

Les biomarqueurs émergents du cancer de la prostate

Dr ARNAS RAKAUSKAS^a, Dr PAUL MARTEL^a, Pr BEAT ROTH^a et Dr MASSIMO VALERIO^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 2078-81

En dépit de nombreuses innovations, l'itinéraire clinique du cancer de la prostate reste à ce jour imparfait. Ainsi, l'indication à une première et une deuxième biopsie, le choix du traitement approprié et l'ajout d'un traitement adjuvant sont autant de situations où des biomarqueurs, diagnostiques comme pronostiques, pourraient améliorer des décisions parfois lourdes de conséquences. De nombreux biomarqueurs émergents, avec leurs caractéristiques propres, bénéficient déjà d'un certain degré de validation clinique dans des situations précises. Néanmoins, une évaluation prospective de leur performance et de leur intérêt médico-économique global reste essentielle. Nous proposons dans cet article un tour d'horizon de ces nouveaux outils, ce pour chaque étape dans la prise en charge d'un cancer de la prostate.

Emerging biomarkers of prostate cancer

Despite recent innovation, the clinical pathway in prostate cancer is not perfect. The indication to first and control biopsy, as well as treatment choice and adjuvant treatment are clinical scenarios in which diagnostic and prognostic biomarkers might assist in clinical decision making. Some emerging biomarkers have been validated in specific clinical scenarios. Nevertheless, their utility and cost effectiveness in the current clinical pathway is yet to be proven. The aim of this article is to present the current available evidence on the novel biomarkers and discuss their role for each stage of prostate cancer care.

INTRODUCTION

Introduit dans la pratique clinique dans les années 1990, l'antigène spécifique de la prostate (PSA) est encore à présent le biomarqueur le plus utilisé dans le cancer de la prostate. Le PSA est employé comme test de dépistage et entre en ligne de compte dans le pronostic de la maladie. Il s'agit d'un biomarqueur à la sensibilité élevée, mais sa faible spécificité en fait une arme à double tranchant, alimentant un intense débat quant à son réel bénéfice. En effet, si son utilisation dans le cadre du dépistage diminue la mortalité spécifique de ce cancer chez des patients avec une longue espérance de vie,¹ son usage systématique dans la population générale mène à un surdiagnostic et un risque de surtraitement.² Cette situation justifie les recherches actuelles sur de nouveaux biomarqueurs, avec l'espoir d'améliorer davantage l'itinéraire clinique actuel.

Le comportement biologique d'un cancer de la prostate est très hétérogène. Il s'agit d'une maladie indolente chez une majorité de patients alors que l'évolutivité peut être très

importante pour une minorité. Ainsi, l'évaluation du risque individuel au temps du dépistage est critique car elle orientera des décisions diagnostiques et thérapeutiques judicieuses. La classification proposée initialement en 1998 par D'Amico afin de déterminer le risque de progression est illustrée dans le **tableau 1**. Le risque est stratifié en fonction du taux de PSA, du score de pathologie (Gleason score, ou grade ISUP (International Society of Urological Pathology)) et du stade clinique. La prise en charge adéquate dépendra in fine d'une gestion adéquate de ce risque en fonction de l'état du patient, de sa survie présumée et de ses préférences. Si le consensus établi veut que l'on surveille les maladies à bas risque et que l'on soit idéalement curatif dès la détection d'un risque intermédiaire, la réalité est souvent plus complexe. Cela est particulièrement bien illustré dans des séries de surveillance active de patients présentant un risque intermédiaire, où environ 50% d'entre eux présentent une progression à 3 ans de l'inclusion alors que la maladie reste parfaitement stable pour l'autre moitié, ce pour des raisons encore mal comprises.³

Afin de déterminer le potentiel rapport risque/bénéfice thérapeutique au long terme, plusieurs nomogrammes ont été développés, combinant différentes variables cliniques pertinentes.^{4,5} Ce sont des outils puissants qui ont été validés dans de larges cohortes de patients suivis cliniquement ou traités de manière active. Ces nomogrammes gratuits et disponibles sur internet offrent une prédiction du potentiel en termes de gain de survie à 10 et 15 ans. En outre, ces nomogrammes peuvent estimer la probabilité d'un patient de présenter une récurrence à distance ou d'avoir des effets secondaires en fonction du choix thérapeutique.

Récemment, plusieurs nouveaux biomarqueurs sont arrivés sur le marché et certains sont déjà validés pour l'utilisation clinique.² Dans certaines situations cliniques précises, ces biomarqueurs promettent de combler les zones grises sujettes à amélioration. Cependant, la marge d'amélioration n'est pas toujours significative. Par exemple, en cas de maladie à très bas risque de progression, les modèles pronostiques actuels

TABLEAU 1 Classification du risque de la progression selon D'Amico

cT: stade clinique; ISUP: International Society of Urological Pathology; PSA: antigène spécifique de la prostate.

	Bas risque	Risque intermédiaire	Haut risque
PSA, ng/ml	≤ 10	10-20	≥ 20
Gleason (ISUP grade)	6 (ISUP 1)	7 (ISUP 2)	≥ 8 (ISUP ≥ 3)
cT	≤ 2a	2b	≥ 2c

^aService d'urologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
arnas.rakauskas@chuv.ch | paul.martel@chuv.ch | beat.roth@chuv.ch
massimo.valerio@chuv.ch

ont une performance suffisante, rendant ainsi très discutable la valeur ajoutée d'un quelconque biomarqueur.⁶

QUELLE UTILITÉ, DANS QUELLE SITUATION ?

Il existe essentiellement trois types de prélèvement à la source du développement de nouveaux biomarqueurs du cancer de la prostate: urinaire, sanguin et tissulaire. Le **tableau 2** mentionne les principaux tests disponibles et prometteurs. Leur application est très spécifique à une situation précise, et diffère donc selon le stade de la prise en charge. Les sous-paragraphes suivants résument l'utilité et les promesses de ces outils émergents dans différents scénarios cliniques avec l'exemple d'un nouveau biomarqueur validé (**figure 1**).

Indication à une première série de biopsies

Le dépistage du cancer de la prostate est effectué chez les hommes préalablement informés par un dosage du PSA et un examen clinique de la prostate, menant à terme et selon indication à une IRM de la prostate, voire des biopsies diagnostiques. Comme discuté plus haut, la spécificité du diagnostic initial par PSA et toucher rectal est faible.⁷ Dès lors, certains patients ayant un PSA élevé n'ont pas de maladie significative; il existe à ce jour de nouveaux biomarqueurs proposant d'identifier ce groupe de patients chez qui une biopsie pourrait être évitée.

SelectMDx est un test génétique effectué sur un échantillon d'urine après massage prostatique. Cette analyse mesure quantitativement l'ARN messager des gènes *DLX1* et *HOXC6*, associés au cancer de la prostate. Le score final est calculé en prenant en compte certains paramètres cliniques comme l'âge, le PSA, le toucher rectal et le volume prostatique. L'étude initiale conclut à une valeur prédictive négative du test à > 95% pour la détection d'une maladie significative (Gleason score ≥ 7).⁸ Une étude prospective multicentrique récente a démontré que 38% des hommes pourraient ainsi éviter une biopsie de la prostate, par ajout de ce test au dépistage préliminaire.⁹

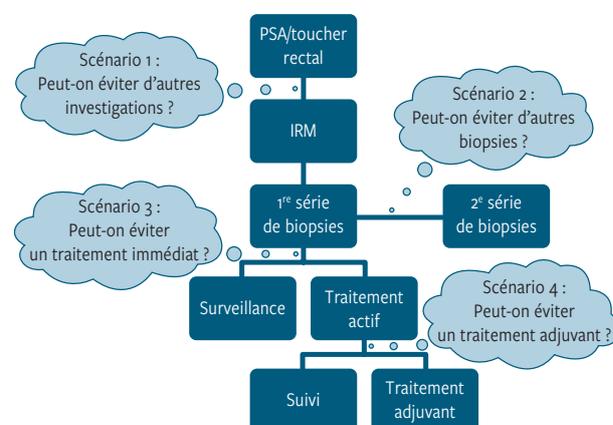
TABLEAU 2 Biomarqueurs émergents du cancer de la prostate

Le tableau indique l'utilité des biomarqueurs émergents du cancer de la prostate dans les différentes étapes de la prise en charge.

Moment de la prise en charge	Biomarqueur	Résultat
Première série de biopsies	<i>SelectMDx</i>	Valeur prédictive négative > 95% pour exclure un cancer de la prostate de score de Gleason ≥ 7
Deuxième série de biopsies	<i>ConfirmMDx</i>	Valeur prédictive négative > 90% pour exclure un cancer de la prostate de score de Gleason ≥ 7 après une première série de biopsies négatives
Surveillance vs traitement actif	<i>Prolaris</i>	Évaluation du risque de mortalité et développement de métastases à long terme
Traitement adjuvant	<i>Decipher</i>	Performance de 81% pour estimer le risque de progression vers une maladie métastatique à 10 ans

FIG 1 Utilité possible des nouveaux biomarqueurs dans différents scénarios

Schéma simplifié.



Indication à une deuxième série de biopsies

Un biomarqueur pourrait être également utile dans la situation où la suspicion clinique d'un cancer de la prostate reste forte, malgré une première série de biopsies négatives. Plusieurs biomarqueurs ont été développés afin de sélectionner les patients chez qui une deuxième série de biopsies est indiquée.

ConfirmMDx est un test tissulaire. Il s'agit à nouveau d'un score incluant la mesure de variations épigénétiques dans l'échantillon prostatique bénin de la prostate évaluant le risque d'une maladie à haut risque dans les tissus adjacents. Suite à une première série de biopsies aléatoires négatives, la valeur prédictive négative de *ConfirmMDx* est estimée à environ 90%.^{10,11} De plus, ce score pourrait trouver une application dans le cadre d'une surveillance active afin d'exclure une progression clinique pendant le suivi.¹²

Choix entre surveillance active ou traitement curatif

Dans certaines situations, le choix entre la surveillance active et un traitement curatif est sans aucun doute la décision la plus difficile. En pratique, la zone grise se manifeste lorsque les critères cliniques et histopathologiques de la maladie diagnostiquée sont à la limite entre une surveillance et un traitement actif, le patient se retrouve alors face à un véritable choix. Un biomarqueur pronostique fiable serait un atout clinique inestimable pour conseiller adéquatement les patients dont le bénéfice oncologique à long terme d'un traitement curatif précoce serait établi. De plus, le choix d'une surveillance active peut souvent s'accompagner d'une anxiété importante, qui pourrait alors être limitée par un biomarqueur pronostique rassurant.

Prolaris est un test génétique tissulaire qui analyse 46 gènes liés au cancer, indiquant l'agressivité potentielle de la tumeur. Un score élevé est associé avec un risque augmenté de métastases et de mortalité spécifique au cancer de la prostate. Une revue systématique a conclu que ce test n'a pas d'impact convaincant sur la prise en charge globale pour la majorité des patients.¹³ En revanche, un bénéfice potentiel dans la

sélection des patients à bas risque nécessitant cependant un traitement curatif est observé dans une large étude prospective.¹⁴

Choix d'un traitement adjuvant

Suite à l'identification d'une maladie à haut risque de progression après prostatectomie radicale, se pose la question d'un traitement adjuvant par radiothérapie locale.¹⁵ Cependant, le traitement adjuvant augmente sensiblement le risque de complications et il devrait ainsi être effectué sur indication précise, quand le risque oncologique est mesurable.

Decipher est un test génétique tissulaire effectué sur la pièce de prostatectomie radicale. Il mesure l'expression de 22 gènes associés à la progression métastatique, définissant ainsi un score de risque.¹⁶ En cas de score élevé, la probabilité de développer des lésions à distance sur 10 ans est évaluée à 25%, comparativement à 5% en cas de score bas.¹⁷

DISCUSSION

La prise en charge du cancer de la prostate a considérablement gagné en précision suite à l'introduction de l'IRM, des biopsies ciblées en fusion d'images et de l'évolution en parallèle de nos nomogrammes validés sur le long terme. Malgré tout, cet itinéraire classique peut être encore amélioré dans certaines situations. Les biomarqueurs, quoique émergents, montrent un potentiel d'affinement de l'itinéraire clinique. Les différentes situations explicitées en amont illustrent comment certaines zones d'ombre pourraient à l'avenir être clarifiées par l'apport de ces biomarqueurs. Néanmoins, leur intégration dans l'itinéraire clinique standard reste à évaluer avec précision.

L'utilisation de ces nouveaux outils s'intègre dans une évaluation globale de la situation oncologique et doit, comme tout autre test, être pondérée et discutée avec les patients. Un test complexe présente toujours un risque d'erreur dans l'interprétation, conduisant à une prise en charge inadaptée.¹⁸ De plus, les biomarqueurs devraient être utilisés seulement dans les contextes cliniques où leur utilité a été validée. Il est important de souligner que la plupart des nouveaux biomarqueurs ont montré une utilité clinique dans des contextes bien précis, leur complémentarité avec des tests modernes, dont l'IRM, reste à démontrer pour la plupart d'entre eux.¹⁹

Ainsi, l'utilisation de biomarqueurs oncologiques doit être appliquée dans un cadre défini, par des médecins informés des limitations et qui auront le souci d'interpréter les résultats dans le contexte global du patient.

Le prix de nombreux tests basé sur la mesure de biomarqueurs reste élevé. Le rapport coût/efficacité à l'usage n'est pas démontré.²⁰ Quelques études suggèrent cependant un bénéfice économique potentiel de leur intégration dans le dépistage.^{21,22} Leur utilisation à large échelle sera donc dépendante de leur capacité à limiter en proportion le surtraitement et les coûts globaux liés au cancer de la prostate. À ce jour, le niveau d'évidence reste très faible.

CONCLUSION

Plusieurs nouveaux biomarqueurs du cancer de la prostate sont disponibles et trouvent une application encore souvent limitée dans des cas de figure bien définis. Si certains présentent un intérêt évident, leur intégration en routine nécessitera immanquablement de collecter des données prospectives. Leur utilisation devrait donc rester limitée aux spécialistes qui devront prescrire et interpréter prudemment les résultats dans leur contexte global.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les biomarqueurs émergents pour cancer de la prostate peuvent être utiles à plusieurs étapes de la prise en charge: nécessité d'une biopsie, choix du traitement et nécessité d'un traitement adjuvant
- Pour l'instant, les nouveaux biomarqueurs devraient être utilisés seulement par un spécialiste qui peut interpréter les résultats dans le contexte global
- Le manque des études comparatives et le potentiel d'absence d'impact sur la prise en charge devraient être discutés avec le patient avant le test, étant donné que les coûts restent élevés pour la majorité des biomarqueurs

1 *Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;76:43-51.

2 **Cooperberg MR, Carroll PR, Dall'Era MA, et al. The State of the Science on Prostate Cancer Biomarkers: The San Francisco Consensus Statement. *Eur Urol* 2019;76:268-72.

3 *Rakauskas A, Tawadros T, Lucca I, et al. Active Surveillance in Males with Low- to Intermediate-Risk Localized Prostate Cancer: A Modern Prospective Cohort Study. *Investig Clin Urol* 2021;62:416-22.

4 *Predict Prostate. Disponible sur :

prostate.predict.nhs.uk/.

5 *Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Prostate Cancer Nomograms: Pre-Radical Prostatectomy. Disponible sur : www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op.

6 Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol* 2016;34:2182-90.

7 Mistry K, Cable G. Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for

Prostate Carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003;16:95-101.

8 **Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al. Detection of High-Grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol* 2016;70:740-8.

9 Hendriks RJ, van der Leest MMG, Israël B, et al. Clinical Use of the SelectMDx Urinary-Biomarker Test with or without mpMRI in Prostate Cancer Diagnosis: A Prospective, Multicenter Study in Biopsy-Naïve Men. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;pub ahead of print.

10 Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P,

et al. Clinical Utility of an Epigenetic Assay to Detect Occult Prostate Cancer in Histopathologically Negative Biopsies: Results of the MATLOC Study. *J Urol* 2013;189:1110-6.

11 Partin AW, Van Neste L, Klein EA, et al. Clinical Validation of an Epigenetic Assay to Predict Negative Histopathological Results in Repeat Prostate Biopsies. *J Urol* 2014;192:1081-7.

12 Van Neste L, Groskopf J, Grizzle WE, et al. Epigenetic Risk Score Improves Prostate Cancer Risk Assessment. *Prostate* 2017;77:1259-64.

13 Health Quality Ontario. Prolaris Cell Cycle Progression Test for Localized

Prostate Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2017;17:1-75.

14 Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE, et al. Validation of a Cell-Cycle Progression Gene Panel to Improve Risk Stratification in a Contemporary Prostatectomy Cohort. *J Clin Oncol* 2013;31:1428-34.

15 European Association of Urology. Classification and Staging Systems. In: *European Association of Urology. Prostate Cancer*. Disponible sur : uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#4.

16 Erho N, Crisan A, Vergara IA, et al.

Discovery and Validation of a Prostate Cancer Genomic Classifier that Predicts Early Metastasis Following Radical Prostatectomy. *PLoS One* 2013;8:e66855.

17 Spratt DE, Yousefi K, Deheshi S, et al. Individual Patient-Level Meta-Analysis of the Performance of the Decipher Genomic Classifier in High-Risk Men after Prostatectomy to Predict Development of Metastatic Disease. *J Clin Oncol* 2017;35:1991-8.

18 Nandyala AS, Nelson LA, Lagotte AE, Osborn CY. An Analysis of Whether Health Literacy and Numeracy Are Associated with Diabetes Medication Adherence. *Health Lit Res Pract* 2018;2:e15-e20.

19 Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378:1767-77.

20 Nevo A, Navaratnam A, Andrews P. Prostate Cancer and the Role of Biomarkers. *Abdom Radiol (NY)* 2020;45:2120-32.

21 Govers TM, Caba L, Resnick MJ. Cost-Effectiveness of Urinary Biomarker Panel in Prostate Cancer Risk Assessment. *J Urol* 2018;200:1221-6.

22 Dijkstra S, Govers TM, Hendriks RJ, et al. Cost-Effectiveness of a New Urinary Biomarker-Based Risk Score Compared to Standard of Care in Prostate Cancer Diagnostics – A Decision Analytical Model. *BJU Int* 2017;120:659-65.

* à lire

** à lire absolument