

Biomarqueurs diagnostiques dans la prise en charge initiale du cancer de la prostate intégrant l'imagerie

Biomarqueurs pronostiques dans la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate

Mise à jour 2019 du rapport
« AFU-SFBC-SFMN-SFP de 2017 »

Dr Pierre-Jean Lamy
IMAGENOME Institut d'Analyse Génomique
Montpellier, France

im@genome



AFU ASSOCIATION
FRANÇAISE
D'UROLOGIE

SFBC Société
Française
de Biologie
Clinique



Société Française
de Radiothérapie
Oncologique
SFRO



GFCO



Synthèse

Ann Biol Clin 2018 ; 76 (6) : 659-63

Pertinence des prescriptions de PSA total et de PSA libre

Pierre-Jean Lamy^{1,2}

Jean-Paul Brouillet³

Laurent Bermont⁴

Guy Fouillet⁵

Sylvain Loric⁶

ANNALES_{DE}
BIOLOGIE
CLINIQUE

- La prédiction de **détection d'un cancer** de la prostate avant une première série de biopsies se fonde sur le **toucher rectal et la valeur du PSA**.
 - **Les dosages du PSA sont prescrits en fonction de l'âge et du risque basé sur la valeur initiale du PSA (Lamy et al. Ann Bio Clin 2016)**

- La pratique large du PSA (dépistage) = le diagnostic de cancers jugés cliniquement non significatifs. Peut entraîner un risque de sur-traitement.
- A l'inverse, les biopsies de la prostate présentent des faux négatifs ou une mauvaise évaluation du risque)
- La biopsie de prostate est un acte invasif potentiellement responsable de complications.

-> **Les outils (clinique, biologique, radiologique) et des stratégies les combinant (nomogrammes) permettraient d'éviter de proposer des biopsies inutiles qui auraient une très haute probabilité de s'avérer négatives, sans pour autant manquer la détection de cancers significatifs.**

1) L'apport de l'imagerie : IRM multiparamétrique

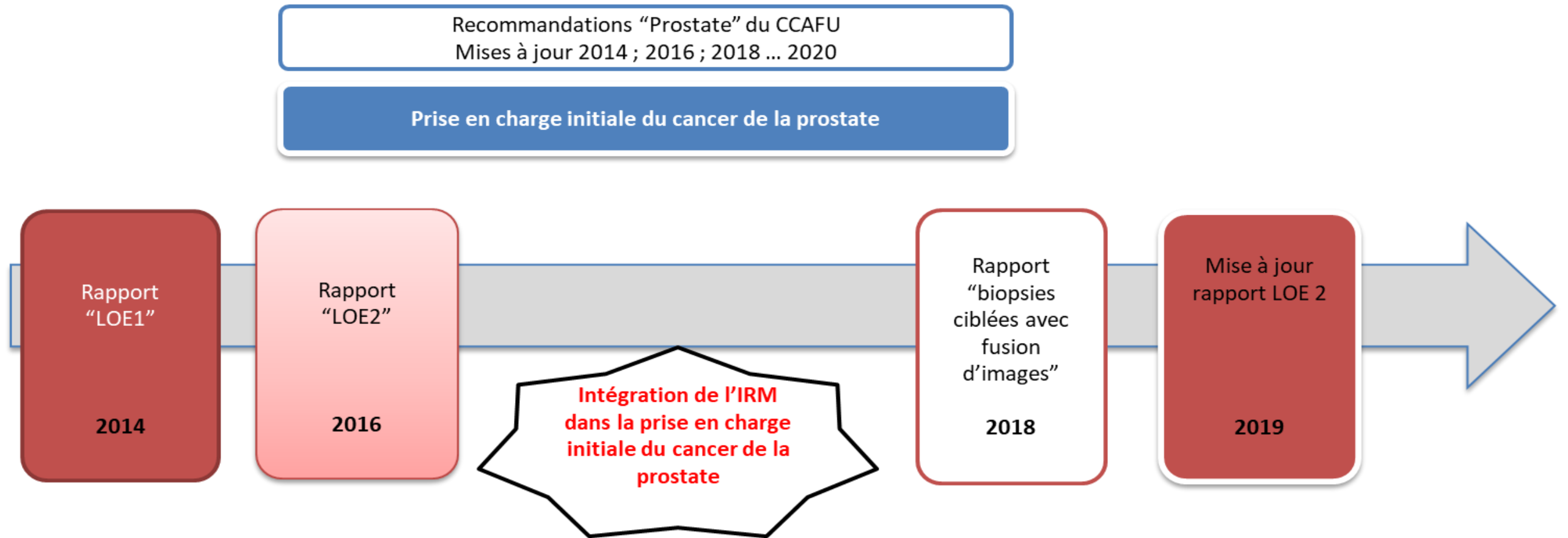
- La place de l'IRM-mp est déjà validée
 - ✓ avant une deuxième série de biopsies, ou biopsies itératives
 - ✓ avant une première série de PBP
- La place de l'IRM-mp n'est pas validée
 - ✓ dans la validation de l'indication de surveillance active ;
 - ✓ dans le suivi d'un patient sous surveillance active;

2) Biomarqueurs pour la prédiction des formes agressives de cancer

- ✓ sanguins
- ✓ Urinaires
- ✓ Tissulaires

OBJECTIFS DU PROJET

ACTUALISER LES DIFFÉRENTES EXPERTISES ÉLABORÉES SUR LA PLACE DES BIOMARQUEURS ET DE L'IMAGERIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE



VALIDATION ANALYTIQUE -> Décrire les techniques d'analyse sous leurs aspects pré-analytiques, analytiques et post-analytiques

VALIDATION CLINIQUE -> Evaluer le niveau de preuve

UTILITÉ CLINIQUE bénéfice clinique net (ex : biopsies évitées / nombre de cancers agressifs manqués)

MÉTHODE MIXTE

- **Revue de la littérature**
 - ✓ Stratégie de recherche bibliographique systématique
 - ✓ Sélection des études selon des critères fixés *a priori*
 - ✓ Extraction des données
 - ✓ Analyse critique méthodologique, des données analytiques et de la pertinence clinique
 - ✓ Rédaction de l'argumentaire
 - ✓ Rédaction des conclusions et attribution des niveaux de preuve

- **Discussion d'experts et Synthèse**

- **Relecture nationale**

GRUPE DE PILOTAGE

- **AFU** : Xavier Rébillard, Montpellier
- **SFBC** : Pierre-Jean Lamy, Montpellier
- **SFP** : Gaëlle Fromont-Hankard, Tours
- **SFR-SIGU** : Olivier Rouvière, Lyon

CHARGÉS DE PROJET

- Jérôme Denis, biologiste, Paris
- Jean-Philippe Dimier, urologue, Montpellier
- Mathieu Roumiguié, urologue, Toulouse

GRUPE DE TRAVAIL MULTIDISCIPLINAIRE

- Philippe Beuzeboc, oncologue médical, Suresnes
- Christophe Hennequin, oncologue-radiothérapeute, Paris
- Jacqueline Lehmann-Che, biologiste, Paris
- Bernard Malavaud, urologue, Toulouse
- Guilhem Roubaud, oncologue médical, Bordeaux
- François Rozet, urologue, Paris
- Guy Volk, représentant de patients, ANAMACaP, Sarrebourg

MÉTHODOLOGISTE

- Diana Kassab-Chahmi, chef de projet, AFU, Paris

SANGUINS

- PHI (Prostate Health Index) ($[-2] \text{proPSA} / \text{fPSA} \times \sqrt{\text{PSA}}$)
- OPKO 4Kscore Prostate cancer Test (4 kallikreins Panel)
- Densité de PSA (PSA/VOLUME)
- STHLM3 (age, first-degree family history of prostate cancer, and a previous biopsy), blood biomarkers (total PSA, free PSA, ratio of free/total PSA, hK2, MIC1, and MSMB), genetic markers (a genetic score based on 254 single-nucleotide polymorphisms [SNPs] and an explicit variable for the HOXB13 SNP), and prostate examination (digital rectal examination [DRE], and prostate volume)

URINAIRES

- **PCA3** (ARN non codant du gène PCA3)
- **MiPS (Mi-Prostate Score)** PCA3 + T2 score (TMPRSS2:ERG urinaire+PSA sérique)
- **Select MDx** ARN urinaire de gènes cibles DLX1 et de HOXC6 par comparaison à la référence PSA

SIGNATURES MOLÉCULAIRES

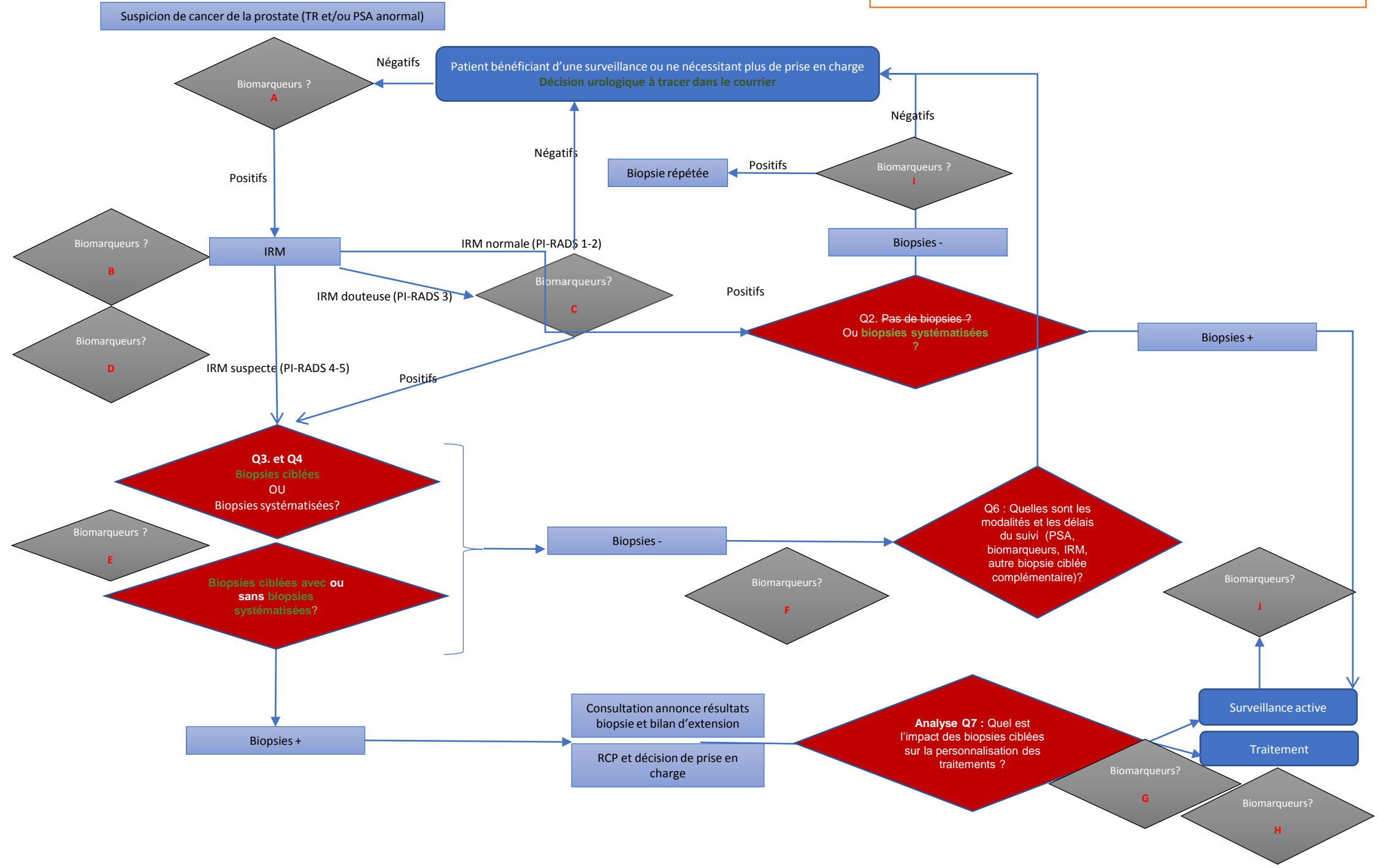
- **ONCOTYPE DX** : 17 gènes
- **PROLARIS** : 46 gènes
- **DECIPHER** : 22 gènes

CALCULATEURS DE RISQUE OU NOMOGRAMMES

GRILLE DE SIMON – NIVEAU DE PREUVE DES CONCLUSIONS

NIVEAU DE PREUVE	DESCRIPTION DES ÉTUDES	ETUDES DE VALIDATION DISPONIBLES
LOE IA	Prospectives dédiées à l'étude du biomarqueur, utilisant des échantillons collectés prospectivement en temps réel	Non nécessaires
LOE IB	Prospectives non dédiées à l'étude du biomarqueur, utilisant des échantillons archivés prospectivement dans le cadre d'une autre étude	1 ou 2 études avec des résultats concordants
LOE IIB	Prospectives non dédiées à l'étude du biomarqueur, utilisant des échantillons archivés prospectivement dans le cadre d'une autre étude	Aucune étude ou plusieurs études avec des résultats non concordants
LOE IIC	Prospectives-observationnelles (registre)	1 ou 2 études avec des résultats concordants
LOE IIIC	Prospectives-observationnelles (registre)	Aucune étude ou 1 étude avec des résultats concordants ou non concordants
LOE IV-VD	Rétrospectives-observationnelles	-

En vert les situations recommandées par le groupe de travail
Les biomarqueurs concernés, leurs niveaux de preuve et la littérature sous jacente sont au niveau de la diapositive suivante.



Conclusions

- **Sans IRM** : Le **phi**, le **4Kscore** [Lamy et al. 2017], **PCA3** et **densité du PSA** ont un niveau de preuve suffisant pour discriminer les cancers indolents des cancers agressifs
- **Pour améliorer l'IRM** :
 - Le **phi**, la **densité de PSA** et **certaines nomogrammes** affichent les meilleures valeurs de LOE.
 - Si lésions PI-RADS 1-2, la **densité de PSA (< 0,15)** peut permettre l'identification d'un sous-groupe à très faible risque de cancer cliniquement significatif (LOE IIC).
 - En cas d'IRM-mp équivoque (PI-RADS 3), le **phi semble supérieur à la densité de PSA** pour l'indication de la biopsie (LOE IIIC).
- **Arrêter la surveillance active** : **4Kscore** et **STHLM3** (LOEB)
- **Place des signatures génomiques** (Oncotype DX, Prolaris and Decipher) : décider une désescalade ou intensification de traitement. A valider LOE B et C



MERCI DE VOTRE ATTENTION

im@genome

Contact

Dr Pierre-Jean Lamy

imagenome@labosud-ocbiologie.fr

<http://imagenome.fr/>

