

Survie des cancers de prostate avec métastases : 71 malades suivis de 7 à 11 ans

GROUPE COOPERATIF D'ETUDE SUR LE CANCER DE LA PROSTATE

RESUME

Buts : Affiner notre évaluation pronostique, et donc notre stratégie thérapeutique, pour les cancers de prostate généralisés.

Méthode : Une cohorte de 71 malades, recrutés entre 1981 et 1985 et porteurs de cancers de prostate métastasés, a été suivie par le groupe pendant 7 à 11 ans.

Résultats : La surveillance de cette cohorte a donné comme durée médiane :

- 32 mois de survie.
- 1 an de rémission clinique.
- 15 mois entre l'apparition d'une résistance clinique et le décès.

Mais les variations sont très grande autour de ces durées médianes : 17% des malades sont morts dans l'année et, à l'opposé, 30% ont survécu plus de 5 ans.

Conclusion : Les facteurs pronostiques qui ressortent de cette étude sont le degré de différenciation de la tumeur primitive, et surtout la taille de cette tumeur primitive. Ce dernier facteur pourrait, dans certains cas, inciter à associer d'emblée un traitement spécifique de la tumeur prostatique primitive au traitement hormonal.

Mots clés : Cancer prostatique avancé, pronostic, traitement, hormono-résistance.

Progrès en Urologie (1997), 7, 254-258

Aujourd'hui, plus d'un cancer de prostate sur deux a déjà diffusé hors de la glande quand son diagnostic est établi. Le traitement des cancers métastasés reste donc d'actualité.

Bien que le traitement hormonal soit réputé efficace dans 80% des cas et soit généralement prescrit d'abord, il reste encore difficile de prévoir pour quels malades, et pendant combien de temps ce traitement restera efficace. L'expérience nous a en effet appris que, sous un tel traitement, certains malades vivront de longues années en bonne santé apparente alors que d'autres meurent très vite. Dans une étude rétrospective nous

avons recherché des éléments pronostiques susceptibles de nous aider à prévoir le degré et la durée d'hormonosensibilité pour une tumeur donnée. A côté du degré de différenciation, le volume de la tumeur prostatique primitive ressort de cette étude comme un facteur important. Cette constatation nous amène à nous demander si un traitement spécifique de la tumeur primitive (radiothérapique ou chirurgical) associé au traitement hormonal ne serait pas susceptible d'allonger les temps d'hormonosensibilité.

MATERIEL ET METHODE

De juin 1981 à juin 1985 le Groupe Coopératif d'étude du Cancer de la Prostate a recruté 325 nouveaux cas de cancers de la prostate dans divers centres français, publics ou privés. Parmi ceux-ci, 72 avaient des métastases osseuses. Un seul de ces 72 malades a été perdu de vue vivant au 33ème mois. Tous les autres ont été suivis 7 à 11 ans, ou jusqu'à leur mort. C'est l'évolution de cette cohorte de 71 malades que nous rapportons ici.

Critères de recrutement

Tous ces malades avaient un cancer de prostate histologiquement prouvé, et des métastases osseuses «prouvées» par l'existence de foyers ostéocondensants sur les radios ou de foyers hyperfixants sur les scintigraphies osseuses. Nous avons exclu de cette cohorte les malades qui avaient des métastases «probables» du fait d'une élévation nette des phosphatases acides mais n'avaient pas d'image radio ou scintigraphiques éloquentes (ancienne classification M1a de l'U.I.C.C.). Rappelons qu'en 1985 le dosage des PSA n'était pas encore pratiqué en France.

Age des malades

Lors du diagnostic, il variait de 49 à 86 ans. 71 ans en moyenne (Figure 1).

La tumeur prostatique initiale

La taille et le grade (critères T et G de la classification de l'U.I.C.C.) de la tumeur primitive sont exprimés sur le Tableau 1.

Manuscrit reçu : juin 1996, accepté : octobre 1996.

Adresse pour correspondance : Dr A.T. Lachand, 31, rue Sarrette, 75014 Paris.

Tableau 1. Taille et grade histologique des tumeurs primitives.

	T0	T1	T2	T3	T4	Total
G1	3	5	7	8	5	28
G2	0	5	4	12	2	23
G3	1	2	1	9	6	19
Gx			1			1
Total	4	12	13	29	13	71

Surveillance des malades

• Pour 6 des 71 malades la date de la mort est connue par l'Etat Civil mais la cause de la mort n'est pas connue car ils ont été perdus de vue plusieurs mois avant leur décès.

• Les 65 autres malades ont été surveillés par l'urologue ou par leur médecin traitant qui était régulièrement interrogé par le secrétariat du groupe. 11 de ces 65 malades étaient vivants quand cette étude a été interrompue, les 54 autres ont été suivis jusqu'à leur mort.

• Il faut souligner que, du fait de la date à laquelle ces malades ont été recrutés, les critères de surveillance, et notamment les critères de progression de la maladie ont été soit :

- cliniques : augmentation de volume de la tumeur prostatique, augmentation de la dysurie ou des douleurs,

- d'imagerie : augmentation ou multiplication des métastases osseuses,

- biologiques : élévation du taux des phosphatases.

C'est l'apparition d'un de ces critères de progression, qu'il soit clinique, biologique ou d'imagerie, qui nous a permis de dater approximativement la survenue de l'hormonorésistance. La surveillance du taux de PSA n'est intervenue que tard, pour certains malades ayant de longues survies.

Traitements administrés

Traitement initial :

- Pour 4 malades : simple surveillance sans traitement hormonal.

- Pour 45 malades : oestrogènes à petites doses = > 3 mg/j de diéthylstilboestrol ou dose équivalente de fostestrol,

• 30/45 : oestrogènes seuls,

• 15/45 : oestrogènes associés d'emblée à une pulpectomie.

- Pour 34 malades : pulpectomie.

• 17/34 : pulpectomies isolées.

• 15/34 : pulpectomies associées à un traitement oestrogénique.

• 2/34 : pulpectomies associées à un traitement par le Nitulamide.

- Pour 2 malades : Phosphate d'estramustine.

- Un seul malade de cette série a été initialement traité par un analogue de la LHRH.

Secondairement, ce traitement initial a souvent été modifié en raison de la survenue d'une complication liée au traitement hormonal ou d'une aggravation de la maladie.

- Les 4 malades initialement surveillés ont reçu secondairement un traitement hormonal 12 à 33 mois après le diagnostic.

- 9 des 30 malades initialement traités par les oestrogènes ont été pulpectomisés 4 à 72 mois plus tard.

- 3 des 17 malades initialement pulpectomisés ont été mis sous cyproterone ou sous analogue de la LHRH 12 à 24 mois plus tard.

- 7 malades ont reçu de la chimiothérapie à la fin de leur évolution.

Au total, 48/71 malades ont reçu un traitement hormonal médicamenteux (oestrogènes, cyprotérone ou estramustine) pendant plus de 3 mois au cours de leur évolution.

Résultats

Survie des malades

Sur 71 malades :

- 11 sont vivants après 88 à 130 mois.

- 60 sont morts après 2 à 125 mois.

La survie moyenne de cette cohorte est supérieure à 45 mois, mais la médiane de survie n'est que de 32 mois. Mais 20/71 (28%) ont survécu plus de 5 ans (Figure 2).

• Sur les 60 malades qui sont morts, la cause immédiate de la mort semble :

- 30 fois liée au développement des métastases.

- 11 fois liée au développement de la tumeur primitive.

- 8 fois due à un accident vasculaire (tous sous oestrogènes).

- 4 fois sans rapport avec le cancer.

- 7 fois inconnue.

• Dans cette courte série, la durée de la survie n'a pas été influencée de façon statistiquement significative par les modalités du traitement hormonal.

• Elle semble plus courte chez les malades les plus jeunes :

- Survie moyenne de 34 mois (médiane = 30) pour 16 hommes âgés de 50 à 64 ans, dont 13/16 sont sûrement morts de leur cancer.

- Survie moyenne de 48 mois (médiane = 32) pour 19 hommes âgés de plus de 75 ans, dont 9/19 seulement sont morts de leur cancer.

Cette différence est d'autant plus significative que l'espérance de vie est plus longue à 60 qu'à 80 ans!

- Le grade histologique de la tumeur primitive influence la survie : les médianes de survie sont respectivement de 36, 33 et 22 mois selon qu'il est égal à G1, G2 ou G3 (Figure 3).

- C'est la taille de la tumeur primitive qui semble l'élément pronostique le plus important :

- Survie médiane de 14 mois pour les malades présentant une grosse tumeur fixée (T4 selon la classification TNM de l'U.I.C.C.).

- Survie médiane de 55 mois quand la tumeur est inférieure ou égale à T2 (Figure 4).

Hormonosensibilité des tumeurs métastasées

Pour 65/71 dossiers la surveillance a été assez précise pour que l'on puisse mesurer la réalité et la durée de la rémission apportée par le traitement hormonal. Sur de tels critères on peut dire :

- 20/65 malades se sont révélés hormonorésistants d'emblée : leur médiane de survie a été de 17 mois.

- 34/65 malades (soit plus de la moitié) ont été hormonorésistants d'emblée, ou n'ont eu qu'une rémission clinique courte, de moins de 12 mois : leur médiane de survie a été de 22 mois.

- Parmi les 31/65 malades qui ont eu une rémission prolongée sous traitement hormonal :

- 8 étaient vivants sans signes d'évolutivité de leur tumeur à la fin de l'étude, 8 à 10 ans après le diagnostic.

- 2 étaient vivants 104 à 111 mois après le diagnostic, mais leur tumeur montrait une certaine évolutivité.

- 4 étaient morts d'une autre cause 22 à 106 mois après le diagnostic en rémission apparente.

- Les 17 autres étaient décédés après une survie moyenne de 54 mois et une médiane de survie de 56 mois (Figure 5).

Traitement des malades devenus hormonorésistants

Quand l'hormonorésistance est devenue patente le traitement a souvent été modifié : changement d'hormonothérapie, chimiothérapie ou radiothérapie. Certaines tentatives thérapeutiques, qui ont précédé la mort de peu, n'ont pas été signalées au secrétariat du groupe. On ne peut donc utiliser cette cohorte pour juger de l'efficacité des traitements de rattrapage.

Si l'on ne retient que les 42 malades dont l'évolution est connue avec suffisamment de précision et qui sont morts de leur cancer, le délai entre la constatation de l'hormonorésistance clinique et le décès a été inférieur à 16 mois pour la moitié d'entre eux. Mais ce délai est variable puisqu'il a été supérieur à 24 mois pour 10 de ces 40 malades et même supérieur à 36 mois pour 5 de ces 10 malades (Figure 6).

Tolérance des oestrogènes

Sur 48 malades ayant reçu un traitement oestrogénique pendant plus de 3 mois, 8 sont décédés d'un accident vasculaire cérébral ou cardiaque. La responsabilité du traitement oestrogénique dans ces 8 décès est possible quoique non certaine chez des sujets âgés. On doit d'ailleurs rappeler ici que la survie globale de ce groupe est la même que dans le groupe initialement traité par pulpectomie.

Quelques phlébites ont été observées par ailleurs qui toutes ont conduit à un arrêt du traitement oestrogénique.

DISCUSSION

Cette courte série méritait peut-être d'être rapportée pour deux raisons : la longueur du suivi, et le recrutement multicentrique qui reflète probablement l'évolution des cancers généralisés dans la France des années 80 mieux que ne le feraient les statistiques d'un service de pointe.

Elle confirme les résultats d'autres séries récemment publiées

Quel que soit le traitement hormonal choisi elle fait apparaître les médianes suivantes :

- Durée médiane de survie : 32 mois (Figure 2).

- Durée médiane de rémission clinique \neq 1 an (Figure 5).

- Durée médiane de survie d'une tumeur cliniquement hormonorésistante : 15 mois, quel que soit le traitement proposé (Figures 5 et 6).

Il faut rappeler ici que ces malades ont été recrutés avant que la surveillance du taux des PSA ne soit de pratique courante. Actuellement, la plupart des auteurs datent l'hormonorésistance du moment où le taux de PSA commence à remonter malgré le traitement. Or ce moment précède de quelques mois l'apparition des critères cliniques, biologiques ou d'imagerie que nous avons choisis il y a quinze ans. Si les critères liés aux PSA avaient été appliqués à cette série la durée médiane de rémission clinique aurait sans doute été abaissée de quelques mois et la durée médiane de survie d'une tumeur hormonorésistante en aurait été allongée d'autant. Cela dit, cette étude retrouve à peu près et confirme donc les chiffres récemment publiés dans la littérature [2,

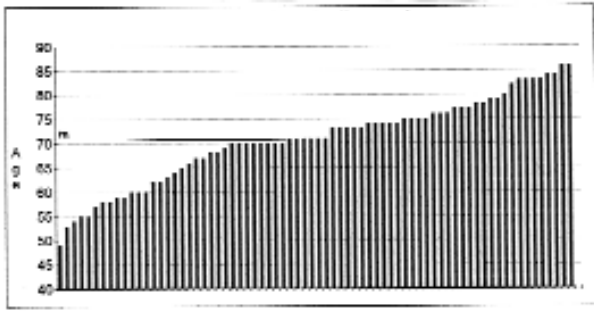


Figure 1. Age lors du diagnostic.

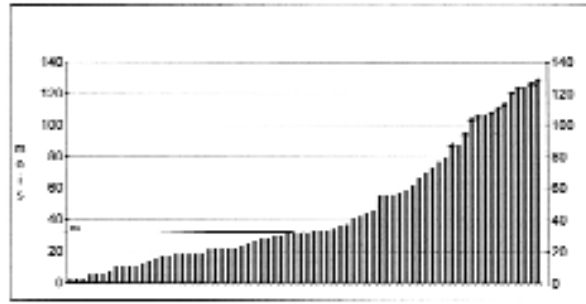


Figure 2. Survie des 71 malades. 11 malades sont toujours vivants.

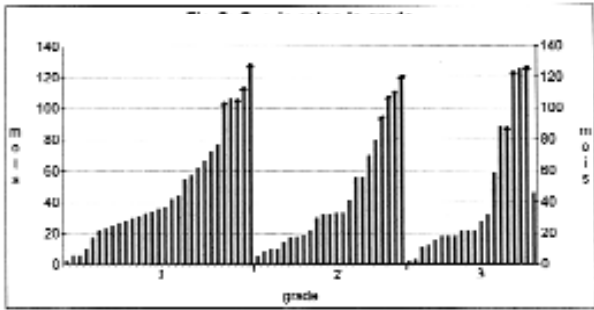


Figure 3. Survie selon le grade.

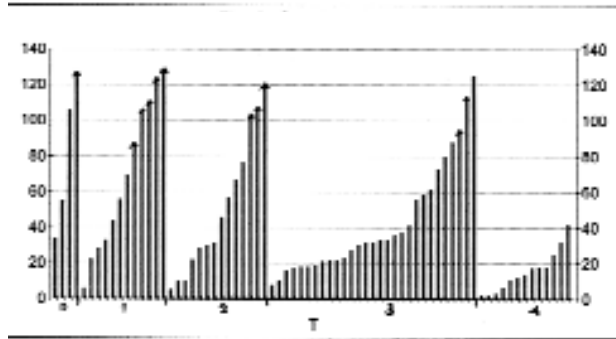


Figure 4. Survie selon stade.

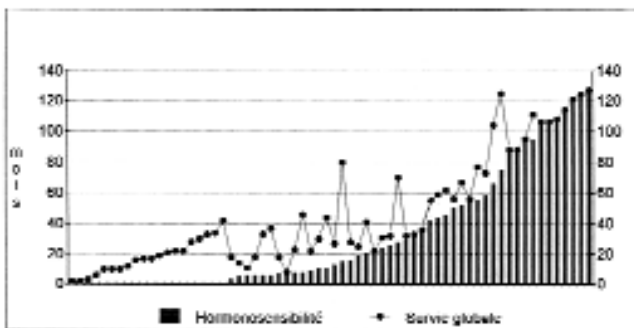


Figure 5. Rémission clinique et survie : 65 malades.

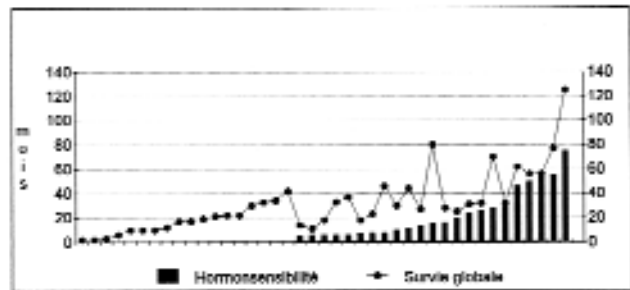


Figure 6. Survie des cas hormonorésistants. 42 malades morts de leur tumeur.

3, 5, 7, 8]. On note simplement que 20/65 (30%) malades sont hormonorésistants d'emblée, proportion un peu plus forte qu'il n'est généralement admis. Mais une récente étude de MAIER [6] chez les malades de moins de 60 ans retrouve une proportion analogue.

Mais du fait de l'étalement des courbes (28% de malades survivront plus de 5 ans contre 20% qui mourront dans l'année) **ces médianes de survie n'ont qu'un intérêt limité.**

Il est donc important, lors du bilan initial, de chercher les éléments qui permettront de mieux prévoir le pronostic [2, 4, 5, 8]. Ces facteurs pronostiques semblent appartenir à deux ensembles partiellement ou totalement indépendants l'un de l'autre.

- Le premier ensemble a trait au potentiel évolutif d'une tumeur donnée dans un hôte donné, indépendamment de tout traitement hormonal. A ce premier groupe de facteurs appartiennent, entre autres :

- Peut-être l'âge des malades [1, 6].

- Sûrement le degré de différenciation exprimé par le grade [4, 7, 8].

- Le second ensemble a trait à l'hormonosensibilité de cette tumeur. En pratique il contient sans doute les facteurs les plus importants. La taille de la tumeur primitive, qui apparaît comme un important facteur pronostique dans notre série, intervient peut-être dans la durée d'hormonosensibilité. On peut, en effet, supposer que l'on a plus de chances de trouver des clones cellulaires hormonorésistants d'emblée au sein d'une masse tumorale primitive volumineuse que dans des métastases osseuses, même multiples, qui sont souvent de plus petite taille. Dans un travail rétrospectif récemment publié Y. ARAI et coll. insistent d'ailleurs sur cette différence de population cellulaire entre la tumeur primitive et ses métastases [2].

Cette hypothèse et l'importance pronostique de la taille de la tumeur primitive qu'elle pourrait expliquer mériterait d'être confirmée par d'autres études. Elle pourrait en effet nous inciter à modifier nos protocoles thérapeutiques pour certains malades. S'il se confirmait en effet que c'est le plus souvent au sein de la tumeur prostatique primitive que se sélectionnent le plus souvent les clones cellulaires hormonorésistants, facteurs du futur échappement hormonal, il serait logique d'associer au traitement hormonal un traitement spécifique de la tumeur primitive, radiothérapie par exemple. Un tel protocole permettrait peut-être de différer la survenue de l'inéluctable et désespérante hormonorésistance.

Le Groupe Coopératif d'étude sur le Cancer de la Prostate a réuni :

Christian CHOQUENET, Patrick COLOBY, Bertrand DUFOUR, Bernard GATTEGNO, Alain-Tibérius LACHAND, Michel LEVALLOIS, François REBOUL, Henri ROBERT, Philippe THIBAUT, Michel THIRAUT, Yves TIMBAL.

Le suivi informatique des dossiers a été assuré par Claude CHASTANG

Le secrétariat du groupe par Alain-Tibérius LACHAND

REFERENCES

1. APRIKIAN A.G., ZHANG Z.F., FAIR W.R. Prostate adenocarcinoma in men younger than 50 years. *Cancer*, 1994, 74, 1768-1777.
2. ARAI Y., YOSHIDA O. A heterogeneous pattern of progression in endocrine treated patients with prostate cancer. *Eur. Urol.*, 1996, 29, 331-336.
3. AUS G., HUGOSSON J., NORLEN L. Long term survival and mortality in prostate cancer treated with non curative intent. *J. Urol.*, 1995, 154, 460.
4. DE ANTONI E.P., CRAWFORD E.D. Pretreatment of metastatic disease. *Cancer*, 1994, 74, 2182-2187.
5. FOURNIER G., PIECHAUD T., CHAUTARD D., HUBERT J., FLAM T., PENEAU M., CARIOU G., CUSSENOT O. Modalité de suivi du cancer prostatique avancé sous traitement hormonal. *Prog. Urol.*, 1996, 6, suppl.1, 101-110.
6. MAIER U., HÖBARTH K., SIMAK R. Primary metastatic carcinoma of the prostate in younger men. A plea to think over usual therapeutic strategies. *Eur. Urol.*, 1996, 29, 221-223.
7. Prostate cancer trialist's collaborative group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer. An overview of 22 randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet*, 1995, 346, 265.
8. ROBINSON M.R.G., SMITH P.H., RICHARDS B. et coll. The final analysis of the EORTC genitourinary tract cancer cooperative group phase 3 clinical trial (Prot. 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low doses stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur. Urol.*, 1995, 28, 273-283.

SUMMARY

Survival of metastatic prostate cancer : 71 patients followed for 7 to 11 years.

Objectives : To refine our prognostic evaluation and consequently our therapeutic strategy to disseminated prostate cancer.

Method : A cohort of 71 patients with metastatic prostate cancer, recruited between 1981 and 1985, was followed for 7 to 11 years.

Results : The surveillance of this cohort revealed the following median survivals :

- 32 months of overall survival.

- 1 year of clinical remission.

- 15 months between onset of clinical resistance and death.

However, very marked variations were observed around these median durations : 17% of patients died within one year and, in contrast, 30% survived for more than 5 years.

Conclusion : Prognostic factors emerging from this study are the degree of differentiation of the primary tumour, and especially the size of the primary tumour. In some cases, this last factor could encourage the immediate coprescription of specific treatment of the primary prostatic tumour with endocrine therapy.

Key words : Advanced prostatic cancer, prognosis, treatment, hormone resistance.