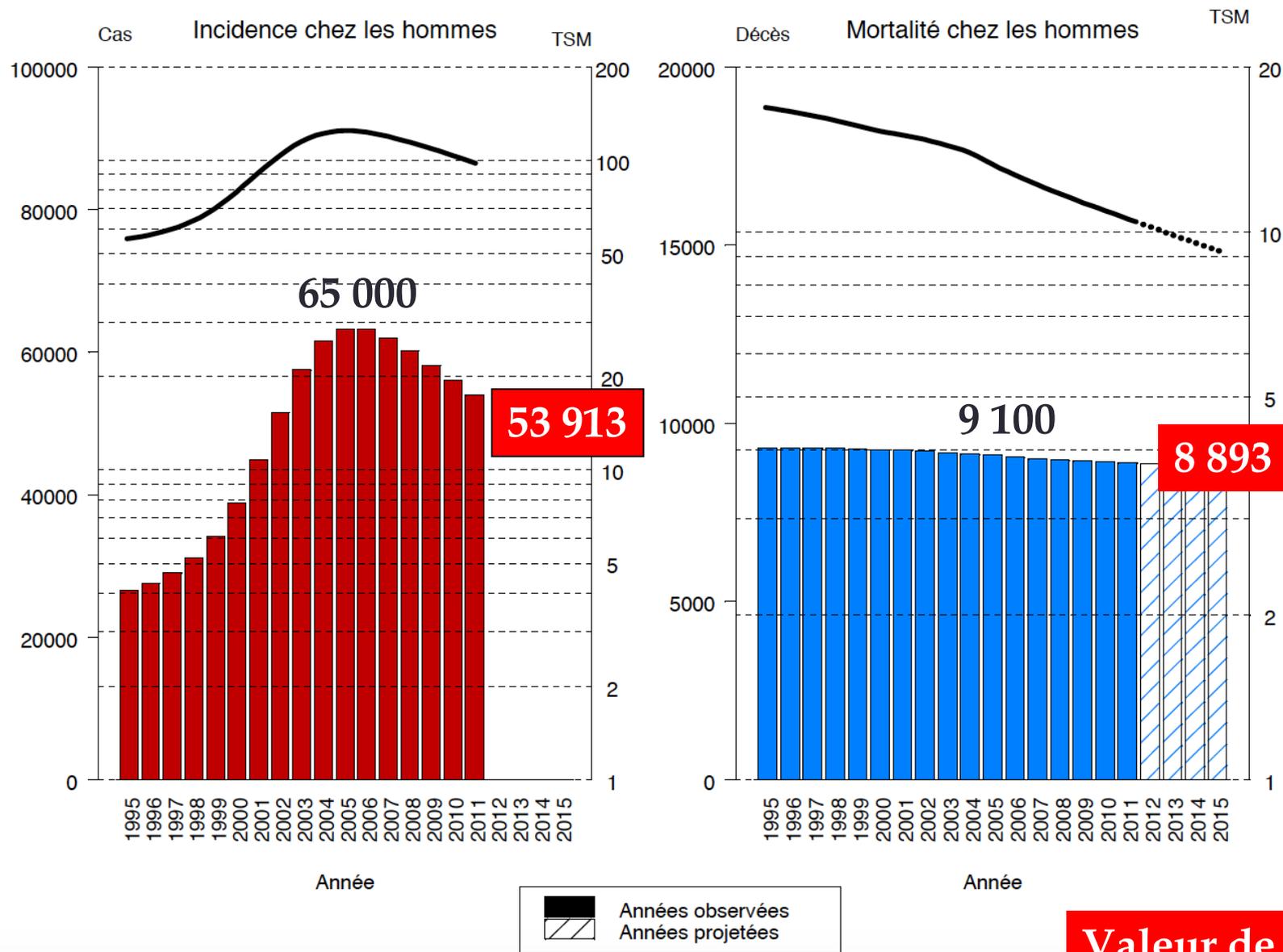
- A. L'incidence du cancer de la prostate est en baisse
- B. Le dépistage est autorisé par l'HAS
- C. Le dépistage repose uniquement sur le dosage du PSA
- D. L'IRM de prostate n'a pas de place avant la biopsie
- E. La surveillance active est une option de traitement

A PROPOS DU CANCER DE LA PROSTATE

- A. L'incidence du cancer de la prostate est en baisse
- B. Le dépistage est autorisé par l'HAS
- C. Le dépistage repose uniquement sur le dosage du PSA
- D. L'IRM de prostate n'a pas de place avant la biopsie
- E. La surveillance active est une option de traitement

Bonnes Réponses

Données InVS 2015



Valeur de 2011

Baisse de l'Incidence

- Après plusieurs années de dépistage une partie des cancers prévalents sont diagnostiqués,
- La reconnaissance d'un risque de sur-diagnostic et de sur-traitement incite à la prudence les cliniciens et la population.

Baisse de la Mortalité

- +22% de survie à 5 ans entre 1989 et 2010
- L'amélioration de la survie du cancer de la prostate résulte d'une conjonction de différents facteurs:
 - Les pratiques diagnostiques
 - Les progrès thérapeutiques
 - Une prise en charge plus efficace car plus précoce

Faut-il dépister les cancers ?

- 2 études publiées dans NEJM en Mars 2009

Etude Européenne ERSPC

Dépistage de masse / pas de dépistage

Gain sur la mortalité ++

Etude Américaine PLCO

Dépistage de masse / dépistage opportuniste

Pas de différence

Rapports de l'HAS

- **Absence d'intérêt** démontré actuel, à l'échelle populationnelle, de la mise en œuvre d'un dépistage systématique organisé dans la population générale (**Juin 2010**)
- De même pour une population d'hommes considérés comme à **haut risque**, du fait notamment, dans la balance bénéfice/risque, du risque de sur-diagnostic et de sur-traitement (**Février 2012**)

Controverses du Dépistage

Sur-Diagnostic ?

Sur-Traitement ?

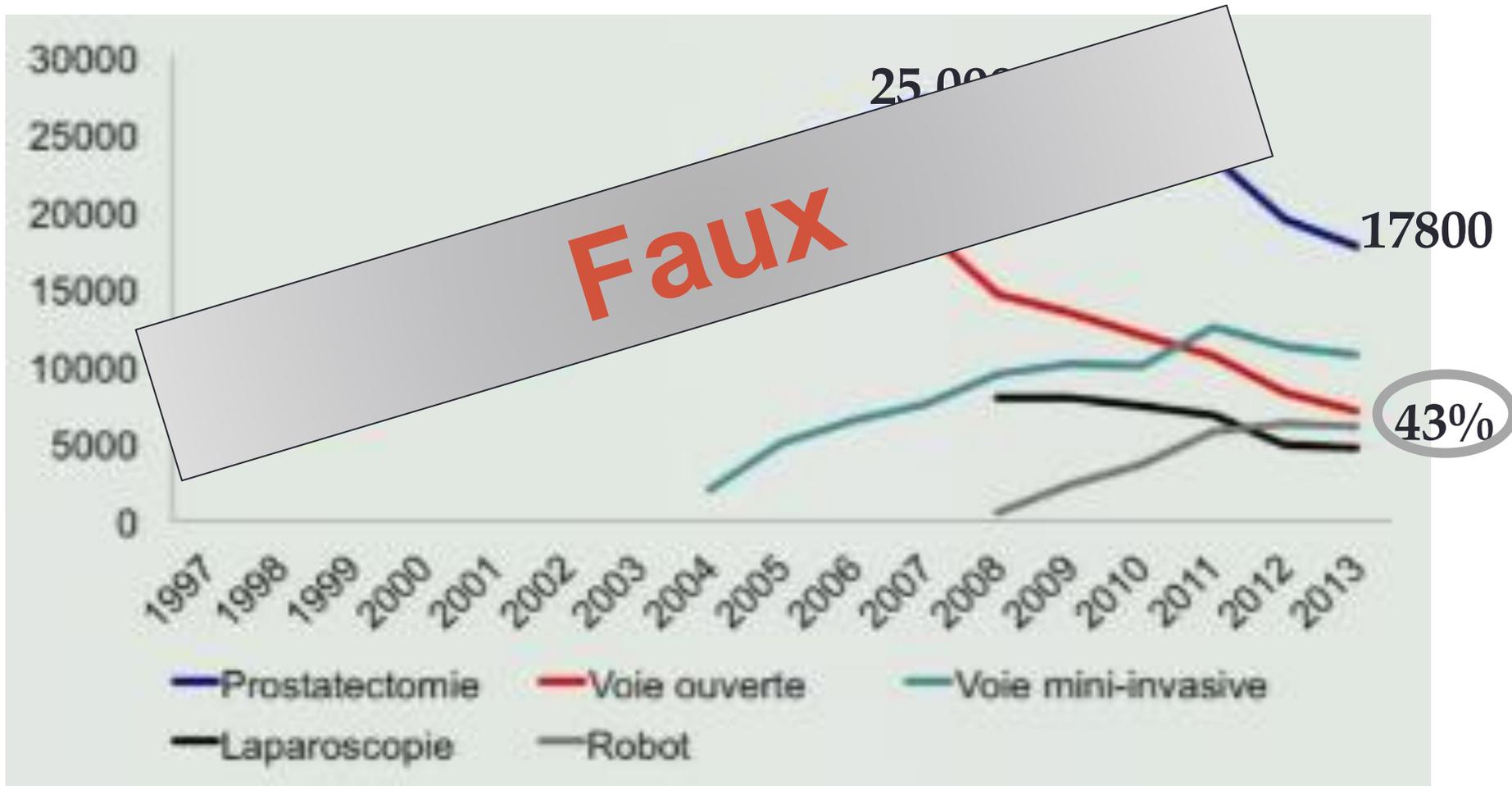
Sur-Diagnostic ?

- Diminution réelle de l'incidence
- Diminution du nombre de personnes en ALD

Faux

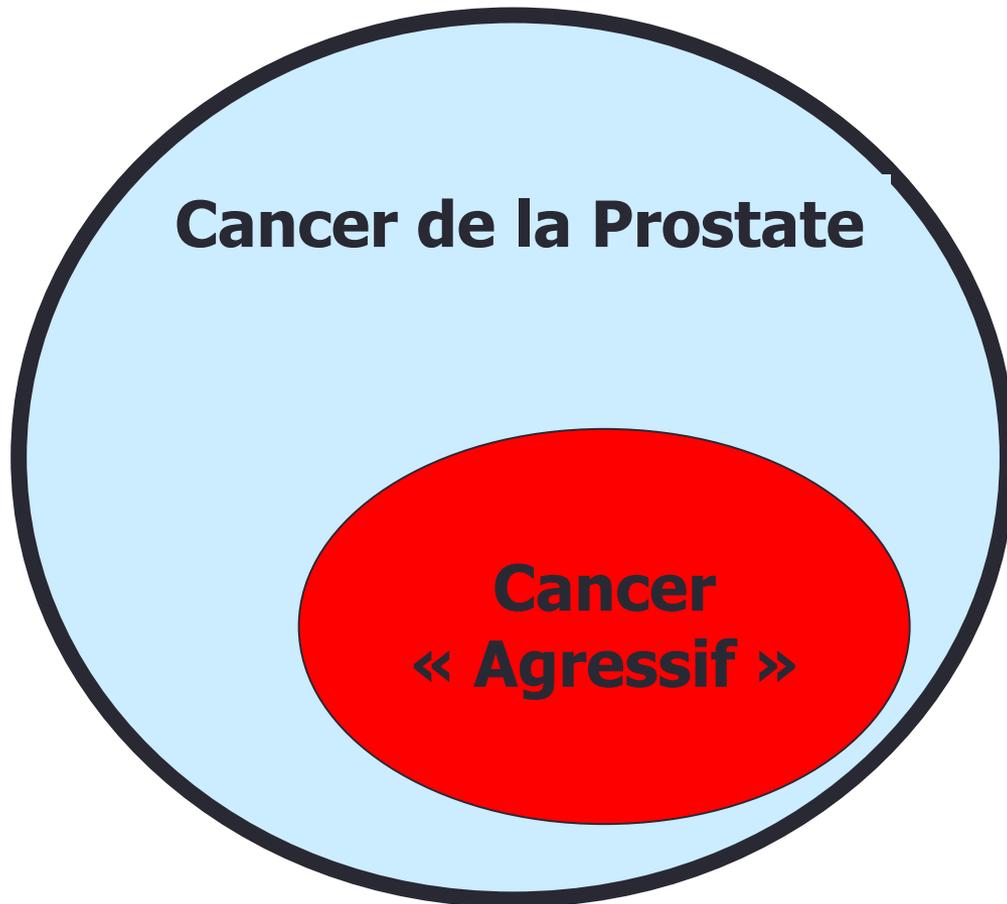
**Mauvais Terme:
« Sur-détection »**

Sur-Traitement ?



Intérêt du Dépistage

- 30-50% de cancer latent
- Fonction de l'agressivité des cancers



Traiter les cancers
agressifs +++

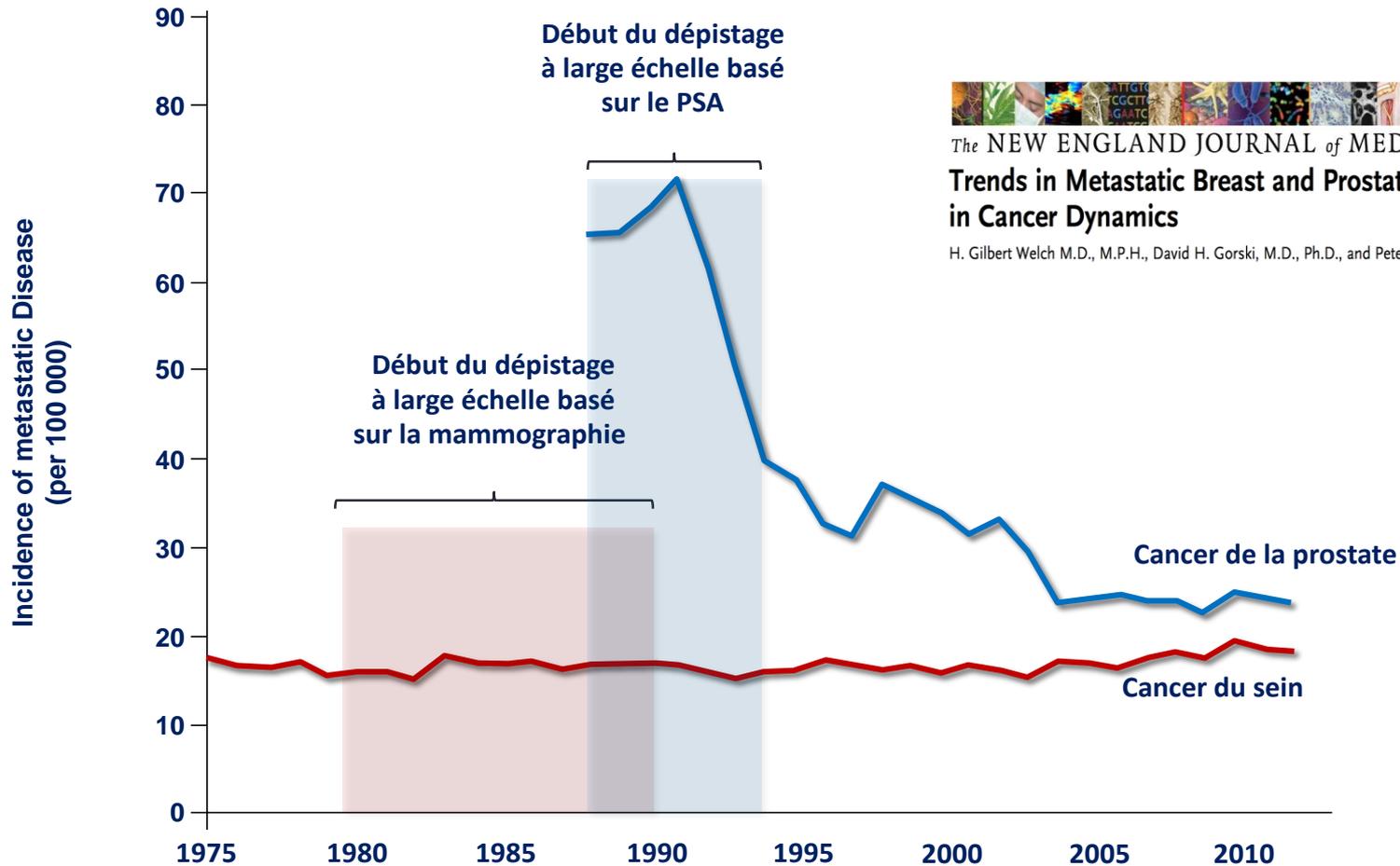
EAU 2016

5.1.1. Guidelines for screening and early detection

Recommendation	LE	GR
Do not subject men to PSA testing without counselling them on the potential risks and benefits.	3	B
Offer an individualised risk-adapted strategy for early detection to a well-informed man with a good performance status and a life-expectancy of at least 10-15 years.	3	B
Offer early PSA testing in men at elevated risk of having PCa: <ul style="list-style-type: none"> • men > 50 years of age • men > 45 years of age and a family history of PCa • African-Americans > 45 years of age • men with a PSA level of > 1 ng/mL at 40 years of age • men with a PSA level of > 2 ng/mL at 60 years of age 	2b	A
Offer a risk-adapted strategy (based on initial PSA level), with follow-up intervals of 2 years for those initially at risk: <ul style="list-style-type: none"> • men with a PSA level of > 1 ng/mL at 40 years of age • men with a PSA level of > 2 ng/mL at 60 years of age Postpone follow-up to 8 years in those not at risk.	3	C
Decide on the age at which early diagnosis of PCa should be stopped based on life expectancy and performance status; men who have a life-expectancy of < 15-years are unlikely to benefit based on data from the PIVOT and the ERSPC trials.	3	A

ERSPC=European Randomized Study of Screening; PCa=prostate cancer; PIVOT=Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial; PSA=prostate-specific antigen.

Cancer métastatique d'emblée : Impact du dépistage



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Trends in Metastatic Breast and Prostate Cancer — Lessons
in Cancer Dynamics

OCTOBER 29, 2015

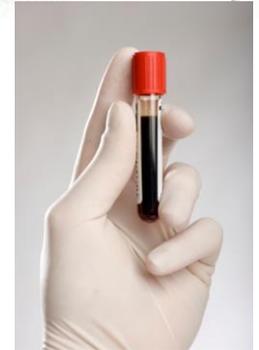
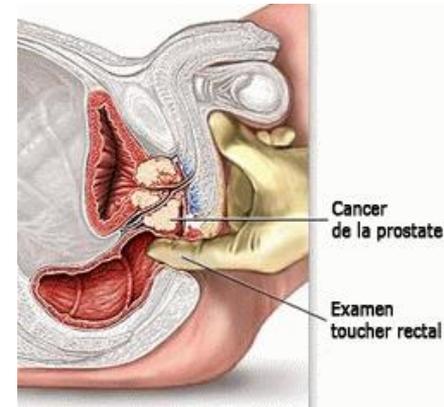
H. Gilbert Welch M.D., M.P.H., David H. Gorski, M.D., Ph.D., and Peter C. Albertsen, M.D.

Incidence of Cancer That Was Metastatic at First Presentation, United States, 1975-2012.

Data are for breast cancer (SEER historic stage distant) among women 40 years of age or older and prostate cancer (American Joint Committee Stage IV) among men 40 years of age or older.

Dépistage / Diagnostic Précoce

- Les symptômes urinaires
 - En lien avec l'adénome
- Le cancer de prostate symptomatique
 - Formes métastatiques
 - Formes localement évoluées
- La biologie (PSA)
 - Précède la clinique pendant de nombreuses années
 - Récidive: biologie au moins 2 ans avant la clinique
- **Dépistage = Diagnostic précoce**



Le PSA > 4 ng/ml

- Tous PSA élevés n'est pas un cancer
- Tous PSA élevés n'a pas une biopsie de prostate
- Tous PSA élevés n'a pas un diagnostic de cancer



La vraie Vie

- **Enquête de l'Assurance Maladie**

- **Dosage du taux de PSA dans les 3 ans**

- 40 à 54 ans 26,2%
- **55 à 74 ans 77,3%**
- **75 ans et plus 75,6%**

2012-2014

- 50-69 ans **62%**
- > 75 ans **68%**

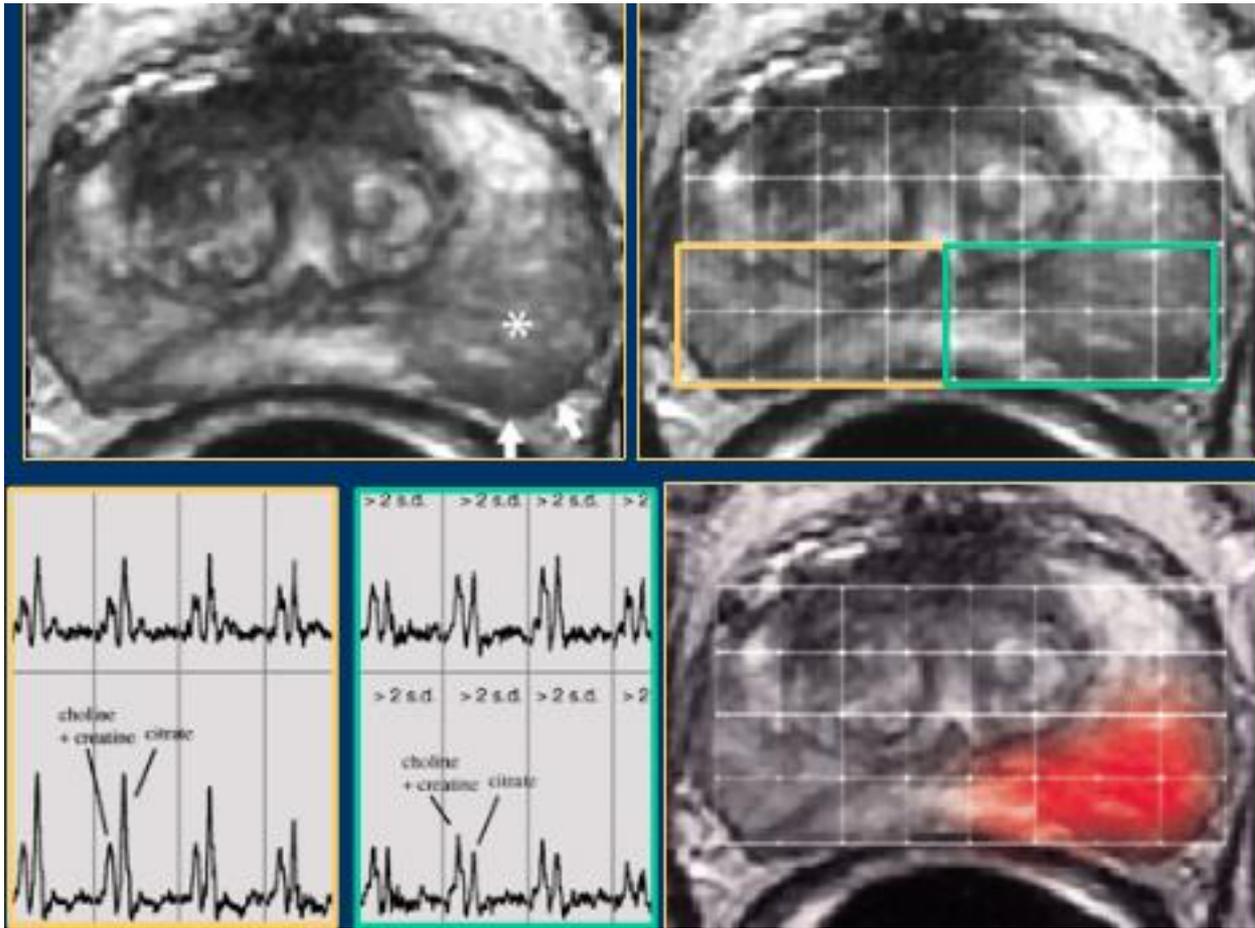
- **Prescription du PSA**

- 88% par un médecin généraliste
- 3,2% par un urologue

Autres Tests

- **Index Phi** du PSA
 - PSA total, PSA libre et (-2) proPSA
- **4KsScore** Test
 - PSA total, PSA libre, PSA intact, hK2
- **PCA3**
 - Test urinaire
- **Tests génomiques**
 - Prolaris, Decipher, OncoType,...

IRM



Hyposignal T2
IRM Fonctionnel ++

Indications IRM

- **Bilan d'extension local (délai de 8 semaines)**

	Sensibilité	Spécificité
Détection	57 – 89 %	79 – 88 %
Extension extra-Capsulaire	55 -70 %	75 – 95 %
Vésicules Séminales	90 – 100 %	90 – 100 %
Atteinte ganglionnaire	40 %	95 %

Place de l'IRM

- **Avant une 1^{ère} biopsie avec PSA augmenté**
 - Pas un standard, Pas validé
 - Intérêt pour la fusion d'image (Echo-IRM)
- **Après une 1^{ère} série de biopsie - et PSA en \nearrow**
 - Intérêt pour focaliser les biopsies sur une image suspecte
- **Agressivité de la tumeur**
 - Bilan d'extension loco-régional (**standard**)
 - Image vue à l'IRM: Gleason ≥ 7
 - Si pas vue: Cancer latent peu agressif



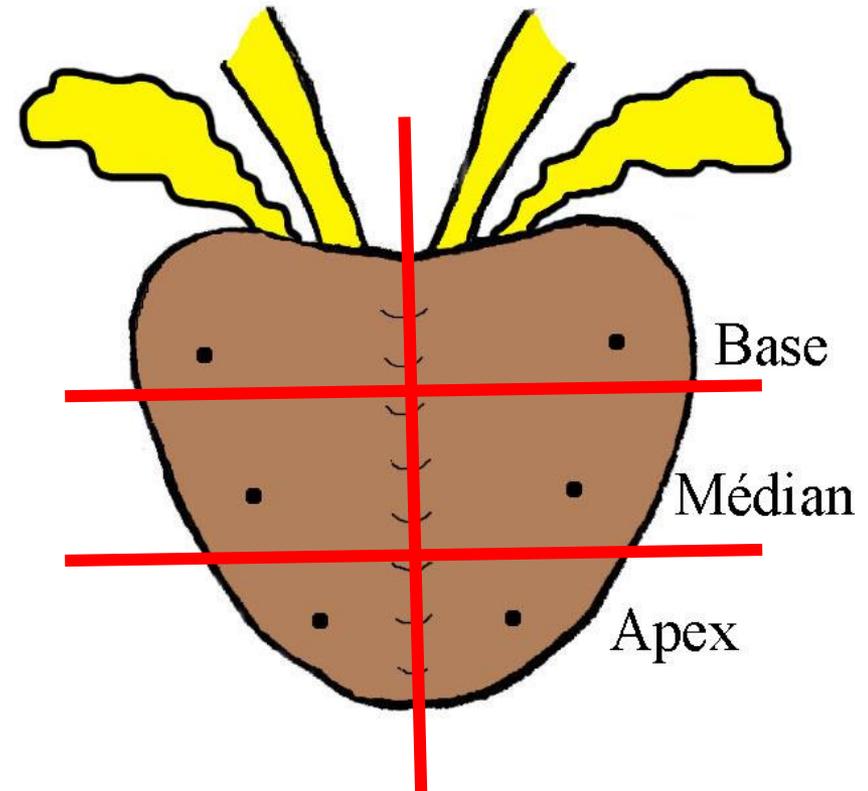
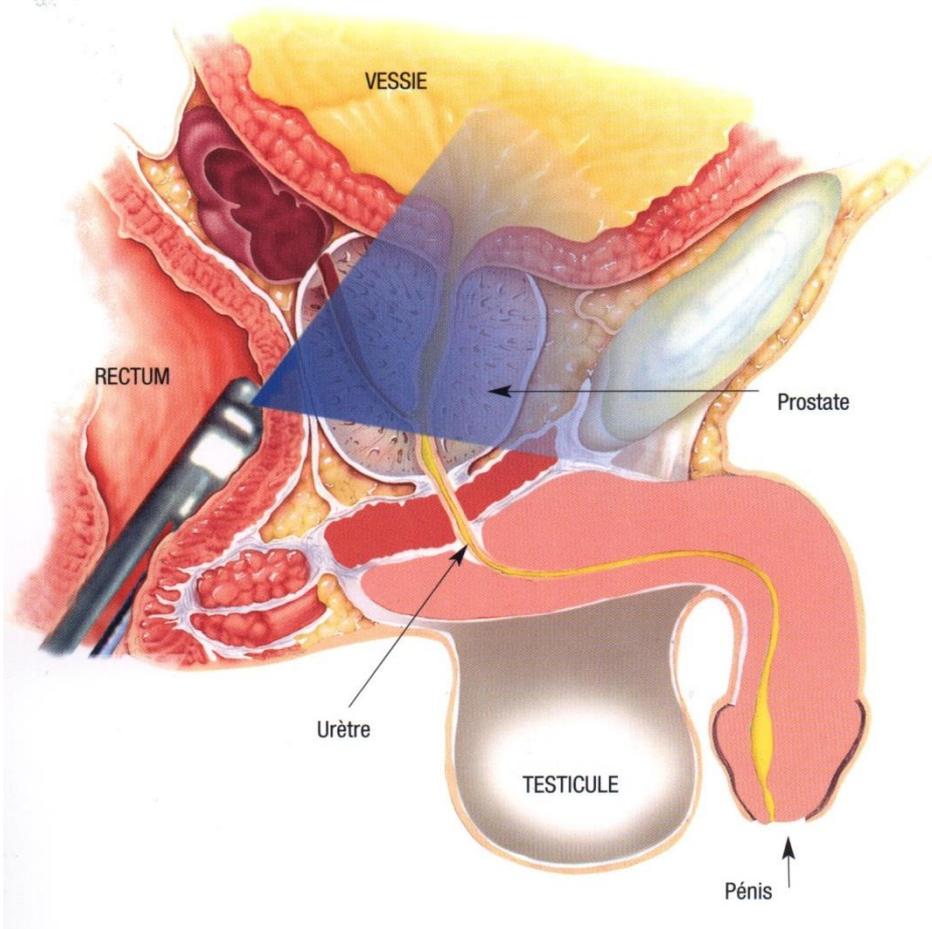
Consommation IRM

Patients de 50 à 79 ans

	2012	2013	2014
IRM avec PSA	34 400	42 200	51 700
IRM avant Biopsie	4 500	5 300	6 500
Cancer	9 500	9 200	8 800

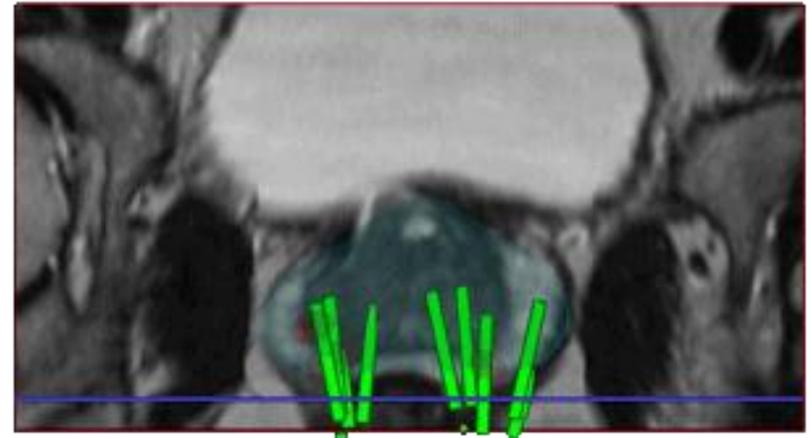
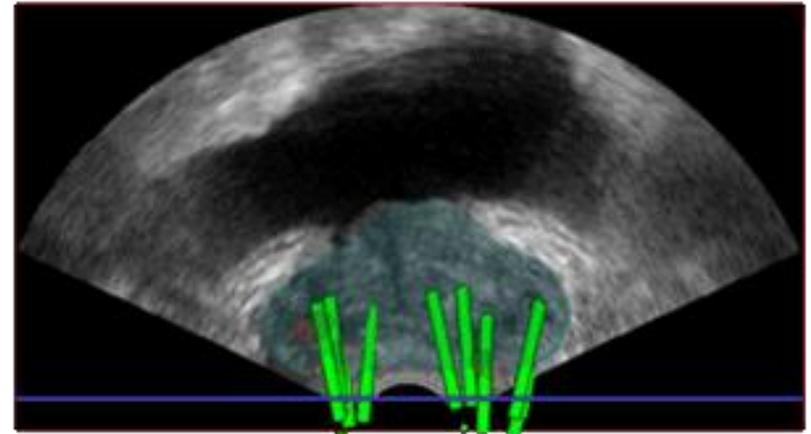
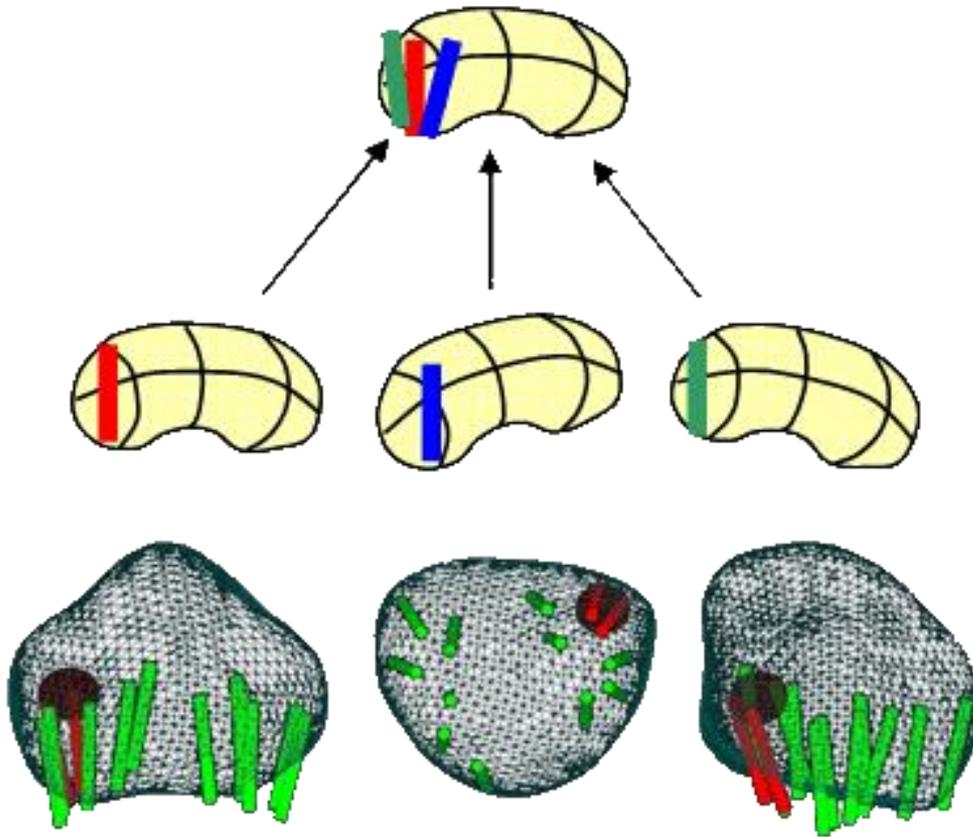
**Augmentation du nombre d'IRM si PSA
élevé avant biopsie**

Biopsies de la Prostate



12 Biopsies en sextant

Fusion Echographie et IRM



Classification à Risque de D'Amico

Risque Faible

- Stade T1-T2a
- Gleason 2-6
- PSA < 10 ng/ml

Risque Elevé

- Stade \geq T2c
- Gleason 8 - 10
- PSA > 20 ng/ml

Risque Intermédiaire

- Stade T2b
- Gleason 7
- PSA 10 - 20 ng/ml

QCM 2

PLACE DE L'IMAGERIE NUCLÉAIRE DANS LE BILAN INITIAL

- A. La TEP au 18 FDG est indiquée dans le cancer de prostate
- B. La TEP choline est indiquée pour les tumeurs à faible risque
- C. La TEP choline est indiquée pour les tumeurs à haut risque
- D. La TEP choline est indiquée à un stade métastatique
- E. La TEP choline est en cours d'évaluation

PLACE DE L'IMAGERIE NUCLÉAIRE DANS LE BILAN INITIAL

- A. La TEP au 18 FDG est indiquée dans le cancer de prostate
- B. La TEP choline est indiquée pour les tumeurs à faible risque
- C. La TEP choline est indiquée pour les tumeurs à haut risque
- D. La TEP choline est indiquée à un stade métastatique
- E. La TEP choline est en cours d'évaluation

Bonnes Réponses

Bilan d'extension Initial

- **Faible risque** (NP 2, Grade B)
 - IRM optionnelle
- **Risque intermédiaire** (NP 2, Grade A)
 - IRM
 - Tomoscintigraphie osseuse (si grade 4 majoritaire)
- **Risque élevé** (NP 2, Grade A)
 - IRM
 - Tomoscintigraphie osseuse
- **Patient Métastatique** (NP 2, Grade B)
 - Tomoscintigraphie osseuse
 - TDM TAP

Place de la Médecine Nucléaire

- **La TEP au FDG (18F-fluoro-déoxy-glucose)**
 - Aucune place
- **TEP au 18F-choline**
 - Pas recommandée en pratique
 - En cours d'évaluation pour le Haut risque
 - Plus sensible et spécifique pour les lésions osseuses
- **TEP au fluorure de sodium**
 - Traceur exclusif osseux
 - Moins spécifique que la TEP au 18F-choline
 - Pas de détection extra-osseuse

Options Thérapeutiques

• Formes Localisées

- Surveillance active
- Chirurgie
- Radiothérapie Externe
- Curiethérapie
- En cours de validation
 - HIFU
 - Cryothérapie
 - Traitement focal
 - Photothérapie

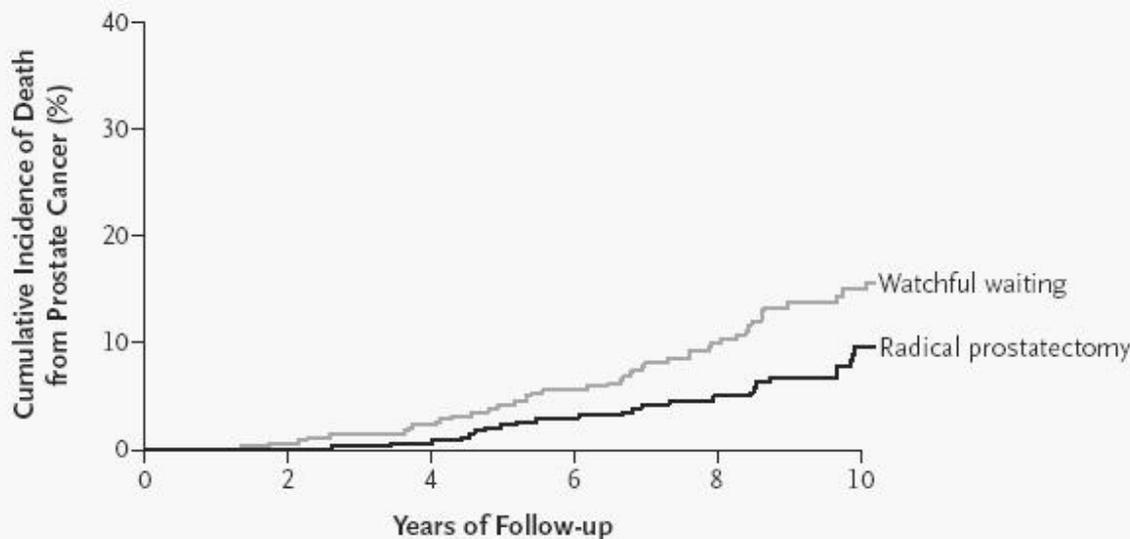
• Formes Avancées

- Hormonothérapie
- Chimiothérapie
- Nouvelles Hormones
- Immunothérapie
- En cours de validation
 - Essais thérapeutiques

FAUT IL TRAITER

LES CANCERS ?

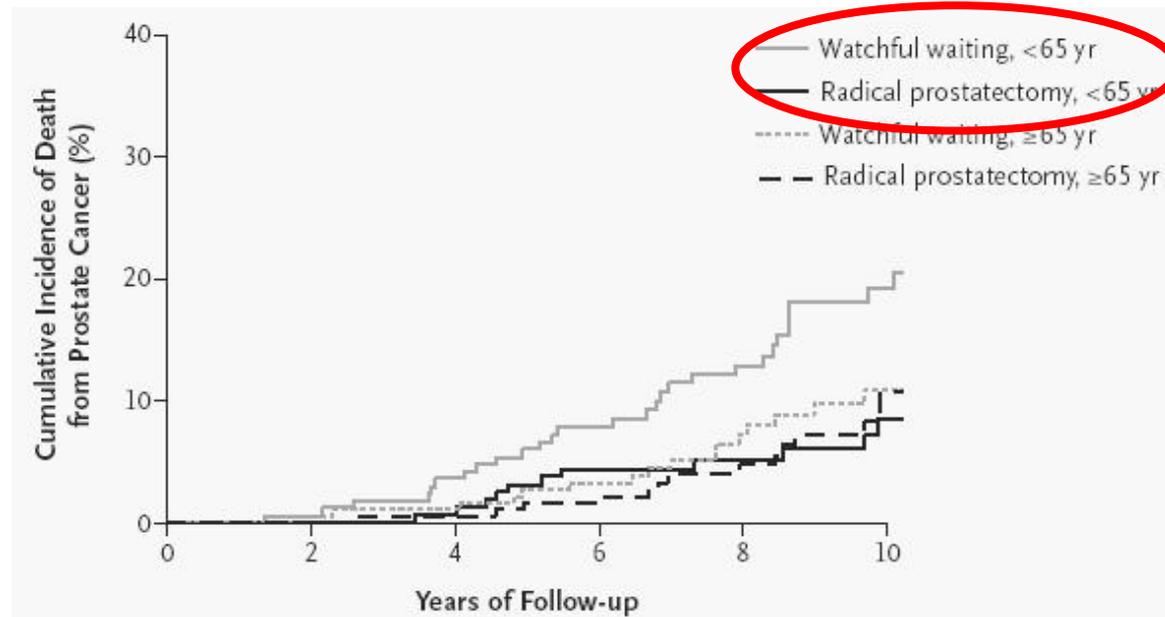
Etude SPCG-4



- 695 Patients (1989-1999)
- Age moyen 65 ans
- Suivi moyen de 8 ans
 - 347 Chirurgie
 - 348 Surveillance

- Mais

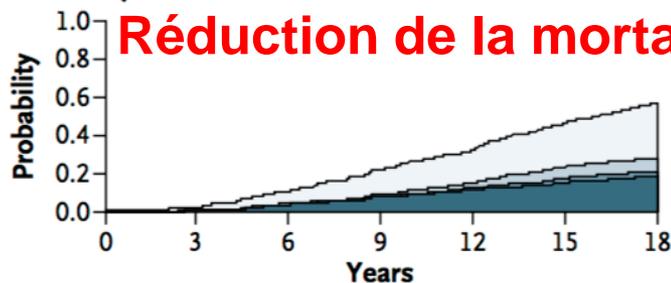
- T2 (77,8%)
- PSA = 12,9 ngr/ml



Actualisation (23 ans de recul)

A Radical Prostatectomy

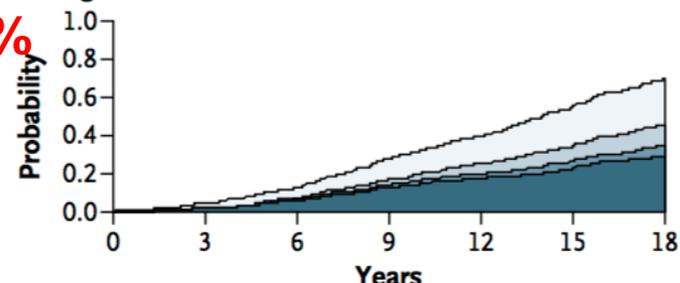
All Patients



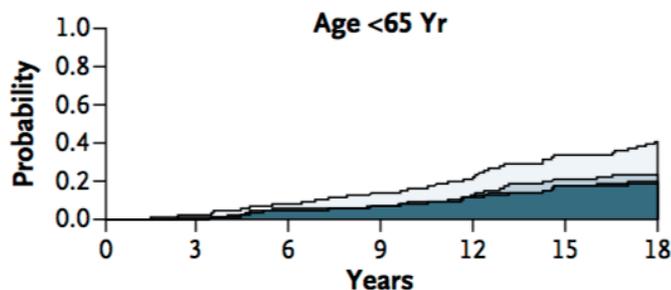
No. at Risk 347 339 311 271 236 168 87

B Watchful Waiting

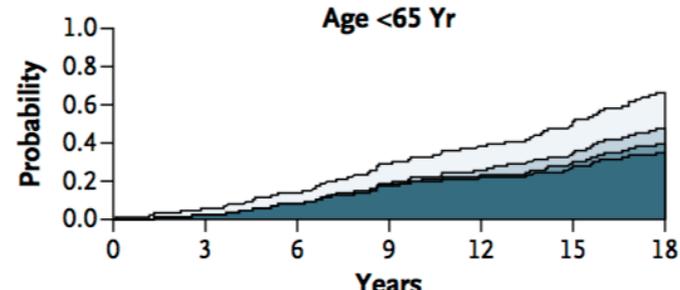
All Patients



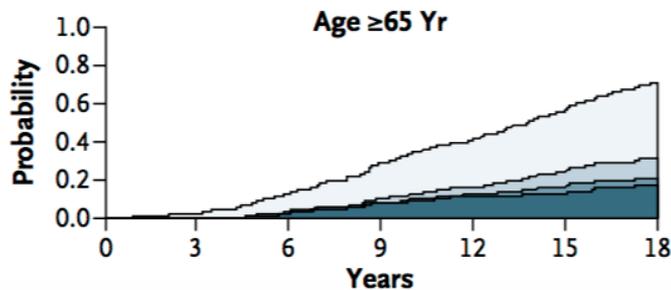
No. at Risk 348 334 306 251 211 143 61



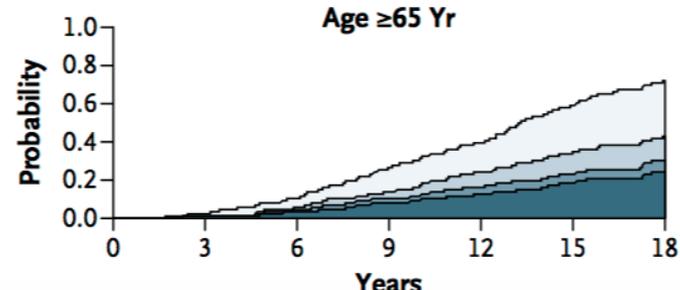
No. at Risk 157 154 145 136 124 96 60



No. at Risk 166 157 144 118 102 75 34



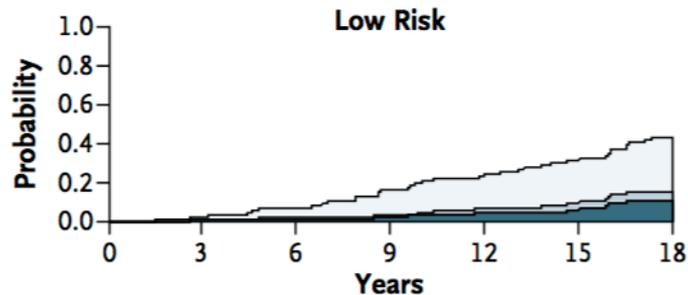
No. at Risk 190 185 166 135 112 72 27



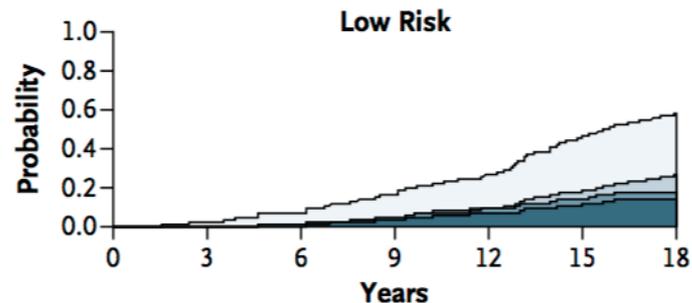
No. at Risk 182 177 162 133 109 68 27

Death from prostate cancer
 Other cause of death, with metastases
 Other cause of death, with androgen-deprivation therapy
 Other cause of death, without androgen-deprivation therapy

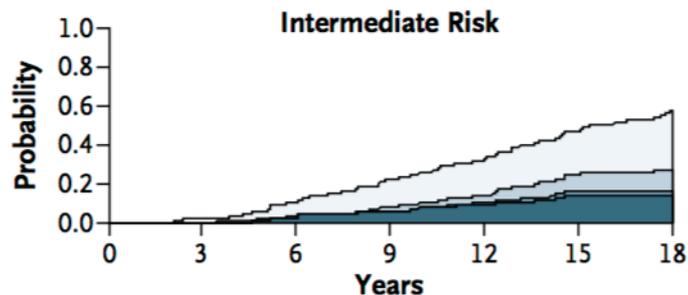
Actualisation (23 ans de recul)



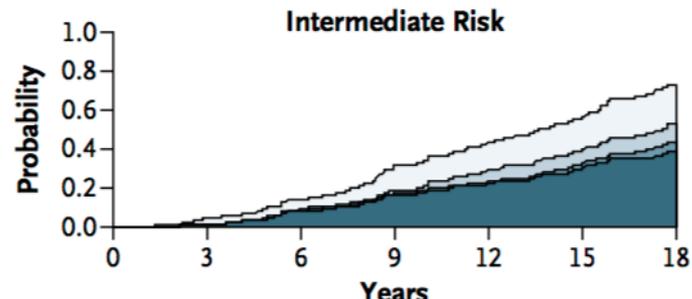
No. at Risk 118 115 110 99 89 72 40



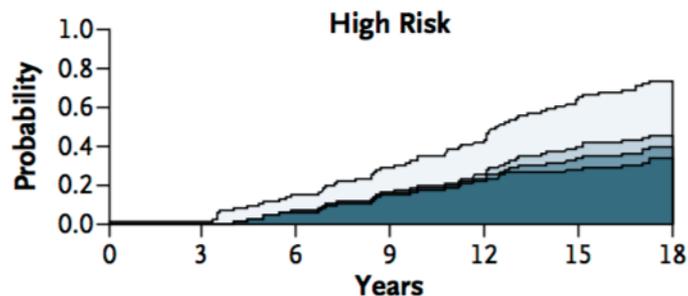
No. at Risk 131 128 122 109 95 66 31



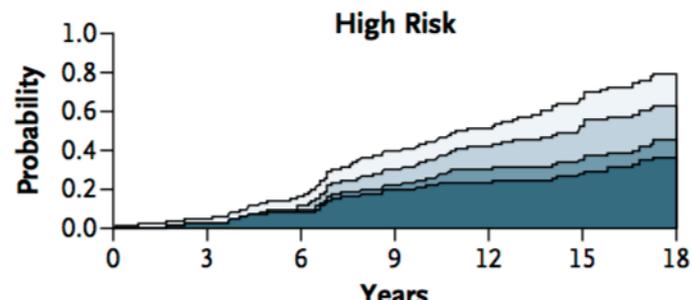
No. at Risk 148 144 132 114 100 68 33



No. at Risk 133 126 113 91 75 55 18



No. at Risk 81 80 69 58 47 28 14



No. at Risk 84 80 71 51 41 22 12

Death from prostate cancer
 Other cause of death, with metastases
 Other cause of death, with androgen-deprivation therapy
 Other cause of death, without androgen-deprivation therapy

SURVEILLANCE

ACTIVE

Surveillance active



Faible Risque

Toucher Rectal Normal

PSA < 10 ng/ml

Score de Gleason ≤ 6

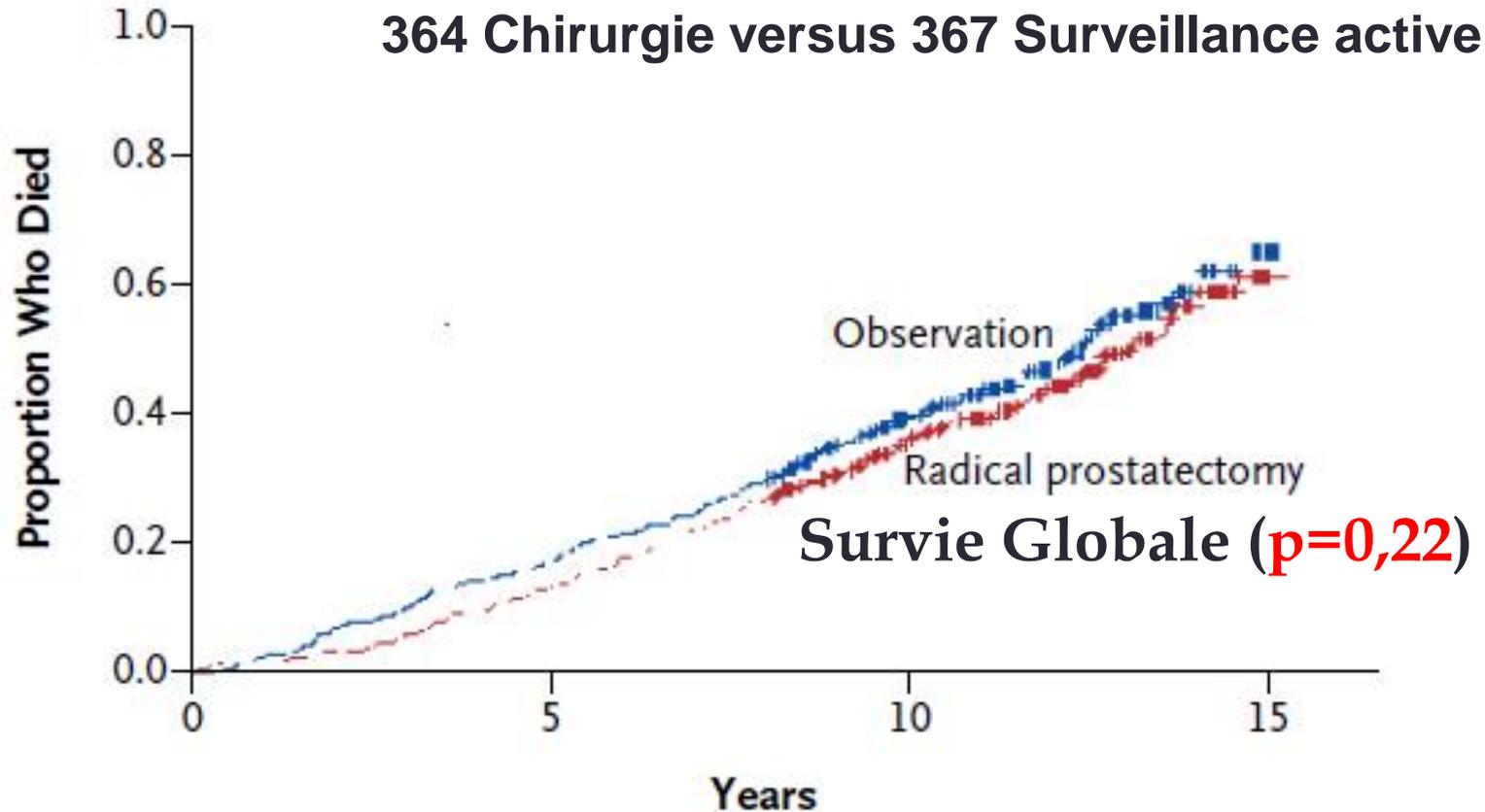
Traitement

Immédiat ?
ou différé ?

Etude PIVOT

A Death from Any Cause

364 Chirurgie versus 367 Surveillance active



No. at Risk

Observation	367	341	315	288	258	176	106	26	0
Radical prostatectomy	364	352	329	300	267	187	126	36	0

Etude PIVOT

- **Décès lié au cancer de la prostate**

- 52 cas dans la population générale (7,1%)
 - 21 groupe chirurgie (5,8% du groupe)
 - 31 groupe surveillance (8,4% du groupe)

p=0,09

- **Métastase osseuse**

- 17 groupe chirurgie (4,7% du groupe)
- 39 groupe surveillance (10,6% du groupe)

p<0,001

- **Si PSA > 10 ng/ml**

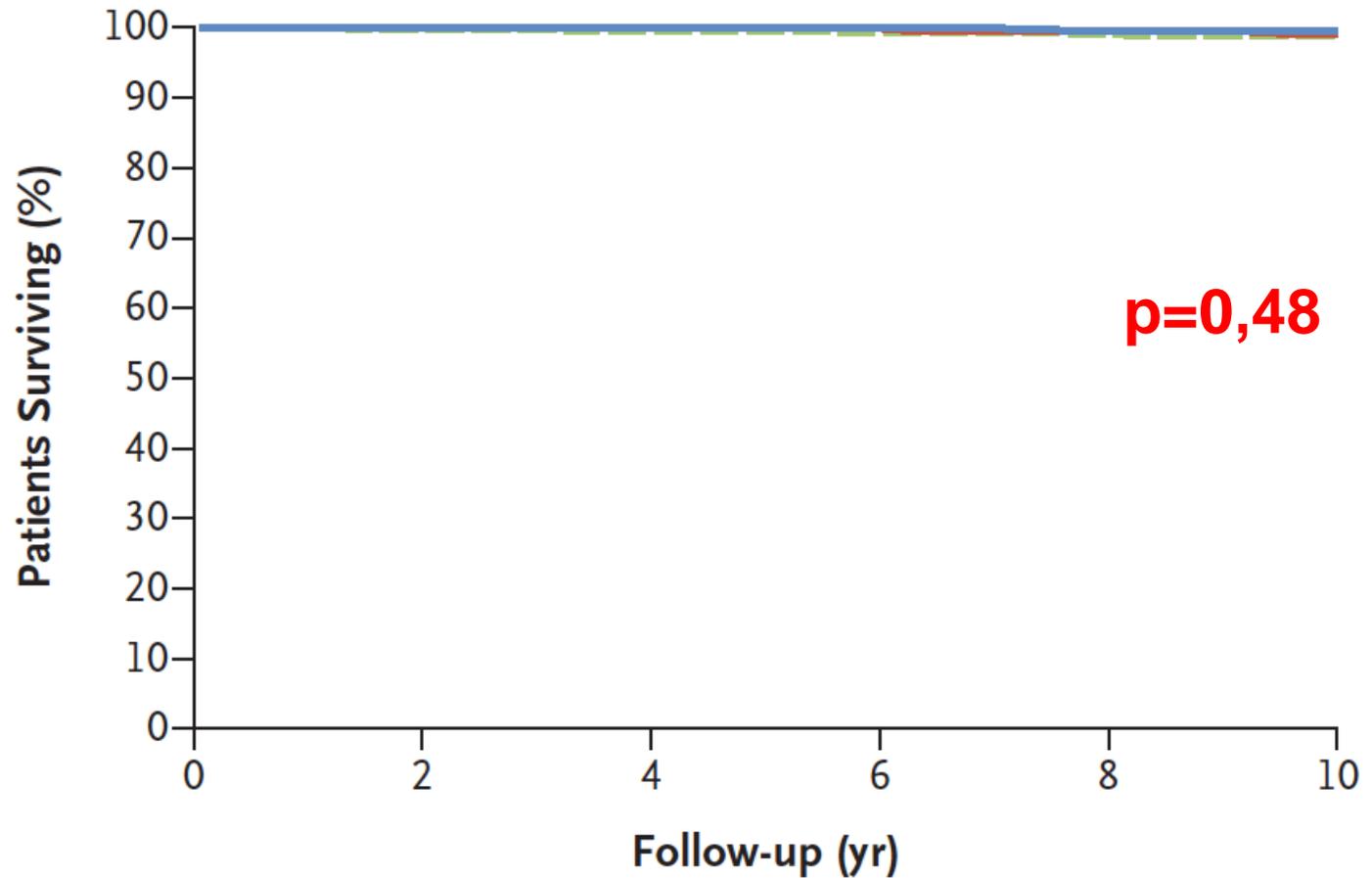
- Réduction de la mortalité si Chirurgie

p=0,04

Etude PROTECT

- **1643 patients** randomisés (50 à 69 ans)
 - 545 Surveillance active (47% traités lors du suivi)
 - 553 Chirurgie
 - 545 Radiothérapie externe
- **77% de tumeur à faible risque**
 - Pas de différence entre les groupes
- Suivi de 10 ans

A Prostate-Cancer-Specific Survival



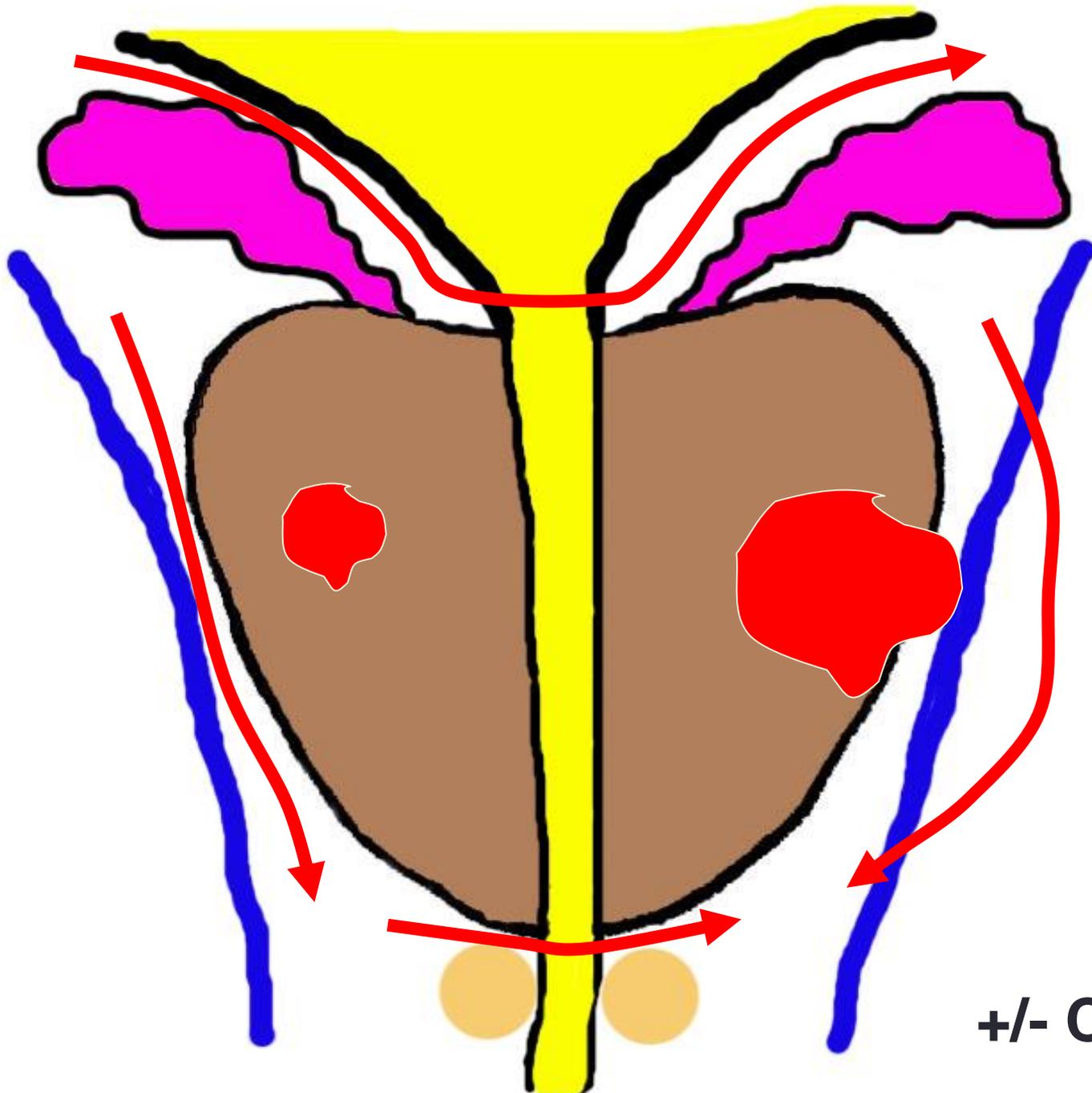
No. at Risk 1643 1628 1605 1575 1286 746

— Surgery — Radiotherapy - - - Active monitoring

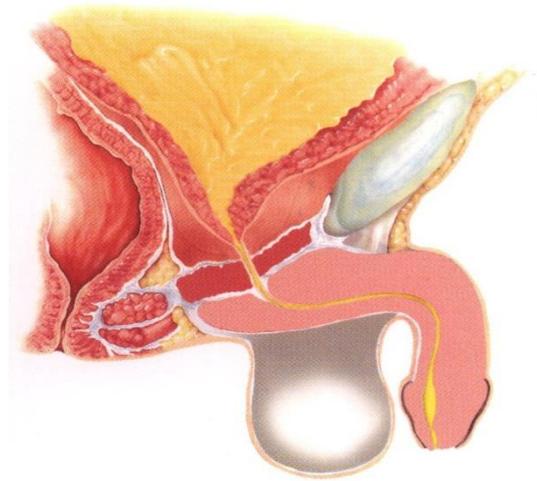
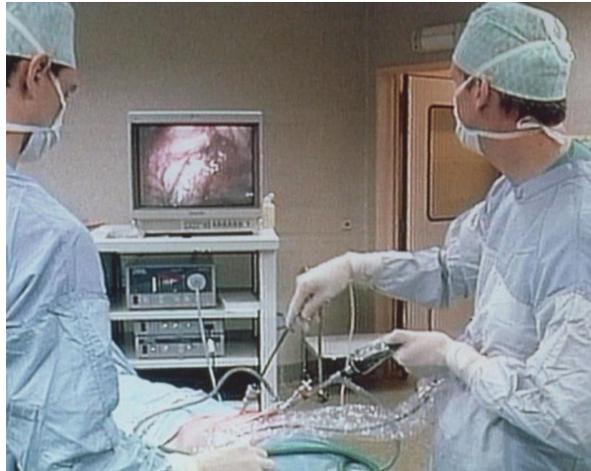
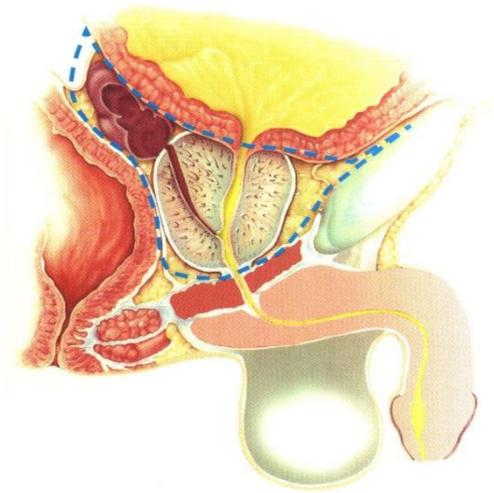
Etude PROTECT

	Surveillance	Chirurgie	RadioT	p
Décès par Cancer	1,5	0,9	0,7	0,48
Toutes causes de décès	10,9	10,1	10,3	0,87
Progression clinique	22,9	8,9	9,0	<0,001
Métastase	6,3	2,4	3,0	0,004

CHIRURGIE



+/- Curage



Résultats de la chirurgie

- **Oncologique**

- 15% de marges positives
- **80%** de survie sans récurrence du PSA à 7ans
- Robot = Coelio = Ouvert

- **Continence**

- **16%** des patients utilisent 1 protection à 1 an
- Robot > Ouvert > Coelio

- **Séxualité**

- **79%** des patients conservent des érections à 2 ans
- Robot > Ouvert > Coelio

Indications de la chirurgie

• Faible Risque

- Chirurgie (grade A, NP 1b)
- Radiothérapie (grade A, NP 2)

• Risque Intermédiaire

- Chirurgie +/- curage (grade A, NP 1)
- Radiothérapie +/- Hormonothérapie 6 mois (grade A, NP 2)

• Haut Risque

- Radiothérapie +/- Hormonothérapie >18 mois (grade A, NP 1)
- Chirurgie + curage en approche multimodale (grade B, NP 2)

Place de l'imagerie pour le chirurgien

- **Tumeur à Haut risque**
 - Intérêt de savoir si cN+
 - Discuter curage extensif ou autre traitement (RTE+HT)
- **Si patient cN+**
 - Localisation des ganglions
 - Si pelvienne Chirurgie qui peut se discuter
 - Si extra-pelvien Pas de chirurgie
- **Si patient cM+**
 - Pas de place pour la chirurgie hors protocole

Récidive après Chirurgie

- Actuellement Radiothérapie « probabiliste »
 - Sur la loge prostatique
 - PSA > 0,2 ng/ml
 - Meilleur résultat si **PSA < 1 ng/ml**
- **Intérêt de l'imagerie pour situer la récidive**
 - Si récidive ganglionnaire
 - Discuter curage ganglionnaire
 - Modification du champ d'irradiation
 - Si récidive métastatique
 - Pas de traitement chirurgical ou de radiothérapie

Conclusions

- Incertitude sur le dépistage
- Intérêt de la fusion Echo-IRM pour les biopsies
- Traitement des cancers agressifs
- Intérêt de l'imagerie nucléaire (**en cours d'évaluation**)
 - Meilleur staging
 - Modifie l'indication thérapeutique
 - Modifie le geste chirurgical



Pr Jérôme RIGAUD
jrigaud@chu-nantes.fr

