



CHAPITRE 5 Perspectives

Le passé
Le présent
L'avenir

Les perspectives d'une technique découlent du passé, s'enrichissent du présent et préparent l'avenir.

LE PASSE

Depuis une quinzaine d'années on observe des variations dans le diagnostic et le traitement des cancers localisés de prostate.

1 - EVOLUTION DIAGNOSTIQUE

Les cancers localisés de prostate sont en constante augmentation.

Une étude conduite aux Etats Unis entre 1974 et 1990 par l'American College of Surgeons Commission on Cancer (304) a enregistré les variations épidémiologiques suivantes :

- ◆ l'âge moyen du diagnostic était identique en 1984 et 1990, respectivement de 72,2 et 72,3 ans.
- ◆ en 1984 le taux des patients diagnostiqués avant 60 ans était de 8,1 %, en 1990 il était de 7,1 %.
- ◆ la distribution des stades cliniques montre une augmentation nette des stades localisés. (T1 et T2) (A et B), et une diminution des stades T3 et N+ (C et D) (fig 1).
- ◆ 64,6 % des tumeurs étaient bien ou modérément différenciées en 1984 comparées à 67,8 % en 1990.

Une autre étude américaine, (284) dans le cadre du programme SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) qui recense les données démographiques, diagnostiques, pathologiques et thérapeutiques de tous les cancers nouvellement diagnostiqués, rapporte l'évolution des taux d'incidence du cancer de prostate chez les hommes de 50 à 79 ans dans 9 zones. Ces taux d'incidence sont corrélés avec les stades au moment du diagnostic entre 1983 et 1989 (figure 2). On note que l'incidence du cancer de prostate et le nombre de stades localisés s'élèvent nettement, alors que les stades régionaux et métastatiques restent à peu près stables.

Bien qu'il existe des différences d'incidence dans les 9 zones étudiées allant du simple au double, les taux de mortalité liés au cancer sont cependant équivalents dans toutes les zones. De même les taux de mortalité liés au cancer dans chacune de ces zones n'a pas changé de manière appréciable entre 1983 et 1988.

Les taux d'incidence variables d'une région à l'autre des Etats Unis ne sont probablement pas liés à la distribution des facteurs de risque, mais plus vraisemblablement à un dépistage différent.

Globalement le taux d'incidence du cancer de prostate augmente depuis plus de 20 ans (121) . Cette augmentation semble due en partie à une augmentation de détection des cancers infracliniques au cours des résections endourétrales de prostate pour hypertrophie bénigne (378).

2 - EVOLUTION DES MODES DE TRAITEMENT :

Les protocoles de recherche clinique dans le domaine du cancer de prostate sont peu nombreux puisque 1,9 % des patients étaient inclus dans une étude en 1984 (protocole intra ou inter institutions) et 1,7 % en 1990. Ces protocoles ont concerné la chimiothérapie et la radiothérapie (304).

L'American Collège of Surgeons Commission on Cancer a étudié les différents modes de traitement. Il existe un taux relativement constant d'utilisation de la radiothérapie. Par contre on note une moindre utilisation de l'hormonothérapie ainsi que de l'abstention thérapeutique. Enfin il existe une augmentation nette du nombre de prostatectomies radicales (figure 3).

Les modes de traitement sont proposés différemment selon les stades du cancer (tableau 1). De 1984 à 1990 la prostatectomie radicale est en constante augmentation, principalement pour les stades T2 où elle a presque doublé. Pour les autres stades sa progression est de moindre importance. Les mêmes auteurs (304) rapportent une augmentation des taux de survie spécifique à 5 ans entre 1974 et 1984 mais ne précisent toutefois pas si cette amélioration de survie est significative ou non.

L'étude de l'évolution de la prostatectomie radicale au cours du temps, en fonction des aires géographiques, de l'âge des patients bénéficiaires de MEDICARE (285), mais également dans le cadre des enquêtes SEER (284), et de l'American College of Surgeons Commission on Cancer (304), (305) permet les constatations suivantes :

- ◆ le taux de prostatectomies radicales (calculé pour 100 000 patients) augmente à tous les âges mais plus rapidement chez l'homme âgé de 70 à 79 ans chez qui il est de 34,90 %. Pour les hommes de 50- 59 ans et 60-69 ans il augmente de 19,90 % et 25,9 % respectivement (figure 4).
- ◆ le pourcentage des patients traités par prostatectomie radicale a été multiplié par 2 dans les tranches d'âge 60-69 ans , multiplié par 3 dans la tranche 70-74 et par 4 dans la tranche 75-79 ans (tableau 2).
- ◆ il existe enfin des différences nettes entre les régions des Etats Unis concernant le nombre de prostatectomies radicales réalisées (284), (285). Une étude épidémiologique française montrerait sans doute les mêmes différences de prise en charge entre les régions.

Tableau 1 : Evolution des modalités de traitement par stade clinique pour les cancers de prostate nouvellement diagnostiqués (%) (American College of Surgeons Commission on Cancer) (304).

Tableau 2 : Nombre et proportion de patients porteurs d'un cancer localisé de prostate traités par prostatectomie radicale (PR) selon l'année de diagnostic et l'âge (American College of Surgeons Commission on Cancer) (305).

CONCLUSION

Ces variations de pratiques traduisent l'existence de controverses concernant le traitement actuel du cancer localisé de prostate et qu'il convient d'analyser en détail.

LE PRESENT

L'absence de consensus dans le domaine du traitement du cancer localisé de prostate est lié à l'absence d'études cliniques apportant à un niveau suffisant et irréfutable la preuve de la supériorité d'un traitement par rapport aux autres.

Il n'existe en effet que deux études randomisées. L'une a comparé la prostatectomie radicale à la surveillance guidée sur les symptômes et ne montre aucune différence significative après 15 ans de suivi entre les deux types de traitements (188). L'autre a comparé la prostatectomie radicale à la radiothérapie externe et met en évidence un taux de progression locale et métastatique moins important pour la prostatectomie radicale sans analyse de mortalité (363).

Pour pallier à cette carence d'essais randomisés, des revues de la littérature ont été réalisées ainsi que des études de simulation (aide à la décision).

Une autre voie de recherche a été proposée et consiste, grâce aux études anatomo-pathologiques des pièces de prostatectomie radicale, à définir des groupes pronostics permettant d'orienter la thérapeutique.

L'analyse des controverses comporte deux volets qui s'opposent. L'un concerne le bilan clinique rétrospectif des traitements de ces dernières années. L'autre n'appartient pas aux cliniciens, c'est celui des simulations théoriques proposées par les statisticiens.

1 - RESULTATS DES ETUDES RETROSPECTIVES :

L'analyse des études rétrospectives comparant la prostatectomie radicale aux autres traitements du cancer localisé de prostate ne permet d'obtenir que des résultats à faible niveau de preuve. De nombreux critères sont utilisés et bien souvent ils ne sont pas standardisés entre eux, d'où les multiples biais possibles.

Si l'on prend l'exemple de la survie, les écueils sont les suivants :

- ◆ *La survie globale* est un mauvais critère, parce que la cause de mortalité par maladie intercurrente est élevée dans cette tranche d'âge de population des cancers de prostate.
- ◆ *La survie sans récurrence* n'est pas non plus exempte de critiques. En effet la définition d'une récurrence locale n'est pas claire. Certains l'ont définie par sa perception au toucher rectal sans biopsie, d'autres par des biopsies à cause d'un toucher rectal anormal, d'autres par des biopsies échoguidées sans récurrence au toucher rectal. Les métastases à distance ne sont pas toutes définies de la même façon. La majorité des auteurs utilisent la scintigraphie osseuse mais pas tous. Les PAP sont utilisées exclusivement par certains. D'autres n'utilisent que des radiographies simples. Or l'utilisation récente du PSA post opératoire, et encore plus son dosage ultra sensible, a montré que de nombreux patients considérés sans récurrence par les moyens classiques avaient en réalité une récurrence biologique laquelle programmait une récurrence clinique à long terme.
- ◆ *La survie spécifique* corrige les différences entre mortalité par cancer prostatique et mortalité par une autre cause. L'appréciation de cette survie spécifique est donc très dépendante de la connaissance précise du décès ce qui en pratique n'est pas toujours évident. De plus comment prouver qu'un adénocarcinome prostatique lui même ou son traitement n'est pas en partie responsable du décès intercurrent ? Malgré ces faiblesses la survie spécifique reste néanmoins le plus valable des paramètres de contrôle de l'efficacité des thérapeutiques.

Parmi les revues récentes de la littérature, deux peuvent être retenues du fait de leur importance et de leurs références (3) (506).

L'étude d'ADOLFSSON et WHITMORE en 1993 (3) a compilé tous les résultats depuis 1980 concernant la prostatectomie radicale, la radiothérapie externe, et la surveillance avec traitement retardé, pour les cancers localisés de prostate, ayant un recul de plus de 10 ans.

Pour la prostatectomie radicale 15 études ont été éliminées, 14 seulement ont pu être évaluables correspondent à 2395 patients.

Pour la radiothérapie externe, 11 études ont été éliminées et 22 seulement ont pu être évaluées comprenant 2567 patients.

Pour la surveillance avec traitement différé, 4 études ont été éliminées et 7 retenues correspondant à 586 patients.

Seuls les stades T1, T2, No ou Nx, Mo ont été étudiés. Si le suivi des patients n'a pas été suffisant l'article a été éliminé. L'âge, le grade, le stade, les ganglions, et la date du diagnostic par rapport au début du traitement ont été pris en compte.

La compilation des résultats montre une meilleure efficacité de la prostatectomie radicale par rapport à la radiothérapie et la surveillance avec traitement différé aussi bien pour l'apparition des métastases que pour le risque de décès par cancer de prostate.

La prostatectomie radicale apporte un gain de survie spécifique de 10 % à 10 ans et une diminution de moitié du taux de métastases par rapport à la surveillance avec traitement retardé.

Les résultats de la radiothérapie sont moins encore moins bons à 10 ans (tableaux 3 et 4).

TRAITEMENTS	SURVIE SPECIFIQUE :	
	MOYENNE	PONDEREE
Prostatectomie radicale	93 %	424 pts
Surveillance et Traitement retardé	84 %	229 pts
Radiothérapie externe	74 %	1033 pts

Tableau 3 : Survie spécifique à 10 ans après prostatectomie radicale, radiothérapie externe, traitement retardé (d'après ADOLFSSON et WHITMORE) (3)

TRAITEMENT	METASTASES	DECES PAR CANCER DEPROSTATE	DECES PAR MALADIE INTERCURRENTE
Prostatectomie radicale	13%	7%	10%
Surveillance et Traitement retardé	25%	17%	50%
Radiothérapie externe	29%	38%	36%

Tableau 4 : Risque de métastases et de décès par cancer de prostate ou par maladie intercurrente après prostatectomie radicale, radiothérapie ou traitement retardé (d'après ADOLFSSON et WHITMORE) (3).

Malgré la rigueur d'analyse d'une telle étude, des critiques doivent cependant être apportées (287). Certains biais d'inclusion et de suivi à 10 ans n'ont pu être totalement éliminés à cause du caractère rétrospectif de ces études. La distribution précise des facteurs pronostics dans chaque groupe n'est pas parfaite. Il s'agit seulement d'une compilation de l'âge, du grade, de l'absence d'envahissement ganglionnaire et de la date des traitements par rapport au diagnostic. Les décès par cancer sont influencés par les âges et les durées de suivi des patients. Pour éviter cela les auteurs ont utilisé comme critère le risque de mortalité par personne et par année, ce qui corrige partiellement mais non complètement ces différences de données.

Les moins bons résultats de la radiothérapie externe peuvent s'expliquer par le fait que les patients ayant eu une prostatectomie radicale ont eu un suivi plus long. Or dans la littérature, le risque de mortalité par cancer de prostate tous stades confondus diminuerait avec le temps. Il serait d'environ 8 % après 6 ans et resterait stable après 15 ans.

La répartition des volumes tumoraux n'est pas identique dans ces trois traitements. Les plus petits volumes sont dévolus à la prostatectomie radicale et à la surveillance avec traitement retardé tandis que les gros volumes sont laissés à la radiothérapie externe. De plus de nombreux patients ayant eu une radiothérapie externe avaient été auparavant contreindiqués pour une prostatectomie radicale pour des raisons diverses, les moins bons cas ayant été probablement traités par radiothérapie.

La différenciation cellulaire a été mal étudiée dans ces séries rétrospectives. Cependant on peut noter que les surveillances avec traitement retardé avaient la plus petite proportion de cancers peu différenciés, 7 %, alors qu'elle était de 14 % pour la radiothérapie externe et 17 % pour la prostatectomie radicale.

L'absence d'envahissement ganglionnaire est l'apanage des prostatectomies radicales car les stades N+ sont éliminés grâce à la lymphadénectomie première. Il est donc probable que certains patients stadifiés T2 ayant eu une surveillance avec traitement différé ou une radiothérapie externe auraient été N+ si un curage avait été fait, et certains auraient été classés pT3 si une prostatectomie radicale avait été réalisée.

Enfin l'étude de la morbidité n'est pas faite. Or il est essentiel d'intégrer dans le traitement du cancer localisé de prostate la qualité de vie qui dépend de la morbidité aussi bien du cancer lui même laissé en place que de celle du traitement proposé.

L'autre étude réalisée par WASSON en 1993 dans le groupe PORT - AHCPR (Prostate Patient Outcomes Research Team - Agency for Health Care Policy and Research) (506) avait pour objectif de comparer l'efficacité et la morbidité de la prostatectomie radicale à celle de la radiothérapie externe. Dans cette étude 1600 références en langue anglaise ont été identifiées à partir du Medline entre 1966 et 1991. Seuls 144 articles ont été retenus car les autres incluaient moins de 15 patients ou ne décrivaient ni l'évolution de la maladie ni les complications thérapeutiques. Etant donné que le grade tumoral est corrélé au taux de métastases et à la mortalité du cancer, un contrôle et une stratification par grade est donc nécessaire pour comparer les efficacités respectives des traitements. Cela n'a été possible que dans 9 séries pour la description des taux de métastases et dans 7 séries pour la description de la mortalité spécifique liée au cancer. De plus, parmi ces séries, la moitié n'identifiait pas les patients perdus de vue, presque toutes ne stratifiaient pas les patients par âge, et seulement la moitié les stratifiait par stade de la maladie au moment du traitement.

Au total, cette revue de la littérature a permis de décrire les complications des traitements pré-cités mais non pas leur efficacité respective en raison d'insuffisances méthodologiques contenues dans les articles publiés.

2 - ETUDES DE SIMULATION

L'insuffisance d'études randomisées et les limites des revues de la littérature ont conduit les statisticiens épidémiologistes, à mettre en place des études de simulation en créant des modèles mathématiques théoriques (aide à la décision ou analyse de décision) modélisant les 3 alternatives reconnues de traitement du cancer localisé de prostate : prostatectomie radicale, radiothérapie externe, surveillance avec traitement retardé. Des probabilités et des taux d'évènements importants pouvant survenir sont tirés de la littérature en tenant compte de la mortalité et de la morbidité liée au traitement . Le modèle utilisé est le modèle de MARKOV simulant l'évolution clinique d'une cohorte d'hommes porteurs d'un cancer de prostate réévalué tous les 6 mois. Durant chaque intervalle de temps un homme peut mourir d'une autre maladie, développer une obstruction vésicale (progression de la maladie ou complication du traitement) nécessitant une correction chirurgicale, rester dans le même état de santé, ou évoluer au stade métastatique etc....

L'équipe PORT- AHCPR (155) a calculé que pour les tumeurs bien différenciées en tenant compte de la qualité et de l'espérance de vie, le traitement des cancers de prostate serait plutôt nocif pour le patient porteur d'une tumeur de prostate localisée bien différenciée (score de Gleason 2 à 4), alors que chez les hommes porteurs de tumeurs moyennement différenciées, les plus fréquentes, la prostatectomie radicale apporterait un bénéfice chez les patients âgés de 60 à 65 ans.

Dans la plupart des situations théoriques simulées le bénéfice potentiel du traitement semble assez limité (tableau 5).

Mais cette publication a fait l'objet de vives critiques et créé récemment des polémiques.

Une autre équipe utilisant le même logiciel a refait l'estimation du bénéfice de la prostatectomie radicale (en année) avec et sans la qualité de vie (89) (tableau 6).

La variation des résultats entre les deux équipes est liée à l'utilisation de taux différents du risque métastatique.

Cette discussion illustre les limites de ces modèles de simulation et souligne la nécessité d'une part de collaboration entre urologues et mathématiciens pour la validation de ces modèles, et d'autre part de l'élaboration d'essais cliniques contrôlés.

AGE	GAIN EN ESPERANCE DE VIE NON AJUSTE SUR LA QUALITE DE VIE*	GAIN EN ESPERANCE DE VIE AJUSTE SUR LA QUALITE DE VIE*	
		HOMME EN ETAT DE SANTE MOYEN	HOMMES EN EXCELLENTE OU BONNE SANTE
60	0,4 - 1,0	(0,2) - 0,6	0,0 - 0,8
65	0,3 - 0,7	(0,2) - 0,2	(0,2) - 0,4
70	0,1 - 0,3	(0,4) - 0,0	(0,2) - 0,2
75	0,0 - 0,2	(0,3) - 0,1	(0,2) - 0,1

* Variation de gain attendues en années de vie avec la prostatectomie radicales comparées à la surveillance. Les chiffres correspondent à des intervalles de confiance à 95%. Les chiffres entre parenthèses sont des valeurs négatives et indiquent donc que la chirurgie réduirait l'espérance de vie par rapport à la surveillance.

Tableau 5 : Gain relatif en années d'espérance de vie chez les hommes traités par prostatectomie radicale pour des cancers de prostate moyennement différenciés

GRADES	BENEFICE DU TRAITEMENT ESTIME EN ANNEE (moyenne)			
	SANS AJUSTEMENT SUR LA QUALITE DE VIE		AVEC AJUSTEMENT SUR LA QUALITE DE VIE	
	PORT	CHODAK	PORT	CHODAK
BIEN DIFFERENCIE	+ 0,16	+ 1,55	- 0,34	+ 1,01
MOYENNEMENT DIFFERENCIE	+ 0,75	+ 2,58	+ 0,33	+ 2,41
PEU DIFFERENCIE	+ 1,30	+ 2,78	+ 1,00	+ 2,68

Tableau 6 : Bénéfice estimé de la prostatectomie radicale en utilisant deux taux différents de risque métastatique (89) d'après un tiré à part avant parution : JR BECK et coll. : A critique of the decision for clinically localized prostate cancer.

3 - GROUPES PRONOSTICS DES CANCERS LOCALISES DE PROSTATE

Grace à l'analyse anatomo-pathologique rigoureuse des nombreuses pièces de prostatectomies radicales réalisées ces dernières années, on a pu faire une analyse très précise de l'anatomie du cancer de prostate. Sa corrélation avec l'évolution clinique a permis de déterminer des groupes pronostics. Leur connaissance devrait permettre d'améliorer les résultats thérapeutiques en affinant les indications thérapeutiques.

A° Définition des groupes (tableau 7) :

Les facteurs pronostics essentiels du cancer de prostate sont le grade histologique, le volume tumoral et le stade anatomo-pathologique. La combinaison de ces trois paramètres permet de définir trois groupes pronostics. Déjà décrits par STAMEY en 1993 (452) ils ont été précisés par EPSTEIN (138) et SCARDINO en 1994 (348).

La zone frontière pour le volume est de 0,5 cc. Pour le grade c'est le score de Gleason ≥ 7 . Pour la capsule c'est son franchissement.

Groupe 1 : il est de bon pronostic.

Il est défini par un volume $< 0,5$ cc associé à un score Gleason < 7 et à une capsule intacte.

Dans ce groupe les cancers ne progressent pas ou très peu. Certains considèrent donc qu'un traitement agressif est inutile (452). Dans l'absolu on ne peut cependant pas être certain de la totale inocuité de ces lésions surtout sur une très longue période (232) (3) . La question se pose donc de les traiter ou pas chez les patients jeunes qui ont une espérance de vie très longue.

EPSTEIN a défini un sous groupe de ces lésions avec un volume $< 0,2$ cc qu'il appelle tumeurs insignifiantes. Ces lésions sont encore moins dangereuses que les précédentes.

Groupe 2 : il s'agit de lésions évolutives mais encore curables.

Elles sont définies par un volume $> 0,5$ cc, ou par un Gleason ≥ 7 , ou par une capsule envahie mais non franchie.

Chacun de ces paramètres ici est indépendant et n'est pas associé aux deux autres. Ces lésions sont encore curables car moins de 15 % progressent à 15 ans après prostatectomie radicale. Mais non traitées, elles progressent (3) (232) . C'est donc l'âge du patient et son espérance de vie qui seront ici les références pour l'attitude thérapeutique à adopter.

Groupe 3 : il est de mauvais pronostic.

Il est défini par des cancers ayant franchi la capsule quelque soit le volume et quelque soit le grade.

Ces lésions sont probablement non curables. Elles ont souvent des marges chirurgicales positives, des vésicules envahies ou des ganglions positifs et dans ces conditions elles ne sont pas guéries par une prostatectomie radicale. Le PSA est souvent

élevé après ce traitement. S'il n'y a qu'un envahissement capsulaire sans atteinte des vésicules séminales ou des ganglions, la moitié progresse à 10 ans . Si l'un de ces deux sites est envahi elles progressent toutes (141) (142) (144).

b) Répartition des stades cliniques dans les groupes pronostics (Tableau 7)

Ces groupes se répartissent différemment en fonction des stades cliniques T1a, T1c et T2. Le stade T1b n'est pas mentionné ici. Il peut être apparenté au stade T2 compte tenu de ses caractéristiques anatomo-pathologique.

Une grande proportion de cancers **T1a** (les cancers asymptomatiques) sont latents c'est à dire dans le groupe 1 : 4 sur 10 pour STAMEY, 6 sur 10 pour EPSTEIN, 8 sur 10 pour SCARDINO. Les cancers encore plus petits, inférieurs à 0,2 cc donc encore plus latents (les cancers insignifiants de STAMEY) représentent presque 1/3 de ces lésions. Presque aucun de ces stades n'est trouvé dans le groupe 3.

A l'opposé, très peu de stades T2 (ceux du toucher rectal) sont latents. Ils sont soit évolutifs mais localisés c'est à dire dans le groupe 2, soit déjà localement avancés dans le groupe 3, mais avec des variations selon les auteurs.

Le Stade **T1c** (celui du PSA élevé seul) est un groupe hétérogène réparti sur les trois groupes pronostics. La proportion des cancers latents de groupe 1 y est importante sauf pour SCARDINO mais sa série est petite. Par contre 30 % sont dans le groupe 3 de mauvais pronostic. Cela peut s'expliquer par la diversité de la population de ces stades. Dans les études citées une partie correspond à des campagnes de dépistage du cancer de prostate aux Etats Unis, alors que d'autres concernent des cancers diagnostiqués par des PSA élevés chez des patients ayant des troubles prostatiques. Schématiquement les cancers de ce stade peuvent être séparés en trois :

- ◆ un tiers est dans le groupe 1 latents, et dans ce cas une thérapeutique agressive se discute
- ◆ un tiers est dans le groupe 3 de mauvais pronostic avec peu de chances de guérison.
- ◆ un tiers est dans le groupe 2 des cancers encore curables par un traitement immédiat.

c) Intérêt thérapeutique

L'intérêt de définir ces groupes est d'améliorer la connaissance du pronostic.

S'ils pouvaient être précisés clairement pour chaque patient on aurait alors de solides arguments pour proposer une thérapeutique individuelle adaptée. Mais hélas, ces paramètres si importants ne sont pas toujours disponibles à cause de nos moyens d'investigations.

Le plus constant est le score de Gleason. Le seuil ici étant de 7 il faut être très vigilant lorsque le score de Gleason est à 6 dans les biopsies positives car la différenciation cellulaire du cancer n'est pas homogène dans l'ensemble du volume tumoral. Cela peut être une cause de sous stadification.

L'atteinte de la capsule prostatique est malheureusement difficile à apprécier par les moyens cliniques ou paracliniques actuels. Si elle est franchie sur les biopsies échoguidées le groupe pronostic est établi. Si elle est non vue ou normale, cela ne préjuge pas de son envahissement dans une zone adjacente. La méthode la plus fiable pour prévoir l'état de la capsule est encore de se reporter aux tableaux (23, 24, 25, pages 811, 812, 813 et aux courbes 6, 7, 8 pages 814, 815, et 816) des facteurs prédictifs du stade anatomo-pathologique qui associe le toucher rectal au grade et au PSA.

Le volume tumoral serait un paramètre idéal à connaître. Mais aucune imagerie ne le permet actuellement. On peut seulement l'estimer par le stade clinique. Un volume de 0,2 cc correspond à un diamètre de 0,7 cm, un volume de 0,5 cc a un diamètre de 1 cm, un volume de 3 cc a un diamètre de 1,8 cm, c'est à dire à celui d'une pièce de 50 centimes (tableau 20).

4 - INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Tous les patients présentant un adénocarcinome prostatique n'ont pas besoin d'être traités, du moins immédiatement lors du diagnostic. Les indications thérapeutiques sont la résultante de trois facteurs : la vitesse de progression du cancer, l'espérance de vie du patient, la qualité de vie aussi bien avec que sans traitement.

Les risques de décès d'un patient sont à mettre en parallèle et posent le problème théoriquement simple de deux trains qui roulent à des vitesses différentes dans la même direction. L'un correspond à l'espérance de vie supposée du patient non obstant le cancer de prostate, l'autre est la vitesse de progression de l'adénocarcinome prostatique. Lequel des deux arrivera le premier au bout du voyage ? Autrement dit, quelle sera la cause du décès du patient, le cancer ou une autre maladie ? Cette appréciation est rendue extrêmement difficile par le fait que l'on maîtrise mal ces deux données.

Il y a des cancers à grande vitesse, il y a des cancers à évolution très lente, et entre les deux il y a des cancers à vitesse variable. Mais, comme on l'a déjà vu, la détermination de ces groupes pronostics n'est pas facile, notamment à cause du volume tumoral qui est difficile à évaluer cliniquement.

Quant à l'espérance de vie du patient, elle est théorique. Elle découle de données épidémiologiques valables pour une population, mais à l'échelle individuelle son utilisation n'est qu'approximative.

La qualité de vie est aussi difficile à évaluer. Le principal problème posé par les traitements du cancer de prostate est celui de l'impuissance organique. Mais cette séquelle, pour en apprécier toutes les conséquences somatiques et psychiques doit être replacée dans son contexte particulier pour chaque patient. Elle doit être comparée à l'activité sexuelle antérieure du patient, à ses désirs, à son âge et au niveau de gravité de son cancer. Au moment de la découverte du cancer, avec le retentissement psychologique que cela entraîne, cette démarche analytique est difficile. Elle nécessite un temps de réflexion qu'il faut imposer et au patient, et au clinicien, avant de s'engager dans telle ou telle thérapeutique.

A l'opposé la qualité de vie avec un cancer laissé en place et non traité n'est pas non plus facile à prévoir. Une telle situation peut être responsable d'une impuissance psychogène ayant les mêmes conséquences que le traitement précédent. Elle peut aussi entraîner une anxiété, plus ou moins marquée, qui peut aller jusqu'à la névrose d'angoisse. La qualité de vie peut alors devenir pire qu'avec les séquelles d'une thérapeutique.

Ces considérations étant faites, on peut tenter de définir, stade par stade, les orientations thérapeutiques actuelles de la façon suivante.

a) STADES T1a

La prostatectomie radicale guérit virtuellement ces cancers. Mais, malgré l'inconnue du cancer résiduel, tous les patients n'ont pas besoin d'être traités. L'histoire naturelle de ces cancers a montré que leur taux de progression à 10 ans était très faible et qu'en fonction de l'âge du patient le risque de mourir d'une affection concomitante et non pas du cancer lui même pouvait être important, d'où l'alternative possible pour ces stades entre la prostatectomie radicale (ou une autre thérapeutique dite curative) et une surveillance (qui sera une surveillance rigoureuse avec traitement retardé si nécessaire).

Il faut proposer une prostatectomie radicale aux patients dont l'espérance de vie est de plus de 10 ans car au delà le risque de progression naturelle est réel. L'âge charnière se situe donc entre 60 et 65 ans.

Si une simple surveillance est proposée celle ci doit être très rigoureuse. On ne peut en effet exclure formellement qu'il ne s'agisse pas d'un stade T1b qu'il faudra traiter rapidement de façon "agressive". Les paramètres de surveillance sont le toucher rectal, l'échographie prostatique, et le PSA à doser tous les trois mois au cours de la première année. La cinétique du PSA est un élément déterminant dans cette surveillance, beaucoup plus qu'un taux pris isolément. Une scintigraphie osseuse est de rigueur pour avoir une référence de départ, car elle peut montrer des foyers d'hyperfixations séquellaires de traumatismes anciens, fractures etc..., qui doivent être connus pour ne pas prêter à confusion ultérieurement avec des hyperfixations métastatiques.

b) STADES T1b

Il a été observé que 50 % de ces lésions progressaient spontanément à 5 ans (283), et que 41 % avaient des récidives locales après simple surveillance (232). Ces stades, découverts comme les précédents sur des copeaux de résection pour des symptômes obstructifs, doivent être traités par une thérapeutique à visée curatrice sauf si l'espérance de vie est très faible du fait de l'âge ou d'antécédents pathologiques lourds.

Les indications pour ces stades sont donc les mêmes que pour les stades T2.

c) STADES T1 c

Il n'y a pas de résultats à long terme. Ce stade est hétérogène et n'est pas une entité pour la prise en charge thérapeutique.

Il faut faire intervenir ici les groupes pronostics précédemment décrits.

Les stades T1c du groupe 1 (cancers latents) sont à traiter comme les stades T1a. Ceux du groupe 2 (cancers évolutifs) répondent aux indications thérapeutiques des stades T2. Les cancers avancés du groupe 3 ne relèvent pas à priori d'un traitement curatif, sauf si le curage ganglionnaire est négatif et l'espérance de vie assez longue.

d) STADES T2

Il faut les traiter.

Une simple surveillance a été proposée en arguant du fait que les patients avaient plus de chance de mourir d'une autre cause que du cancer lui-même (232). Mais l'analyse précise de cette étude a révélé que sur 223 patients, 4 % seulement avaient des tumeurs peu différenciées ce qui fausse les résultats, lesquels ne peuvent donc pas être généralisés.

Par ailleurs il a été démontré en 1989 que la courbe de survie des patients après prostatectomie radicale était identique à celle d'une population normale (178).

De plus la méta-analyse de 1993 reprenant toutes les études rétrospectives depuis 1980, malgré les biais méthodologiques discutés précédemment, donne un avantage à la prostatectomie radicale (3).

Cependant l'optimisme de ces résultats en faveur de la prostatectomie radicale doit être nuancé par les résultats anatomo-pathologiques des pièces de prostatectomie radicale observés par ailleurs et qui relèvent un taux de lésions extra-capsulaires pT3 très élevé, de presque 50 %, pour des cancers cliniquement localisés dans la prostate.

En fait il y a deux catégories de stades T2 : les cancers intra-capsulaires pT2, et les cancers qui ont franchi la capsule pT3. Si la prostatectomie radicale guérit les premiers, le doute est permis pour les deuxièmes.

Quels patients peuvent bénéficier d'une prostatectomie radicale ?

Ceux dont les paramètres cliniques prédictifs sont en faveur d'une lésion anatomo-pathologique intra-capsulaire. Il s'agit principalement de stades T2a. Pour les stades T2b et T2c, cela dépend du taux de PSA et du score de Gleason qui doivent être bas. L'analyse multifactorielle prédictive étudiée dans le chapitre II sera utile à cet égard (tableaux 23, 24, 25 et figures 6, 7, 8).

Le bilan pré-opératoire est simple. La scintigraphie osseuse est de rigueur sauf exception pour un PSA très bas et un Gleason très bas, encore qu'une imagerie de départ soit toujours utile pour la suite. Mis à part l'échographie abdominale et la radiographie du poumon, les autres examens para-cliniques à la recherche d'envahissement ganglionnaire ne sont pas utiles puisque le patient aura un curage ilio-obturateur sauf si une prostatectomie périnéale est envisagée.

Quels patients peuvent bénéficier d'une surveillance ?

Les patients dont l'espérance de vie est très faible, inférieure à 10 ans. A la radiographie du poumon et à la scintigraphie osseuse obligatoire devrait être associé un scanner abdomino-pelvien pour avoir des images de référence lors des bilans ultérieurs. Cette attitude de simple surveillance est cependant difficile à prendre. L'espérance de vie n'est que supposée et l'abstention thérapeutique pour une lésion cancéreuse peut être mal acceptée par le patient et son entourage, notamment en France. C'est pourquoi le pragmatisme du clinicien l'amènera souvent à proposer une autre thérapeutique telle qu'une radiothérapie externe ou un traitement hormonal.

Quels patients peuvent bénéficier d'une radiothérapie externe ?

Pour certains tous les patients. Pour d'autres aucun. Certains la réservent aux stades supposés être pT3. Malgré les milliers de patients traités soit par une prostatectomie radicale soit par une radiothérapie externe, aucune étude comparative importante n'a été réalisée au cours des dernières années. Cette absence dramatique de données objectives concernant ces deux thérapeutiques ne permet pas de trancher clairement pour la survie. Dans ces conditions seuls peuvent être pris en considération le contrôle local et la morbidité. Le contrôle local, pour des cancers localisés, est meilleur après prostatectomie radicale. La morbidité à long terme est en défaveur de la radiothérapie externe puisque la prostate est laissée en place, source ultérieure de pathologie obstructive qu'il faudra traiter.

Il est donc logique de proposer une prostatectomie radicale aux patients dont l'espérance de vie est très longue pour des lésions dont on pense qu'elles seront bien localisées et de proposer une radiothérapie externe aux autres.

Mais il faut souligner que la radiothérapie externe devra être associée au préalable à un curage chirurgical quelqu'en soit la technique, à moins que la radiothérapie externe soit celle d'un grand champ pelvien prenant les aires iliaques ce qui pose le problème de sa morbidité et rend caduque toute comparaison avec la prostatectomie radicale puisque dans ce cas on fait l'impasse sur l'état des ganglions.

e) STADES T3

Le premier problème à résoudre ici, est de connaître l'état des ganglions iliaques.

Une extension à distance étant éliminée par une scintigraphie et une radiographie pulmonaire, l'analyse du scanner abdomino-pelvien systématiquement demandé est importante. La présence de gros ganglions est une bonne indication de cytoponction. L'absence d'anomalie ganglionnaire impose la réalisation rapide d'un curage ilio obturateur qu'elle qu'en soit la technique. Il faut le faire rapidement même si le risque d'avoir un envahissement ganglionnaire est élevé. Il faut donner sa chance au patient même si elle est faible. Si les ganglions ne sont pas envahis, toutes les thérapeutiques sur la prostate sont possibles. Malgré certains bons résultats après prostatectomie radicale (482), de nombreux auteurs préfèrent une radiothérapie externe, mais peut être à tort.

Pour ces patients porteurs de cancer prostatique T3 No Mo, il faut proposer des protocoles thérapeutiques comparatifs soit entre différentes méthodes, soit entre traitements combinés : prostatectomie radicale plus radiothérapie, prostatectomie radicale plus hormonothérapie, radiothérapie plus hormonothérapie, etc... C'est la seule voie possible si l'on veut améliorer les résultats de ces stades.

L'AVENIR

L'avenir de la prostatectomie radicale dépend des améliorations diagnostiques, thérapeutiques, et des progrès qui seront faits dans l'évaluation des traitements.

1 - Le diagnostic du cancer localisé de prostate doit être optimisé si l'on veut augmenter le nombre de cancers intra-capsulaires à traiter. Cela dépend en grande partie des marqueurs et passe par un préalable qui est celui de l'harmonisation des dosages de PSA qui, rappelons le, n'ont pas d'équivalence entre eux et dont le nombre est à l'évidence excessif en France. En l'état, cela rend illusoire la mise en place d'un protocole ambitieux concernant le cancer de prostate.

Par ailleurs le PSA n'est pas un marqueur spécifique du cancer de prostate. Il le devient après prostatectomie radicale seulement. Il faut donc améliorer ses performances diagnostiques en évaluant l'intérêt clinique de ses formes circulantes : libre, liée à l'alpha-1 antichymotrypsine, liée à l'alpha-2 macroglobuline.

De nouvelles approches par la biologie moléculaire sont à l'étude. Par exemple, avec la "reverse transcriptase-polymerase chain reaction" (RT-PCR), on a pu détecter dans le sang des cellules cancéreuses prostatiques exprimant la molécule de PSA, dont le nombre dépendrait du stade du cancer.

Il faut aussi trouver de nouveaux marqueurs. Le contingent de cellules neuro-endocrines, de mauvais pronostic quand il est présent dans l'adénocarcinome prostatique serait utile à connaître. Sa recherche par l'Enolase ou la Chromogranine A est donc à poursuivre.

L' "Adenocarcinoma Associated Antigen" (ACAA) est une protéine de haut poids moléculaire sécrétée par les cellules épithéliales prostatiques qui sera peut être intéressante à utiliser.

Il est acquis que la réceptivité de l'adénocarcinome prostatique aux androgènes n'est pas la seule. Certains facteurs de croissance tel que le TGF bêta, l'EGF trouvés en grande quantité dans le cancer de prostate sont à l'étude.

L'imagerie du cancer localisé de prostate fait défaut.

Elle ne permet pas d'apprécier correctement l'anatomie du cancer. Or sa connaissance serait un facteur pronostic de premier plan pour adapter parfaitement les thérapeutiques à chaque patient.

On pensait que l'IRM allait apporter beaucoup par rapport aux autres examens radiologiques tels que l'échographie et le scanner. Mais le bilan actuel est décevant. Avec ou sans antenne endo rectale elle ne donne pas d'image spécifique du cancer de prostate et apprécie mal son extension locale.

Des améliorations thérapeutiques sont nécessaires.

Les trois types de traitements actuels que sont l'hormonothérapie, la radiothérapie et la prostatectomie radicale, ne sont bien souvent que des traitements palliatifs.

La castration entraîne une cyto-réduction tumorale par apoptose de type sélectif sur les cellules hormono-sensibles, laissant le champ libre aux cellules clonogéniques de développer une hormono-résistance.

La radiothérapie entraîne une apoptose par altération de l'ADN des cellules qui se divisent. Cela provoque donc une perte de capacité en mitose. L'effet de la radiothérapie est donc différentiel entre les cellules bénignes et les cellules malignes. Les cellules normales sont laissées en place et sont intactes. Elle peut donc stériliser de façon sélective le cancer, mais avec deux limites : celle de la dose de tolérance qui pour être non toxique doit être $3/4$ 70 Gy avec le type d'irradiation actuelle, et le volume tumoral. La radiothérapie entraîne donc une cyto-réduction tumorale totale à condition que le gradient dose tolérable-volume tumoral soit respecté.

La prostatectomie radicale est une excrèse complète de la prostate. La suppression tumorale est donc totale si le cancer n'a pas franchi la capsule. Si les marges chirurgicales sont positives, il ne s'agit que d'une cyto-réduction tumorale subtotale non sélective. Dans ce cas la prostatectomie n'est pas radicale.

L'efficacité carcinologique doit être optimisée en étudiant les différentes combinaisons possibles entre ces thérapeutiques : hormonothérapie néoadjuvante ou adjuvante, radiothérapie pré ou post opératoire, etc...

Il faut chercher à supprimer la principale séquelle de ces thérapeutiques qu'est l'impuissance. La prostatectomie radicale a probablement atteint ses limites dans cette direction. De nouvelles techniques d'irradiation entraîneront peut être moins de sclérose périprostatique. L'hormonothérapie séquentielle est à l'étude.

L'apparition de nouvelles thérapeutiques sera peut être la voie d'avenir : traitement par hyperthermie ou cryothérapie, amélioration de la brachythérapie, utilisation d'agents physiques nouveaux tels que les ultrasons focalisés ou les lasers, les neutrons, la radiothérapie en 3 D, etc....

3 - Evaluation économique

Bien que des coûts globaux aient été estimés pour le traitement du cancer de prostate, il s'agit essentiellement de 'chiffrages' et non pas de véritables évaluations économiques. Celles-ci sous entendent en effet que l'on compare les différentes modalités thérapeutiques en terme "d'effets" : résultats sur la survie, contrôle local, mortalité, morbidité, qualité de vie, et en terme de coûts : études coût efficacité, coût utilité, coût bénéfice.

Des analyses de coûts globaux, ont montré que 50 % des dépenses de santé étaient faites durant la dernière année de vie du patient. Les frais d'hospitalisation représentent 72 % et les médicaments 17 % des coûts totaux par patient. Les analyses économiques plus poussées c'est à dire coût efficacité ou coût bénéfice n'ont concerné que des stades métastatiques ou des campagnes de dépistage pour d'autres cancers.

En ce qui concerne le traitement du cancer localisé de prostate, il n'y a pas eu d'évaluation économique, en particulier de la prostatectomie radicale, à cause du manque d'études comparatives entre les trois traitements que sont la prostatectomie radicale la radiothérapie externe et la surveillance avec traitement retardé.

En d'autres termes la prostatectomie radicale, comme les autres thérapeutiques du cancer localisé de prostate, n'a pas eu d'évaluation économique. Celle ci ne sera possible que dans le cadre d'évaluation entre les différents modes de traitement et à condition qu'il y ait des registres nationaux d'enregistrement.

4 - Evaluation thérapeutique

Il est fondamental d'envisager dans le futur des thérapeutiques avec études prospectives comparatives des résultats. La tâche est difficile. Chacun sait que les protocoles sont moralement nécessaires mais nécessairement immoraux.

La randomisation est parfois en contradiction avec le serment d'Hippocrate qui veut que le médecin "fasse du bien à son patient". Or, est-il éthique d'imposer à un patient l'explication précise du stade évolutif de sa maladie cancéreuse et des problèmes que cela pose afin qu'il signe en toute connaissance de cause un protocole de randomisation ?.

A contrario est-il éthique de faire signer un protocole randomisé en le camouflant sous un vocabulaire hypocrite ?.

Il est cependant anormal que les prostatectomies radicales et les radiothérapies si largement proposées depuis de nombreuses années, n'aient pas été objectivement comparées avec ou sans randomisation.

Il en est de même avec les traitements hormonaux néoadjuvants avant prostatectomie radicale ou radiothérapie qui sont largement utilisés actuellement, sans être étudiés, alors que l'on ne connaît pas encore les résultats de telles thérapeutiques.

Pour cela il faut standardiser ou harmoniser certains paramètres tels que les dosages de PSA, l'analyse des pièces de prostatectomie radicale, les critères de stadification clinique et de surveillance post thérapeutique.

Figure 1 : Distribution des stades cliniques diagnostiqués entre 1974 et 1990 (%) (American College of Surgeons Commission on Cancer) (304).

Figure 2 : Taux d'incidence du cancer de prostate par stade chez les hommes de race blanche âgés de 50 à 79 ans (9 zones SEER) (284) %.

Figure 3 : Distribution des modalités de traitement de 1984 à 1990 aux Etats Unis (%) (Américan College of Surgeons Commission on Cancer) (304).

Figure 4 : Evolution des taux de prostatectomies radicales (9 zones SEER), de 1983 à 1989 pour 100 000 hommes (284).