

STRATEGIE DE SURVEILLANCE ACTIVE

Pr François KLEINCLAUSS
CHRU Besançon

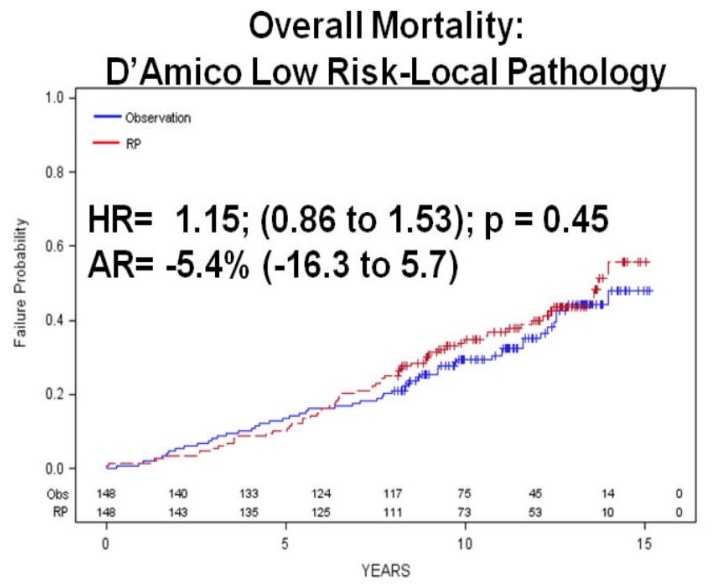
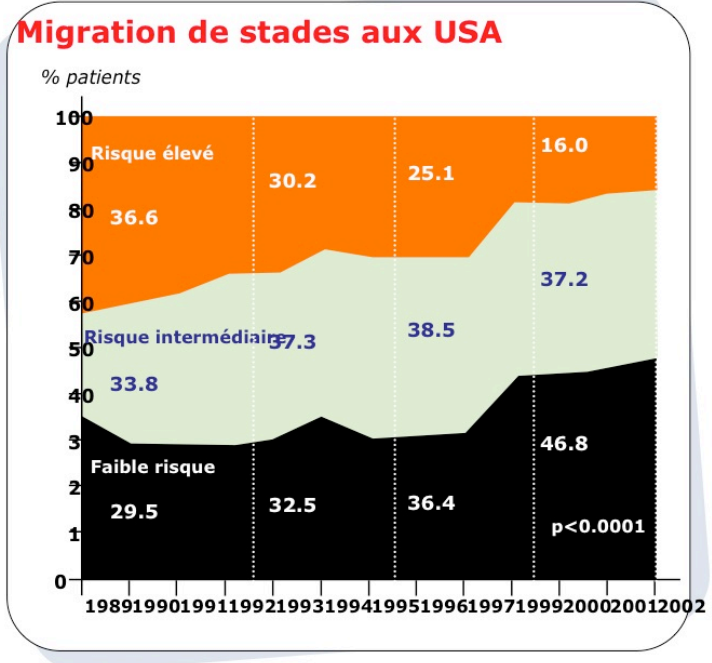


Rationnel de la SA

- Ere du PSA : 50% de CAP à faible risque
- CAP faible risque
 - progression lente
 - fenêtre de curabilité longue
- Chirurgie et Radiothérapie
 - pas de bénéfice en SG ni SS dans les CAP bas risques
 - morbidité des traitements curateurs
- Stratégie de SA
 - Diagnostic précoce du CAP
 - Surveillance attentive de l'évolution
 - Traitement différé à la progression

REPONSE AU SUR-TRAITEMENT

Bill-Axelson NEJM 2011
 Wilt, NEJM 2012
 Widmark, ASTRO 2011



Quels patients pour la SA ?

- Cibler les cancers non significatifs à très faible risque de progression
- Basé sur les critères **d'Epstein prédictifs du CAP « insignifiant »**
 - Stade T1c
 - PSA_d <0,15
 - <3 biopsies positives
 - Pas de grade 4 ni 5 de Gleason
 - <50% d'envahissement tumoral par carotte biopsique
- Critères de SA
 - Variables selon les équipes
 - Plus ou moins strict

Quel patient pour la SA ?

ETUDES	N=	Stade	PSA	Gleason	Nb biopsies +	% biopsies +	PSAd
TORONTO	993	/	<10	3+3 3+4	/	/	/
UCSF	321	T1c-T2a	<10	3+3	<33%	<50%	/
PRIAS	2494	T1c-T2a	<10	3+3	<3	/	0,2
GOTEBORG	341	T1c	<10	3+3	/	/	/
MIAMI	230	T1-T2	<10	3+3	<3	<20%	/
Royal Marsden	471	T1-T2	<15	3+3 3+5 si >65ans	<3	<50%	/
John Hopkins	769	T1	/	3+3	<3	<50%	0,15

PSA <10 G 3+3 <3 BP+

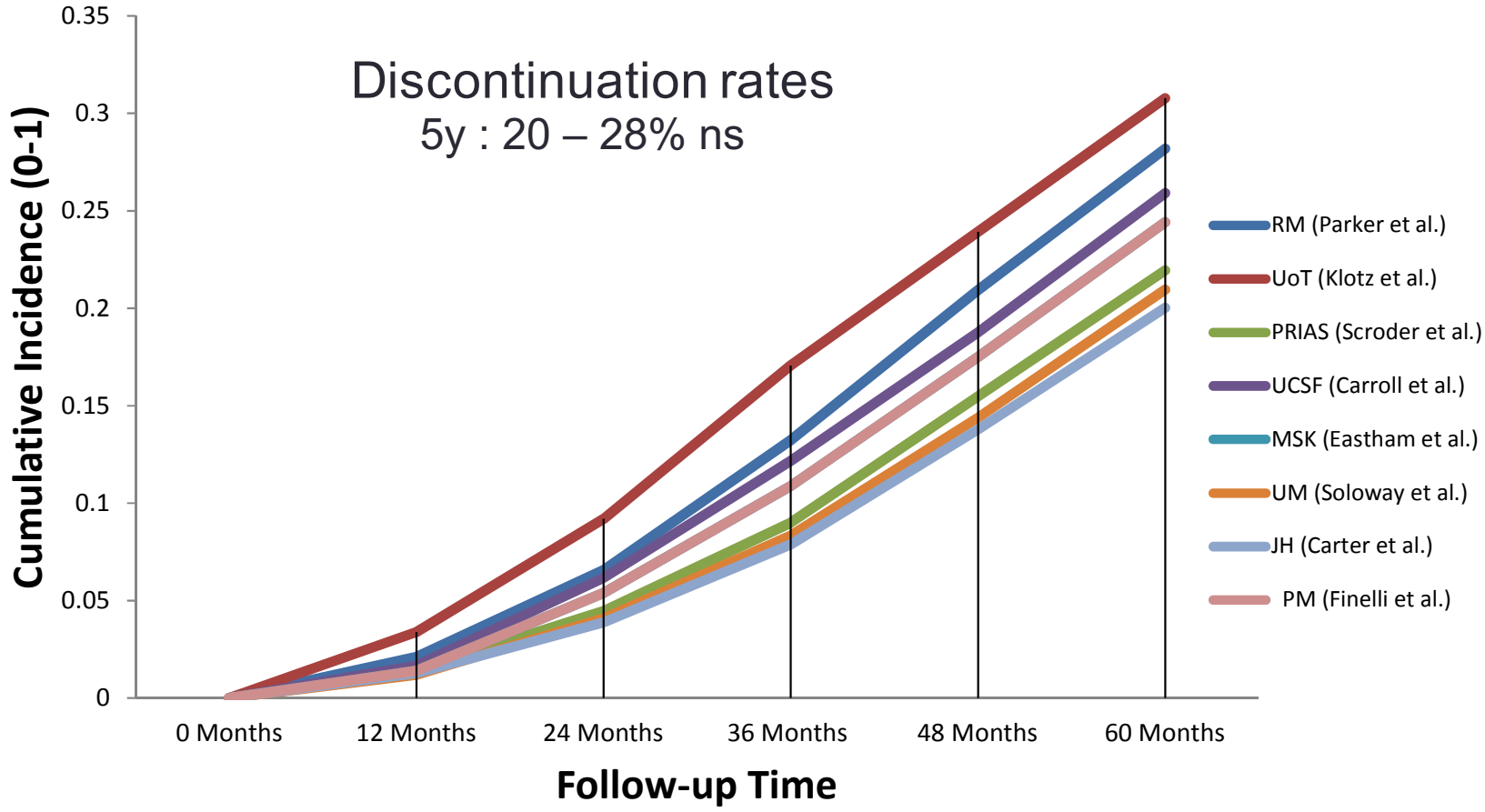
Protocole de SA et critères de sortie

ETUDES	N=	Suivi	Biopsie de réévaluation	Progression
TORONTO	993	TR+PSA tous les 3 mois / 2ans	1 an puis tous les 3-4 ans	PSA DT<3ans G 7 Clinique
UCSF	321	TR+PSA tous 3 à 6 mois	1-2 ans	PSAV >0,75 G7
PRIAS	2494	TR+PSA tous les 3 mois /2 ans puis tous les 6 mois	1-4-7 ans	PSA DT<3 ans G7 Prog. Biopsique
GOTEBORG	341	TR+PSA tous les 3-6 mois	tous les 3 ans	G7 Prog. Biopsique
MIAMI	230	TR+PSA tous les 3-4 mois/2 ans puis tous les 6 mois	tous les ans	G7 Prog. Biopsique
Royal Marsden	471	TR+PSA tous les 3 mois /1 ans puis tous les 4 mois/1an puis tous les 6 mois	1-3-5 ans	PSAV>1 G7 Prog.Biopsique
John Hopkins	769	TR+PSA tous les 6 mois	tous les ans	G7 Prog. Biopsique

Résultats de SA

ETUDES	Traitement différé	SS	SG	Raison Arrêt SA
TORONTO	27%	98% à 10 ans	80% à 10 ans	PSADT: 44% G7: 35% Patients: 6% Nb Biopsies : 5%
UCSF	24%	100%	98% à 10 ans	PSAV: 31% G7: 40% Patients: 29% Nb Biopsies : 5%
PRIAS	21%	100%	86,5% à 4 ans	PSADT: 21% G7: 41% Patients: 9% Nb Biopsies : 38%
GOTEBORG	37%	100% à 5 ans	81% à 10 ans	PSA: 28% G7/Biopsies: 47% Patients: 5%
Royal Marsden	31%	100%	98%	PSA: 41% G7/Biopsies: 30% Patients: 29%
John Hopkins	33%	100%	100%	G7: 45% Nb Biopsies : 55%

Résultats de SA



Série de Toronto

n=993

Suivi: 6,4 ans

SS à 10 ans: 98,1%

SS à 15 ans: 94,3%

A 10 ans:

- Sans TTT : 63.5%
- DC par CAP : 1.5%
- Métastases : 2.8 %

44% des M+: Gleason 3+4
12% des M+ : Critères Epstein

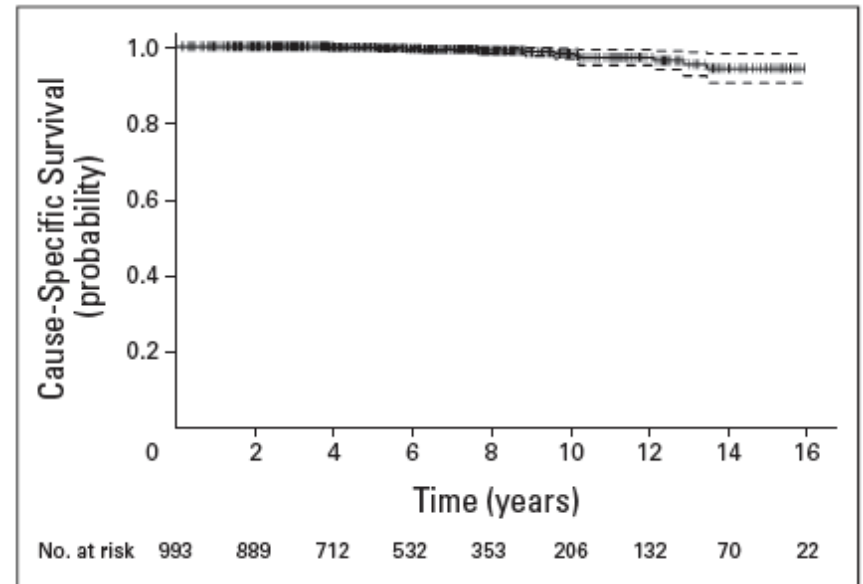


Table 2. Reasons for Intervention on Surveillance

Reason for Intervention/ Treatment	No. of Patients	% of Patients	
		Treated Patients (n = 267)	Total Cohort (N = 993)
Short PSA doubling time	116	43.5	11.7
Grade progression	94	35	9.5
Patient preference	16	6	1.6
Stage progression	8	3	0.8
Biopsy volume progression	6	2	0.6
Ureteral obstruction	3	1	0.3
Ultrasound lesion volume increase > 2×	1	0.4	0.1
Other	2	0.8	0.2
Not reported	21	7.9	2
Total	267	100	27

Abbreviation: PSA, prostate-specific antigen.

Série du Johns Hopkins

- Critères : « Very favorable group » dits d'Epstein
 - T1c
 - PSA-densité: 0.15 ng/ml
 - Gleason \leq 6
 - < 3 biopsies positives
 - < 50% de la longueur de la carotte positive
- Surveillance : biopsie annuelle à vie
- 1298 pts. Suivi médian : 5 ans
 - SG 10 ans : 93%
 - SS 10 ans : 99,9%
 - SSM 10 ans : 99.4%
 - Pts sans traitement : 50%

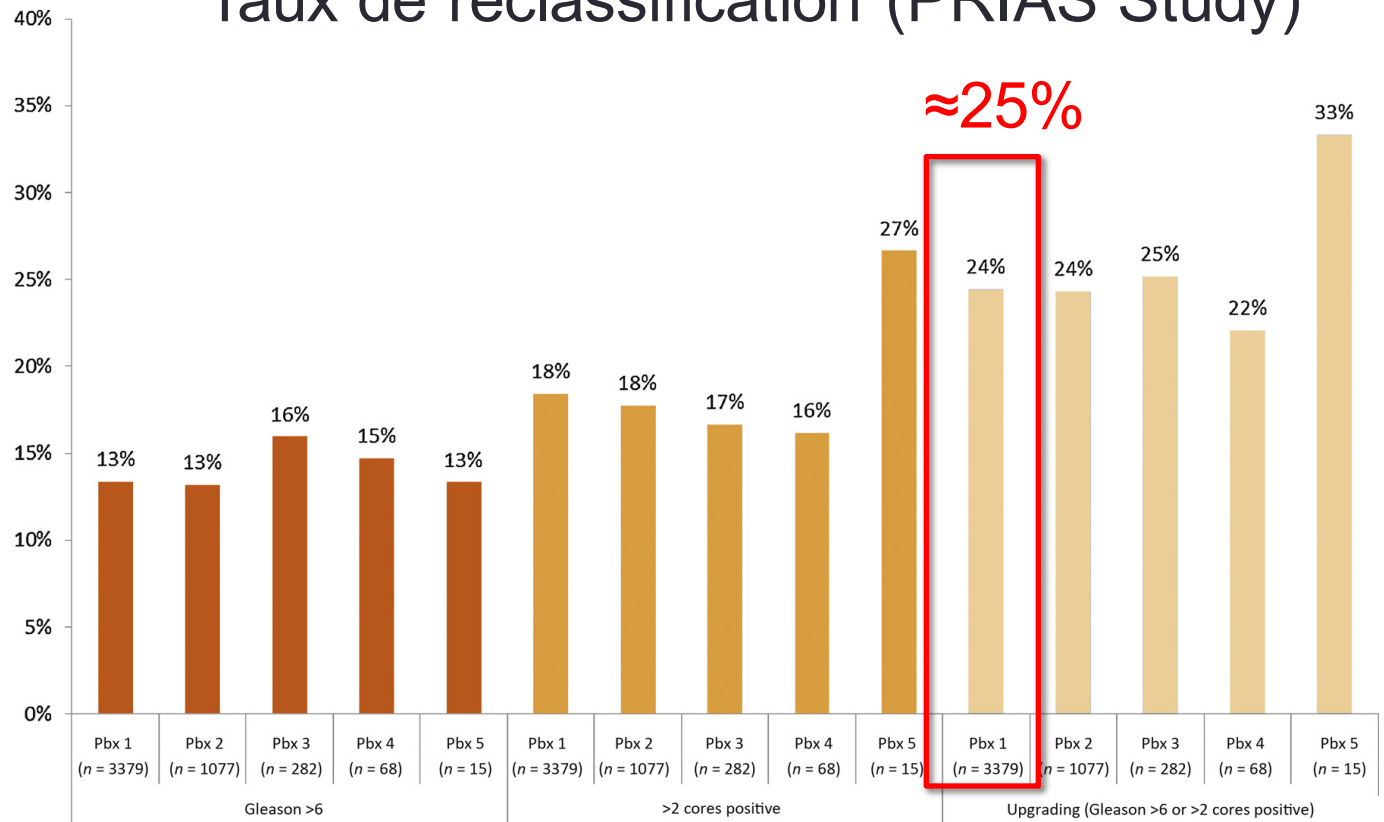
Biopsie de reclassification

Reproductibilité du score de Gleason

- Inter observateur : **36 - 81%**
- Intra observateur : **82%**

Aujourd'hui recommandée 12-18 mois

Taux de reclassification (PRIAS Study)



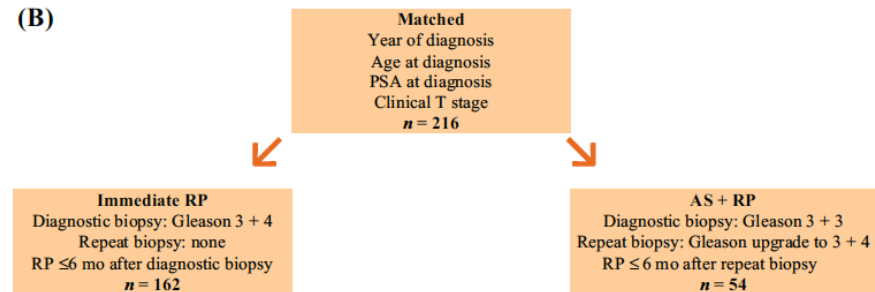
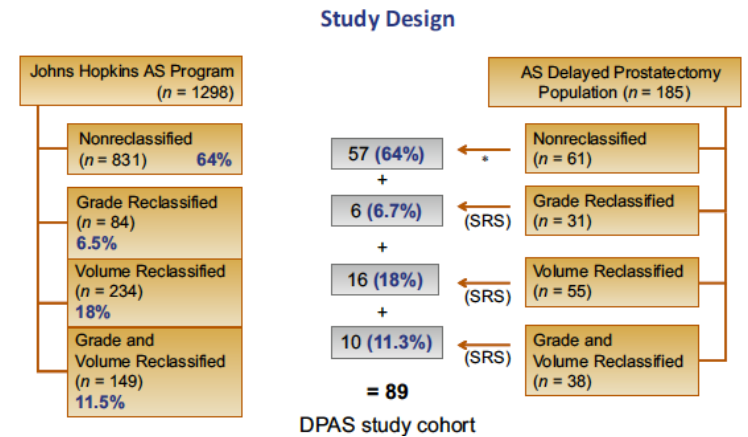
PT différée : perte de chance oncologique ?

- Etude de registre suédois : 1997 – 2007, N= 7608, PT différée > 2 ans
 - Gleason upgrading [OR 2.93, 95% CI 2.34–3.68]
 - RT de rattrapage [OR 1.90, 95% CI 1.41–2.55]
 - Mortalité spécifique à 7 ans similaire < 1%
- Étude prospective Michigan: 2011 – 2015, 1359 PT différées vs 778 immédiates
 - % Gleason 7 ou volume tumoral important
 - Risque similaire de pT3, marges chirurgicales, et N+
- Cohorte UCSF: 1990-2014, 678 patients critères SA : 157 PT différées vs 521 immédiates
 - PT différée associée pT3a, pT3b, Gleason $\geq 4+3$ (OR 0,34 (0,25-0,57) $p < 0,01$)

Perte de chances oncologiques ?

Cohorte Johns Hopkins et UCSF
PT d'emblée ou après période de surveillance

- Analyse appariée
- Pas de risque accru**
- Anapath comparable



	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Delayed vs immediate	1.24 (0.80–2.05)	0.27	1.33 (0.82–2.79)	0.13
Age per year			1.06 (1.04–1.08)	<0.0001
PSAD per 0.1-unit increase			1.22 (1.09–1.44)	<0.0001
VLR vs LR			0.64 (0.48–0.86)	0.003

CI = confidence interval; LR = low risk; OR = odds ratio; PSAD = prostate-specific antigen density; VLR = very low risk

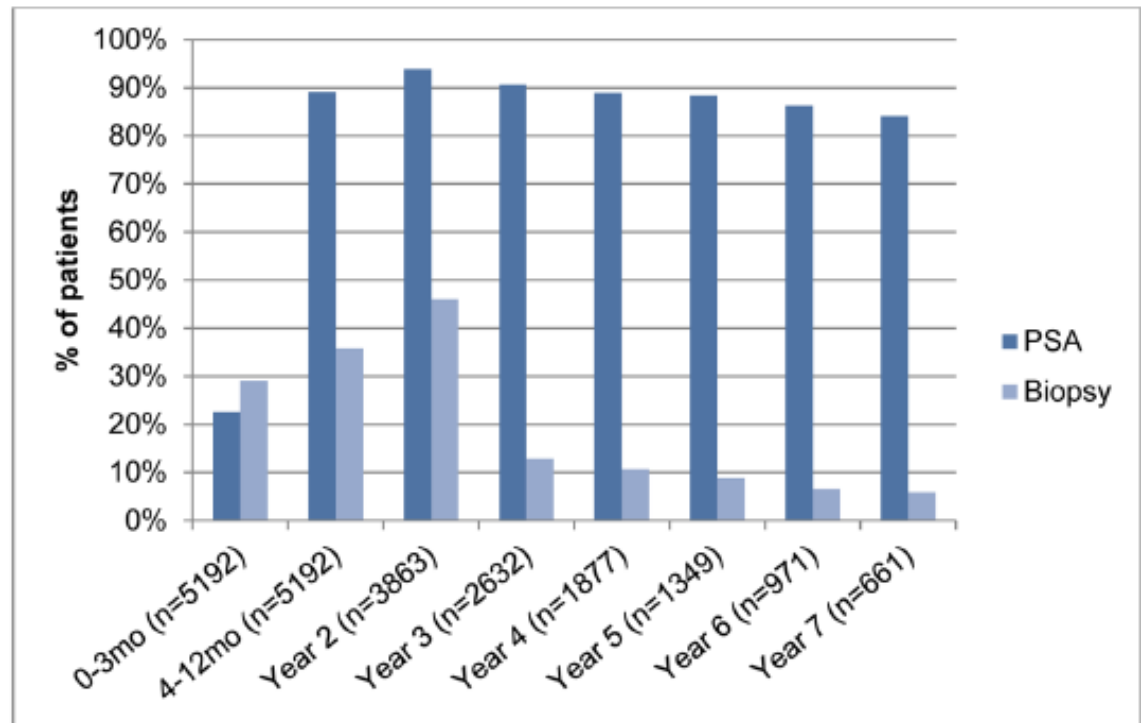
SURVEILLANCE: PAS DE PERTE DE CHANCE +++

Suivi

SEER database 2001-2009

N=5192 en SA

- 80% au moins 1 PSA / an
- < 13% BP au delà de 2 ans
- Suivi selon le protocole
PRIAS : 11%
Johns Hopkins : 5%



Acceptation de la SA

- Etude multicentrique 2010-2014
 - n=1503 patients
 - Evaluation anxiété peu après diagnostic avec échelle visuelle validée
 - Corrélation entre niveau angoisse et choix du traitement

En faveur de chirurgie :

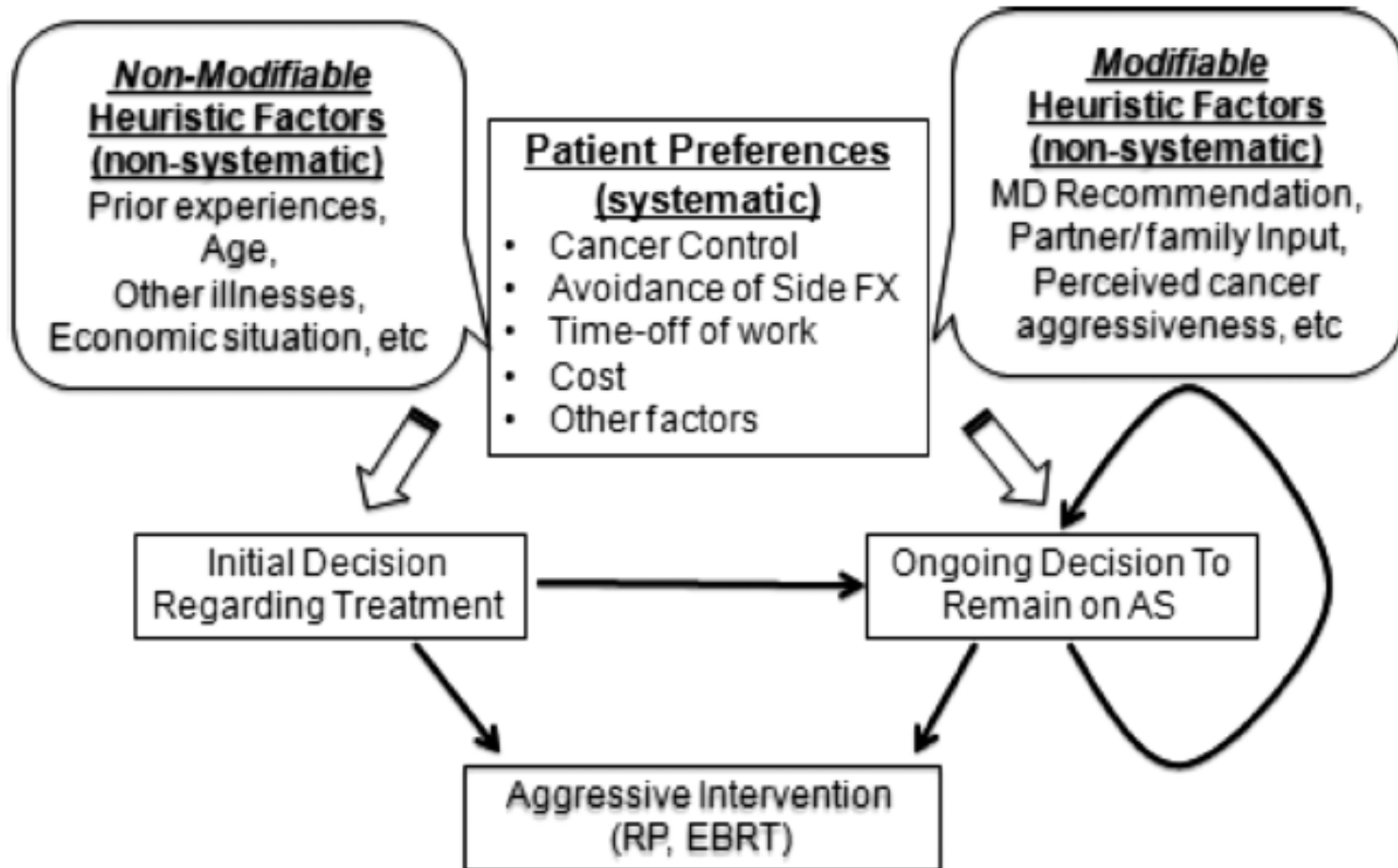
- Anxiété importante
- statut marital

En faveur de la SA

- ATCD CVasc
- Niveau d'étude
- Age

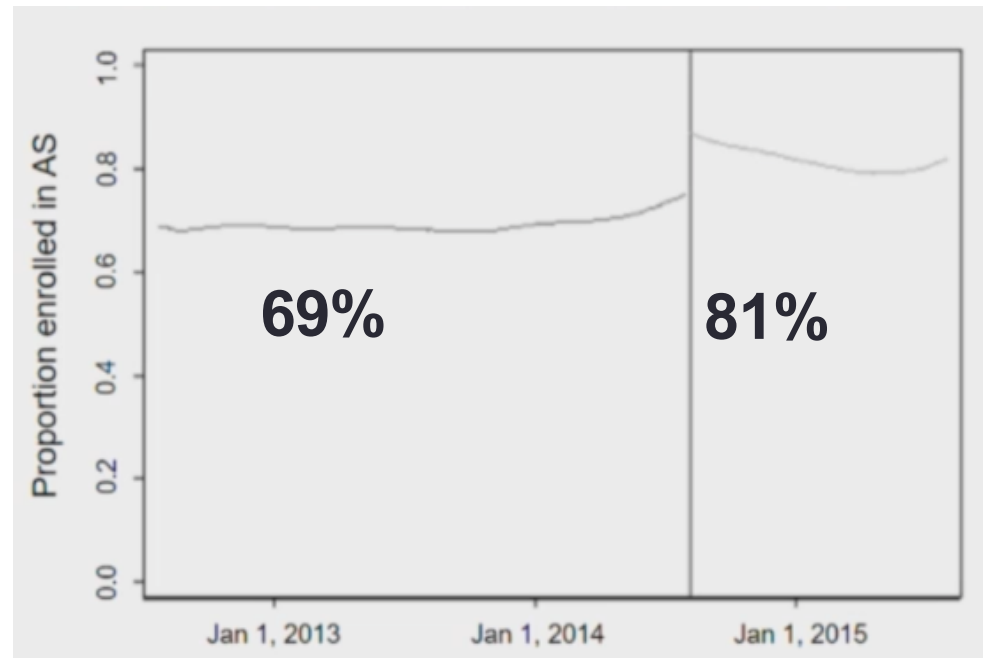
	Surgery vs AS		
	RRR	95% CI	p Value
Distress	1.07	1.01, 1.14	0.021
Hypertension	1.02	0.75, 1.40	0.888
Diabetes	0.90	0.57, 1.42	0.658
CVD	0.59	0.36, 0.96	0.034
Yrs of education	0.94	0.89, 0.99	0.026
Race:			
NonHispanic black	0.97	0.52, 1.82	0.928
Hispanic	0.89	0.40, 1.99	0.782
Married/cohabitating	1.86	1.18, 2.95	0.008
Employed	0.95	0.67, 1.36	0.794
Age	0.89	0.87, 0.92	0.000

Acceptation de la SA



Rôle de l'information délivrée

- FREIN A LA SA
 - manque d'information
 - croyance cancer = DANGER
 - SA pour patients agés
 - croyance Chirurgie = meilleure survie
 - angoisse = progression invisible du cancer
 - entourage : contre SA
- 1003 patients – CaP à faible risque
- 5 chirurgiens MSKCC : formés à la discussion et négociation
- Taux d'acceptation de SA 24 mois avant et 12 mois après



Abandon de SA

20 à 50 % de traitements secondaires
=> le plus souvent pour progression

6 à 30% d'abandon sans progression

- Anxiété
- Lourdeur suivi
- Apparition de symptômes urinaires => renforce anxiété
- Rôle du médecin +++

Etude de qualité de vie

Suivi de 9-11 ans SA (n=63) vs traitement curateur (n=278)

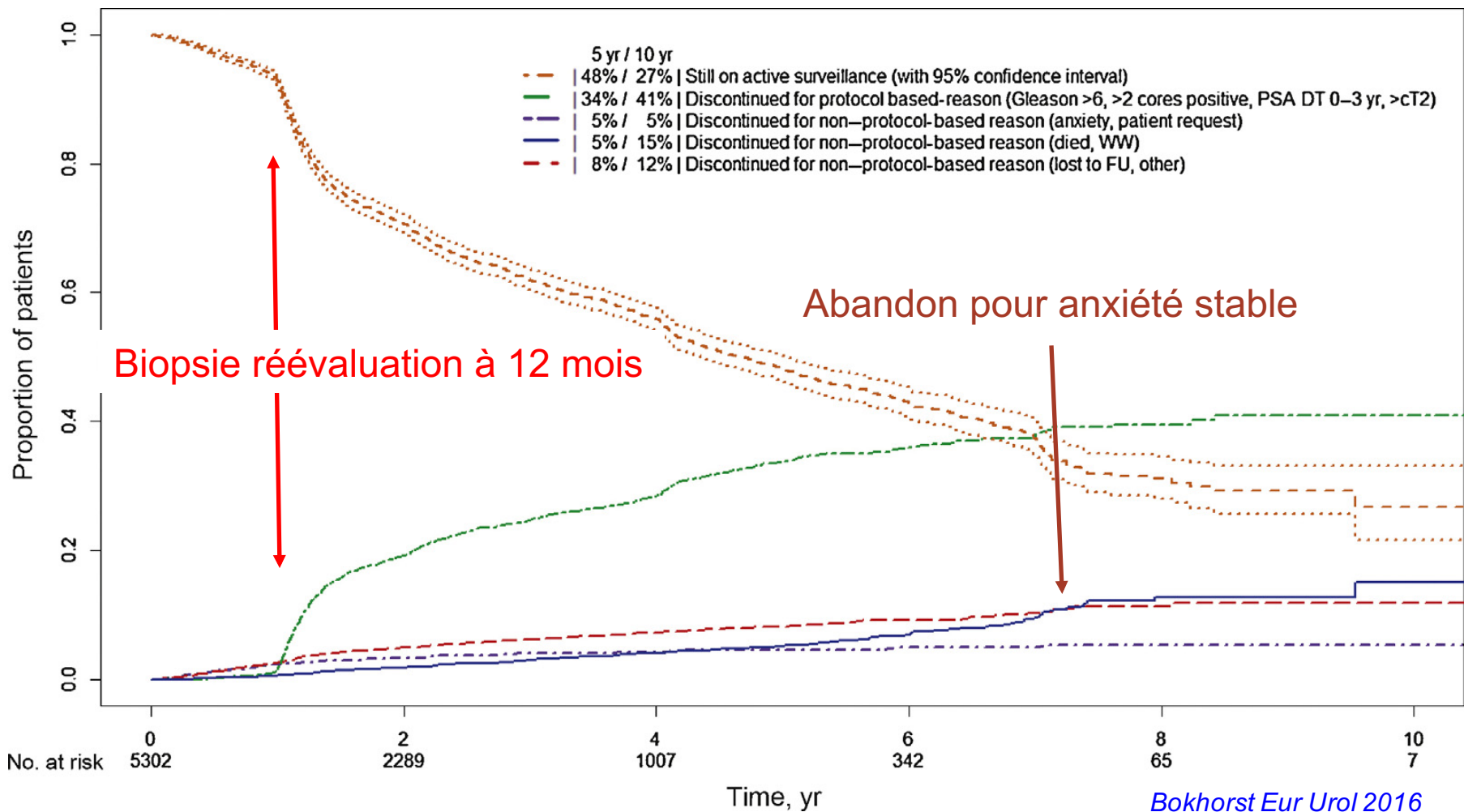
- Anxiété
- Insomnie
- Meilleurs qualité de vie urinaire, sexuelle et digestive

Abandon de SA

A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment

Leonard P. Bokhorst^{a,*}, Riccardo Valdagni^b, Antti Rannikko^c, Yoshiyuki Kakehi^d, Tom Pickles^c, Chris H. Bangma^a, Monique J. Roobol^a, for the PRIAS study group¹

Motif d'Arrêt de la SA



Recommandations

Recommandations SA	Niveau de preuve	Grade
La surveillance active est une option thérapeutique recommandée des cancers de la prostate à faible risque	2	A

AFU 2016

Recommendation - active surveillance	LE	GR
Offer active surveillance to patients with the lowest risk of cancer progression: > 10 years life expectancy, cT1/2, PSA ≤ 10 ng/mL, biopsy Gleason score ≤ 6, ≤ 2 positive biopsies, minimal biopsy core involvement (≤ 50% cancer per biopsy).	2a	A

EAU 2016

Evidence Level/ Recommendation Strength	Prostate Cancer Severity/Aggressiveness	
	Very Low Risk	Low Risk
A / Strong	Active Surveillance	NA
B / Moderate	NA	Active Surveillance

AUA 2016

Comparaisons des Recommandations

	CaP faible risque	Risque intermédiaire	Suivi	Imagerie
Cancer care Ontario CUAJ 2015	SA : stratégie de choix	Traitement actif; SA chez des patients sélectionnés	PSA/3-6 mois TR/1 an Biopsies systématiques dans les 6-12 mois puis tous les 3-5 ans	IRM si données cliniques ou pathologiques discordantes
NCCN / AUA 2017	VLR* : SA LR : toutes les options	Idem	PSA \leq /6 mois Biopsie \leq annuelle	IRM si suspicion de CaP agressif ou élévation du PSA
NICE 2016	Idem	Traitement radical si progression	PSA/3-4 mois, Biopsie <12 mois	IRM à l'inclusion
France 2016	SA	SA p. sélectionné (Grade 3 majoritaire)	PSA/3-6 mois Biopsie <18 mois	IRM dans le suivi

CONCLUSION

SA : stratégie thérapeutique validée et recommandée pour CAP très faible risque et faible risque

Résultats oncologiques et fonctionnels excellents => pas de perte de chance

Stratégie peu couteuse ; -16000\$/patients à 5 ans

Perspectives :

Anxiété, adhésion des patients et des cliniciens => information, discussion +++

Lourdeur et complications du suivi (notamment les BP) : nouveaux outils (Biomarqueurs, IRM, Biopsies ciblées en fusion d'images)