

ARTICLE ORIGINAL

« Big PSA » et prostatectomie totale : survie spécifique et globale à dix ans[☆]

High PSA and total prostatectomy: Specific and overall 10-year survival

A. Paul^{a,*}, M. Fourmarier^a, C. Cordonnier^b,
J. Petit^c, J. Petit^a, F. Saint^a

^a Service d'urologie-transplantation, CHU Sud d'Amiens, avenue René-Laënnec-Salouël, 80054 Amiens cedex 1, France

^b Service d'anatomie et cytologie-pathologiques, CHRU d'Amiens, avenue René-Laënnec-Salouël, 80054 Amiens cedex 1, France

^c Laboratoire d'anatomie et cytologie-pathologiques, avenue René-Laënnec-Salouël, 80054 Amiens cedex 1, France

Reçu le 1^{er} juillet 2007 ; accepté le 11 mars 2008

Disponible sur Internet le 20 mai 2008

MOTS CLÉS

Cancer de prostate ;
Prostatectomie ;
PSA ;
Survie

Résumé

Introduction. — La prostatectomie radicale n'est actuellement pas une recommandation thérapeutique pour les patients présentant un PSA préopératoire supérieur à 40 ng/ml.

Objectifs. — Évaluer à long terme la survie spécifique et globale de patients opérés malgré un PSA supérieur à 40 ng/ml et décrire les traitements complémentaires associés au geste chirurgical.

Matériels. — De 1988 à 1998, 32 patients consécutifs d'âge moyen 65 ans (46–73) ont eu une prostatectomie radicale rétropubienne. Les examens complémentaires préopératoires (scanner abdominopelvien, scintigraphie osseuse) étaient tous interprétés comme normaux. Tous les patients ont eu un curage ganglionnaire. La progression était définie par un PSA supérieur ou égal à 0,2 ng/ml ou par l'apparition de métastases.

Résultats. — Le suivi moyen était de 117 mois (2–177). Six patients étaient vivants sans progression, parmi lesquels cinq avaient eu une radiothérapie adjuvante. Douze patients étaient vivants avec une progression biologique après traitement de deuxième ou de troisième ligne. Trois patients étaient décédés de leur cancer et 12 d'une autre cause. À dix ans de suivi moyen, la survie spécifique des patients opérés pour « Big PSA » était de 80 % et la survie globale était de 56 % dont 18,7 % sans progression.

[☆] Niveau de preuve : 5.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : paul.alex@hotmail.com (A. Paul).

KEYWORDS

Prostate cancer;
Prostatectomy;
PSA;
Survival

Conclusion. — Sous couvert d'une sélection rigoureuse, la prostatectomie radicale pour « Big PSA » +/- associée à une radiothérapie complémentaire peut permettre un contrôle carcinologique satisfaisant à dix ans pour près de 20 % des malades NOMO.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS.

Summary

Introduction. — Radical prostatectomy is not currently a recommended treatment modality for patients with preoperative PSA greater than 40 ng/ml.

Objectives. — To evaluate the specific and overall long-term survival of patients operated despite a PSA greater than 40 ng/ml and to describe the adjuvant treatments associated with the surgical procedure.

Materials. — From 1988 to 1998, 32 consecutive patients with a mean age of 65 years (range: 46–73) underwent retropubic radical prostatectomy. The preoperative work-up (abdominopelvic CT scan, bone scintigraphy) were all interpreted as being normal. All patients had lymph node dissection. Progression was defined by PSA greater than or equal to 0.2 ng/ml or the appearance of metastases.

Results. — The mean follow-up was 117 months (range: 2–177). Six patients were alive without progression, and five of them had received adjuvant radiotherapy. Twelve patients were alive with biological progression after second- or third-line treatment. Three patients had died from their cancer and 12 had died from another cause. With a mean follow-up of 10 years, the specific survival of patients operated for high PSA was 80% and the overall survival was 56% with a progression-free survival of 18.7%.

Conclusion. — In rigorously selected patients, radical prostatectomy for high PSA possibly associated with adjuvant radiotherapy can achieve satisfactory prostate cancer control at 10 years for almost 20% of NOMO patients.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS.

Introduction

Si la prostatectomie radicale est le traitement de référence du cancer localisé de la prostate chez des patients ayant une espérance de vie supérieure à dix ans [1], la chirurgie d'exérèse du cancer localement avancé (T3/pT3) peut être indiquée chez des patients ayant une tumeur « limitée », de bas grade et associée à un PSA inférieur à 20 ng/ml. Les résultats en termes de progression paraissent cependant moins bons dans ce dernier groupe avec une progression tumorale estimée à près de 70 % à cinq ans [2].

Hors, le caractère localisé ou pas de la tumeur est directement lié à plusieurs critères préopératoires, tels que le toucher rectal (stade clinique), le score de Gleason initial et le taux de PSA [3,4]. Ainsi, lorsque le PSA est supérieur à 20 ng/ml, la survie sans progression après prostatectomie est de 60 % à cinq ans et de 49 % à dix ans, le taux de PSA étant corrélé au stade du cancer et au volume tumoral [5]. De la même façon, au-delà de 20 ng/ml, il existe des métastases ganglionnaires dans près de 20 % des cas et au-dessus de 50 ng/ml, dans près de 75 % des cas [3]. Ces résultats expliquent la place de la radiothérapie associée à l'hormonothérapie ou de l'hormonothérapie seule comme les deux traitements de première ligne du cancer de prostate avec PSA supérieur à 40 ng/ml [6].

Mais si l'on considère que d'autres facteurs non tumoraux influence les taux de PSA (volume de l'adénome prostatique) [7] la prostatectomie totale peut-elle être considérée comme une option thérapeutique chez un patient présentant un « Big PSA » (PSA supérieur à 40 ng/ml) et des critères de sélection tels que : une tumeur cliniquement localisée (T2 maximum), des examens complémentaires préopératoires

négatifs (scanner abdominopelvien, scintigraphie osseuse), un curage ganglionnaire négatif, et une espérance de vie supérieure à dix ans ?

À travers l'analyse d'une série rétrospective, au recul moyen de dix ans, nous avons voulu donner au lecteur quelques éléments de réponse.

Matériel et méthodes

De 1988 à 1998, 32 patients consécutifs ont été opérés d'un adénocarcinome prostatique cliniquement localisé et associé à un PSA supérieur à 40 ng/ml au moment du diagnostic. L'âge moyen des patients était de 65 ans (46–73). Le stade tumoral était défini selon les critères de la classification TNM 2002 [8]. Parmi ces 32 patients, trois étaient des T1c (9,3 %), 18 des T2a (56,2 %) et 11 des T2b (34,5 %). Tous les patients étaient considérés NOMO. Dans cette étude rétrospective le taux de PSA au moment du diagnostic était toujours supérieur à 40 ng/ml, avec une moyenne de 58,8 ng/ml (41–96).

L'analyse anatomopathologique des biopsies prostatiques et de la pièce opératoire a été effectuée par deux anatomopathologistes (CC, JP). La répartition des scores de Gleason observés sur les biopsies était comme suit : Gleason 4 ($n=1$ [3,2 %]), Gleason 5 ($n=4$ [12,5 %]), Gleason 6 ($n=10$ [31,2 %]), Gleason 7 ($n=14$ [43,7 %]) et Gleason > 7 ($n=3$ [9,4 %]).

L'ensemble des patients a eu un scanner thoraco-abdominopelvien et une scintigraphie osseuse préopératoire interprétés comme normaux. La prostatectomie radicale était toujours précédée d'un curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral standard avec une analyse extem-

Tableau 1 Analyse descriptive des stades anatomopathologiques et des scores de Gleason après prostatectomie totale.

Stade							
Gleason	pT2b N0	pT2cN0	pT3aN0	pT3aN1	pT3bN0	pT3bN1	Total (n/ %)
5	0	0	2	0	0	1	3 (9,4)
6	0	3	4	0	2	1	10 (31,2)
7	0	1	7	3	4	1	16 (50)
> 7	1	0	1	0	0	1	3 (9,4)
Total (n/ %)	1 (3,1)	4 (12,5)	14 (43,8)	3 (9,3)	6 (18,8)	4 (12,5)	32

poranée négative et elle était réalisée sans conservation des bandelettes vasculonerveuses.

La progression était définie par un dosage PSA supérieur à 0,2 ng/ml ou par l'apparition de métastases. Le délai de progression était estimé pour chaque malade ainsi que les différents traitements anticancéreux prescrits au cours de l'évolution de la maladie prostatique. L'estimation de la survie globale et de la survie spécifique était réalisée par la méthode de Kaplan-Meier (logiciel Statview).

Résultats

Parmi les 32 patients de cette cohorte, 27 étaient pT3 (84%), sept étaient N+ (22%), 13 étaient marges chirurgicales positives (41%) sur l'examen pathologique définitif. Le poids moyen prostatique était évalué à 56 g (20–80). La répartition des stades pathologiques et des scores de Gleason définitifs est présentée dans le **Tableau 1**. Le suivi moyen de cette cohorte de patients était de 117 mois (2–177).

Cinq patients n'ont pas eu de traitement complémentaire après chirurgie ; trois sont toujours vivants dont deux avec une récurrence biologique non traitée (83 et 162 mois après chirurgie), les deux autres sont décédés d'une autre cause (deux et 73 mois après chirurgie).

Neuf patients ont eu une radiothérapie adjuvante au geste chirurgical dont quatre pour des marges chirurgicales positives. Parmi ces patients, six n'ont pas eu de progression tumorale (cinq vivants et un décédé d'une autre cause). Trois autres patients ont eu secondairement une hormonothérapie pour progression tumorale à cinq, 87 et 140 mois après radiothérapie (un vivant sans progression tumorale et deux décédés d'une autre cause).

Trois patients ont eu une hormonothérapie adjuvante au geste chirurgical. Tous avaient des marges chirurgicales positives. Parmi ces patients, deux sont décédés sans progression et un troisième est considéré sans progression 14 mois après son traitement.

Le choix du traitement complémentaire à la chirurgie pour les marges chirurgicales positives dépendait du stade

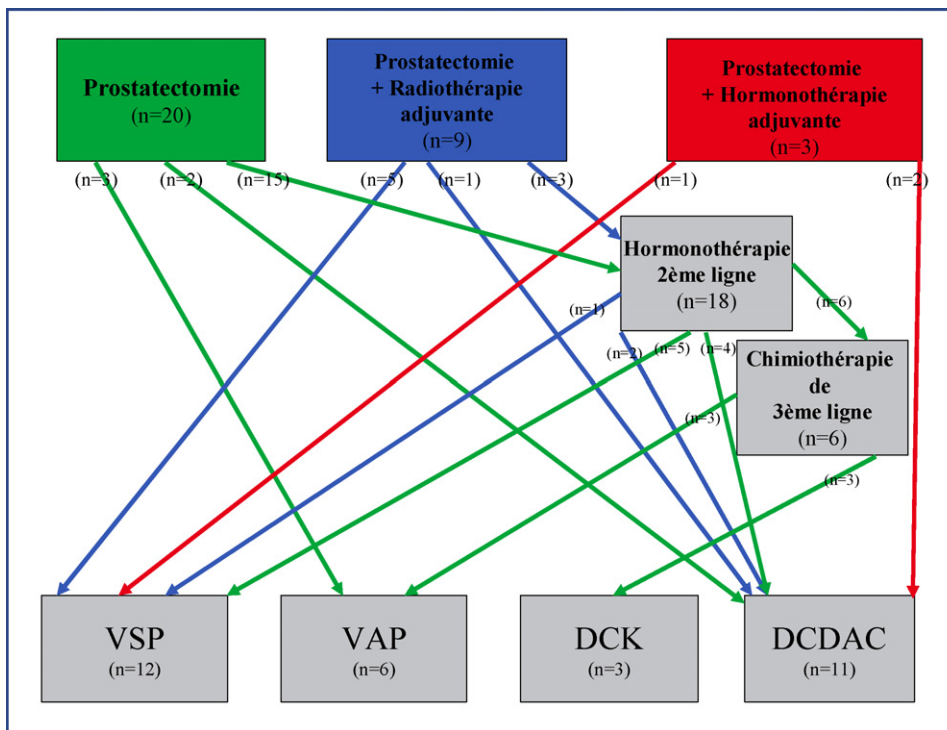


Figure 1. Histoire naturelle des patients opérés pour cancer de prostate à « Big PSA » (vivant sans progression [VSP]); vivant avec progression [VAP]; décédé autre cause [DCDAC]; décédé de leur cancer [DCK].

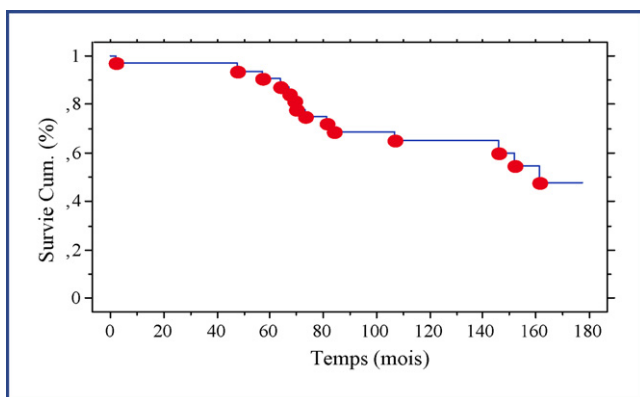


Figure 2. Survie globale des patients opérés avec « Big PSA ».

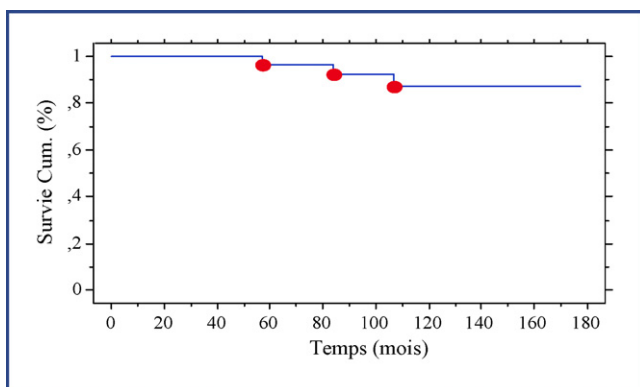


Figure 3. Survie spécifique sans cancer des patients opérés avec « Big PSA ».

anatomopathologique, de la localisation des marges et de l'évolution du PSA en postopératoire immédiat.

Quinze patients ont été traités par hormonothérapie de deuxième ligne pour progression tumorale avec un délai moyen de 29 mois [2–123]. Parmi ces patients, neuf n'ont pas eu de nouvelle progression tumorale (cinq patients sont vivants et quatre sont décédés d'une autre cause). Six autres ont été traités par chimiothérapie de troisième ligne pour une progression diagnostiquée après un délai moyen de 94,6 mois après le traitement chirurgical initial [26–145]. Trois de ces patients sont en vie avec progression biologique et trois sont décédés de leur cancer. Les différentes évolutions sont rapportées dans la Fig. 1.

La survie globale des patients était estimée à 87,5% à cinq ans et à 56% à dix ans. La survie spécifique était estimée à 95% à cinq ans et à 80,6% à dix ans (Figs. 2 et 3).

Discussion

Si la prostatectomie totale peut être considérée comme le traitement de référence du cancer de prostate localisé, la chirurgie d'exérèse seule dans le traitement du cancer de prostate localement avancé est associée à un taux de marges chirurgicales positives supérieures à 50% et à la survenue d'une progression biologique dans près de 50% des cas [9]. Notre série de patients, bien qu'analysée rétrospectivement, confirme le caractère péjoratif de ces tumeurs à taux de PSA élevé, tumeurs majoritairement de stade patholo-

gique pT3 [3]. En effet, près de 41% des patients de cette série présentaient des marges chirurgicales positives et près de 70% ont présenté une progression tumorale. Le taux de PSA est le plus souvent corrélé au stade du cancer prostatique et au volume tumoral : au-delà de 20 ng/ml, il existe des métastases ganglionnaires dans 20% des cas et au-dessus de 50 ng/ml, dans 70% des cas [3,7]. Notre série retrouve 22% de pTxN1 pour un PSA supérieur à 40 ng/ml avec un curage ilio-obturateur bilatéral. Le curage ganglionnaire extensif permet d'améliorer le diagnostic d'envahissement ganglionnaire [10]. Une étude de 203 patients ayant subi une prostatectomie et curage retrouvait deux fois plus de ganglions envahis lorsque celui-ci était extensif [11].

Malgré cela, si l'on considère le suivi moyen de cette cohorte (dix ans), la survie spécifique reste bonne avec des taux avoisinants 80%, taux assez proches des autres données de la littérature [2,12,13]. Près de 85% de ces patients ont nécessité cependant d'un traitement complémentaire (radiothérapie et/ou hormonothérapie), ce qui confirme que la prostatectomie totale comme « monothérapie » ne permet pas un contrôle satisfaisant des tumeurs à « Big PSA ». Ces résultats, en termes de survie spécifique et de survie globale à dix ans, doivent être cependant comparés au référentiel actuel qu'est la radiohormonothérapie.

En effet, l'association radiothérapie et hormonothérapie reste le traitement de référence du cancer de prostate localement avancé (essentiel des cancers à « Big PSA »). Dans l'étude publiée par BOLLA, la survie sans progression tumorale était de 75% et la survie globale de 78% à cinq ans [6].

L'hormonothérapie seule dans le traitement du cancer prostatique localement avancé donne de moins bons résultats. Une étude de 208 patients retrouvait 7% de décès à cause du cancer et une survie globale estimée à 59% pour un suivi moyen de 6,5 ans [7].

La radiothérapie adjuvante à la chirurgie peut être une solution thérapeutique dans le cancer prostatique avancé. L'étude BOLLA EORTC 22911 retrouve une amélioration de la survie sans récurrence biologique à cinq ans (74%) par rapport aux patients non irradiés (52%) après prostatectomie pour cancer pT3 ou marges chirurgicales positives [13]. Il n'a pas été démontré d'amélioration dans la survie globale. Dans notre étude, parmi les neuf patients traités par prostatectomie et radiothérapie adjuvante, six n'ont pas présenté de récurrence biologique (66,6%).

L'hormonothérapie adjuvante diffère la progression biologique après chirurgie mais la survie globale reste inchangée et il n'est pas retrouvé d'amélioration dans les décès causés par le cancer [14].

Le cancer de prostate découvert avec un PSA supérieur à 40 ng/ml est un cancer de mauvais pronostic d'autant plus qu'il est dans la majorité des cas localement avancés. La chirurgie d'exérèse ne peut être proposée que dans le cadre d'un traitement combiné avec une radiothérapie ou hormonothérapie.

Conclusion

La prostatectomie dans le traitement du cancer prostatique avec PSA supérieur à 40 ng/ml peut être une option mais doit être discutée au cas par cas. Elle doit être associée

à un curage ganglionnaire le plus large possible. Elle doit être intégrée avec un traitement adjuvant (radiothérapie et/ou hormonothérapie) pour améliorer les résultats. Ces derniers ont semblé comparables aux traitements de référence (radiohormonothérapie, hormonothérapie seule).

Références

- [1] Soulie M, Barre C, Beuzeboc P, Chautard D, Cornud F, Eschwege P, et al. Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Prostatic cancer. *Prog Urol Nov*; 2004;14(4 Suppl. 1):913, 915–955.
- [2] Van den Ouden D, Hop WC, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol Oct*; 1998;160(4):1392–7.
- [3] Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110–4.
- [4] D'amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125–35.
- [5] Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol Feb*; 2002;167(2 Pt 1): 528–34.
- [6] Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet Jul* 13; 2002;360(9327):103–6.
- [7] Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143:747–52.
- [8] American Joint Committee on Cancer, AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. Springer, New York 2002.
- [9] Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol Oct*; 2000;38(4):372–9.
- [10] Schumacher M, Burkhard FC, Studer UE. Ganglion curage in prostate cancer. *Ann Urol (Paris) Oct*; 2005;39(5):197–202.
- [11] Heidenreich A, Varga Z, Knobloch RV. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph-node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681–6.
- [12] Van den Ouden D, Schroder FH. Management of locally advanced prostate cancer. 1. Staging, natural history, and results of radical surgery. *World J Urol Jun*; 2000;18(3):194–203.
- [13] Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al., European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet Aug* 13–19; 2005;366(9485):572–8.
- [14] Sengupta S, Blute ML, Bagniewski SM, Myers RP, Bergstralh EJ, Leibovich BC, et al. Increasing prostate specific antigen following radical prostatectomy and adjuvant hormonal therapy: doubling time predicts survival. *J Urol May*; 2006;175(5):1684–90.