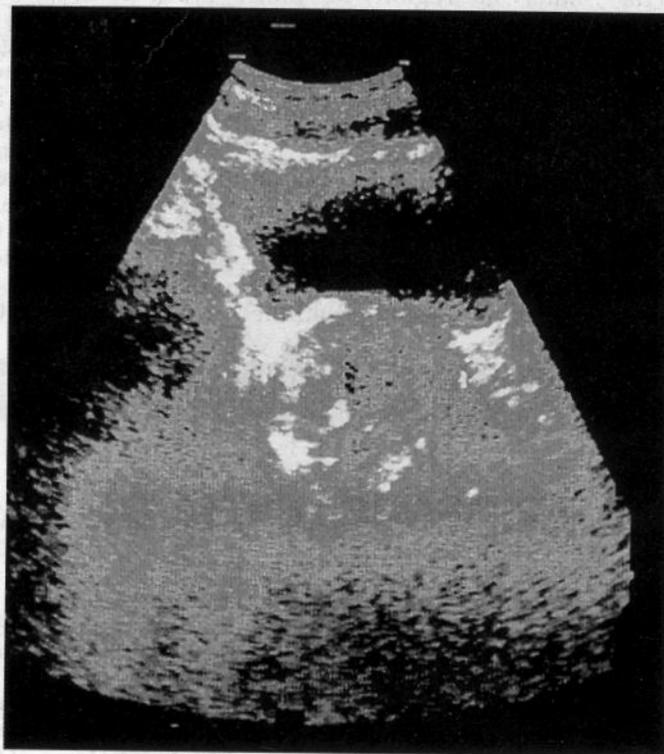


CANCER LOCALISÉ DE LA PROSTATE

Un plaidoyer pour la pondération

J. CUKIER¹

Il n'est pas certain que les traitements prolongent la vie des cancéreux prostatiques. Les bienfaits d'un diagnostic précoce restent à démontrer.



GCA/CNRI

Cancer de la prostate (échographie).
Dans une population de patients relativement âgés, la cause essentielle de mortalité n'est pas liée au cancer prostatique, mais aux maladies inhérentes à l'âge.

Dix pour cent des hommes développent un cancer de la prostate clinique, et 3 % de la population masculine en meurt. Deuxième cause de mortalité masculine par cancer, le cancer de la prostate est devenu le cancer le plus fréquemment décelé chez l'homme (le nombre a augmenté de 60 % entre 1990 et 1993). Reconnue tardivement, une tumeur localement propagée ou déjà métastatique ne laisse d'autre alternative thérapeutique que palliative. Mais à quoi servirait un diagnostic précoce si les tentatives de traitement agressif (prostatectomie totale, radiothérapie) ne faisaient pas mieux que la simple abstention initiale suivie d'un traitement hormonal palliatif quand les troubles fonctionnels l'im-

posent. D'autant que cette manipulation hormonale retardée semble ne pas réduire la survie et assure le plus souvent un contrôle raisonnable de la progression de la maladie.

La multiplication des dosages de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) est devenue une réalité. L'élévation exponentielle du taux de PSA donne l'alerte sept à neuf ans avant la traduction clinique de la maladie. L'adjonction de ce nombre d'années à la survie ne prouve pas qu'un traitement, quel qu'il soit, ait apporté sept à neuf ans de vie de plus. On est peut-être entré plus tôt dans la vie de la maladie sans pour autant avoir allongé la vie du patient. Qui plus est, ce sont les tumeurs les moins agressives qui restent le plus longtemps lo-

1. Pr hon. urologie.

calisées, d'où l'illusion d'avoir décelé davantage des formes localisées apparemment curables.

L'histoire naturelle de la plupart des cancers de la prostate découverts à un stade cliniquement localisé chez des hommes autour de 70 ans donne à 85 % des malades un espoir de vie de dix ans, comparable à l'espoir de vie d'une population masculine du même âge non atteinte de ce cancer. C'est avec cette donnée essentielle que doivent être comparés les résultats des traitements à visée curative, et ce, dans des essais randomisés. Il faudra au moins quinze ans de recul, alors que la maladie frappe surtout entre 65 et 70 ans, que la durée moyenne de vie des hommes en Europe tourne autour de 75 ans et que l'homme vieillissant, autour de 70 ans, atteint d'un cancer de la prostate a beaucoup plus de risques de mourir d'autre chose. Les maladies coronariennes tuent 22 fois plus, le cancer du poumon et les accidents vasculaires cérébraux chacun 4 fois plus, les accidents de la route et les maladies broncho-pulmonaires obstructives 3 fois plus, sans oublier le cancer colo-rectal et le diabète, qui arrivent devant le cancer de la prostate. Toute une série de publications récentes remettent en cause les idées reçues. La supériorité de la chirurgie d'exérèse ou de la radiothérapie sur la simple abstention initiale reste à démontrer avant de s'aventurer dans une politique coûteuse, et peut-être plus nocive qu'utile, de dépistage du cancer de la prostate.

RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS DE BASE

□ Les stades

Trois grands stades anatomiques : les cancers métastatiques (vers les ganglions lymphatiques et les os), les cancers strictement limités à la glande prostatique (intraprostatiques ne pénétrant pas la capsule prostatique), et les cancers avec extension locale (qui envahissent ou dépassent la capsule). Les stades anatomiques doivent être distingués des stades cliniques. Dans les formes évoluées, les deux se confondent. Dans les formes

cliniquement limitées, stade clinique et stade anatomique ne correspondent pas toujours, loin de là. L'imagerie n'étant pas fiable, seul l'examen anatomo-pathologique de la pièce de prostatectomie et des ganglions lymphatiques hypogastriques fait foi.

De stade clinique B ou T2, palpable au toucher rectal (TR), ou de stade clinique A ou T1 (non palpable), un cancer de la prostate, sans extension extraprostatique locale apparente, sans image anormale des ganglions pelviens, sans aucune dissémination métastatique en scintigraphie osseuse, peut en fait envahir ou dépasser la capsule, être métastatique, ou avoir envoyé des cellules malignes dans la circulation sanguine beaucoup plus souvent qu'on ne le soupçonne. Les stades A et B correspondent à des données cliniques. Les notions de localisation intraprostatique ou de pénétration et de dépassement de la capsule se réfèrent à des données anatomo-pathologiques.

□ Les grades

À stade égal lors du diagnostic, certains cancers auront une évolution spontanée étonnamment longue, d'autres seront foudroyants. La classification en stades ne suffit donc pas. Coter l'agressivité de chaque tumeur se révèle indispensable. Certaines cotations reposent sur l'« architecture tumorale ». Selon sa plus ou moins grande ressemblance avec du tissu prostatique normal, la tumeur est dite bien, moyennement ou peu différenciée. Mais, vu la présence de contingents tissulaires d'agressivité différente dans une même tumeur, un mode d'expression de cette pluralité a dû être trouvé. Parmi bien d'autres (dont l'étude de la ploïdie), c'est le score décrit par Gleason en 1974, avec cinq degrés distincts, cotés de 1 à 5 par ordre de gravité croissante, qui reste le plus utilisé. En additionnant les degrés des deux contingents tissulaires les plus abondamment représentés dans la tumeur, on aboutit à une échelle allant de 2 à 10. Les cancers dits bien différenciés correspondent aux tumeurs de score de Gleason 2 à 4 inclus. Les cancers moyennement différenciés correspondent aux score de Gleason de 5 à 7 inclus. Les peu différenciés re-

groupent tous les cancers de Gleason 8 et au-dessus.

Prenant en compte l'« aspect des cellules » (et non l'architecture du tissu), une autre classification s'est fait jour, en trois grades I, II et III, de gravité croissante. Le grade I correspond aux cancers bien différenciés, le grade II à des cancers moyennement différenciés, et le grade III aux cancers peu différenciés. Les tumeurs faiblement différenciées ne représentent pas plus de 8 % des cancers, contre un quart de tumeurs bien différenciées et deux tiers de tumeurs moyennement différenciées.

□ Les stades dépendent le plus souvent du grade, mais pas toujours

Les cancers de gros volume (> 10 ml) se situent dans le haut de la gamme des scores de Gleason. Les petits cancers qui n'évoluent pas ou peu sont plutôt de score faible (2 à 3). Mais tous les scores de 2 à 10 peuvent être retrouvés dans des tumeurs de petit volume (1 ml ou moins). La fréquence des extensions extracapsulaires lors du diagnostic va croissant avec le grade : exceptionnelle dans les Gleason 2, plus du tiers dans les Gleason 3 ou 4, près de la moitié des Gleason 5 ou 6, près de neuf sur dix des Gleason 9 ou 10.

Ce ne sont là que des données statistiques. Pour un cas individuel, le score de la tumeur établi sur des fragments de biopsie ne permet en aucune façon de préjuger le stade, d'autant que, 6 fois sur 10, le cancer est multifocal. La découverte de cancers faiblement différenciés (de grade III) au stade intracapsulaire, d'exceptionnelle qu'elle était avant l'ère du PSA, est devenue sinon courante du moins relativement fréquente, faisant entrevoir chez ces malades à haut risque un espoir de guérison. La diffusion des dosages du PSA a transformé le panorama des cancers de la prostate.

□ Le PSA

Le dosage du PSA permet des diagnostics précoces. Chez les hommes indemnes de maladie prostatique, le taux normal (4 ng/ml) croît très dis-

crètement avec l'âge (0,04 ng/ml par an, avec un temps de doublement de plus de quarante-cinq ans !). Chez ceux atteints d'une hypertrophie bénigne de la prostate, le taux de PSA varie en fonction du tonus des muscles lisses de la prostate, du degré d'inflammation et avec l'âge. Il s'élève de 0,07 ng/ml par an à la soixantaine, de 0,15 ng/ml par an vers 70 ans et de 0,23 autour de 80 ans, avec un temps de doublement de l'ordre de treize ans. Le cancer de la prostate entraîne une croissance rapide, en moyenne 0,75 ng/ml par an, avec un temps de doublement de 2,5 années pour les cancers non métastatiques et de moins de deux ans pour les cancers métastatiques.

Le PSA, protéine exclusivement sécrétée par les cellules épithéliales prostatiques, est un marqueur tissulaire et non un marqueur tumoral. Un taux normal de PSA n'élimine pas un cancer, et, inversement, un taux élevé ne suffit pas pour en affirmer la présence. Entre le quart et le tiers des patients ayant un cancer de la prostate ont un taux de PSA égal ou inférieur à 4 ng/ml. Les tumeurs les moins différenciées, les plus agressives en sécrètent le moins. Dans les séries anciennes, avec le TR comme seul mode de découverte, seules 35 % des tumeurs étaient effectivement intraprostatiques. Avec le dosage du PSA associé au TR, 95 % des cancers décelés le sont à un stade cliniquement localisé. Un cancer de la prostate dépisté par l'élévation du taux de PSA a deux fois plus de chances d'être de petit volume (< 0,5 ml) que celui dépisté par le TR. Les chances pour que la tumeur soit anatomiquement intraprostatique sont d'autant plus élevées que le taux est plus bas : 70 % quand il est inférieur à 10 ng/ml.

L'idéal serait d'avoir à sa disposition un dosage capable de déceler une forme de PSA qui serait non plus un simple marqueur tissulaire, mais un véritable marqueur spécifique du cancer. Le PSA sérique total (t-PSA) est en fait un mélange de plusieurs formes dont deux sont actuellement faciles à doser : PSA libre (f-PSA) et PSA complexé à de l'alpha-1-antichymotrypsine (PSA-ACT). Chez les cancéreux, le taux de PSA-ACT est plus élevé que chez les hommes ayant une hypertrophie bénigne de la pros-

tate, tout comme le rapport PSA-ACT/PSA total (t-PSA). La norme du rapport f-PSA/t-PSA est supérieure à 0,15. Ce rapport est notablement plus bas chez les cancéreux prostatiques. Quand donc recourir au dosage de la fraction libre du PSA ? quand le t-PSA est compris entre 4 et 10 ng/ml. Lorsque le t-PSA est situé entre 2 et 4 ng/ml, le dosage du f-PSA ne permet pas de distinguer cancer et hypertrophie bénigne. Inversement, lorsque le taux de t-PSA dépasse 10 ng/ml, la probabilité de déceler un cancer de prostate est tellement élevée que le dosage du f-PSA n'a plus de raison d'être. Mais rien n'est absolu. Pour un taux de t-PSA entre 4 et 10 ng/ml, 95 % des cancéreux prostatiques ont un rapport f-PSA/t-PSA < 0,15, mais il en est de même pour 45 % des hommes ayant un adénome. Le taux de faux positifs est donc de 45 % (15).

Les dosages actuels sont-ils capables de découvrir les foyers cancéreux latents, sans menace clinique ? Les séries d'autopsies d'hommes décédés d'une autre cause révèlent que 42 % des hommes de 50 ans sont porteurs de foyers « cancéreux » prostatiques. Ce taux atteint 80 % chez les très vieux, autour de 80 ou 90 ans. Si tous ces foyers étaient des cancers menaçant la vie, le cancer de la prostate devrait logiquement entraîner le décès de près de la moitié des hommes. Il n'en est rien. Ces sujets meurent « avec » un cancer de la prostate latent et non « de » leur cancer prostatique. L'examen de la prostate des pièces de cysto-prostatectomies totales pour cancer de la vessie retrouve des données comparables. Que ce soient les rapports d'autopsie ou ceux des pièces de cysto-prostatectomies totales pour cancers de la vessie, les populations sont biaisées et ne peuvent en aucune façon être représentatives de la population générale. Si tous ces foyers occultes étaient décelés par un dépistage « parfait », on traiterait la moitié de la population masculine de plus de 50 ans, quinze fois plus que le nombre de ceux qui décèdent de ce cancer. On ne saurait toutefois comparer les données d'autopsie avec celles du dépistage. Dépistés par les dosages de PSA, sans tumeur cliniquement palpable, 3 % seulement des

cancers de la prostate sont d'un volume tellement petit et d'un grade tellement bas qu'on peut les considérer comme cliniquement inoffensifs (17). De fait, dans certaines séries (13), 56 % des cancers détectés par la seule élévation du taux de PSA, sans tumeur palpable, sont faiblement différenciés et 64 % dépassent déjà la capsule. Un taux de PSA égal ou supérieur à 20 indique une tumeur probablement extraprostatique, surtout si la tumeur est d'un volume suffisant pour être palpable.

■ LA CHIRURGIE D'EXÉRÈSE

Les centres nord-américains publient des résultats apparemment très favorables à la prostatectomie totale pour cancers de stade clinique A ou B. Dans la série de M. Otori (13) (342 cas), globalement, la probabilité actuarielle de survie sans récurrence à cinq ans s'élève à 75 %, mais dépend étroitement du stade. 100 % des tumeurs inférieures ou égales à 0,5 ml, et de Gleason inférieur ou égal à 3, sont restées sans récurrence jusqu'à dix ans après la prostatectomie. Le pronostic est déjà moins bon pour les tumeurs plus volumineuses, ou de Gleason 4 à 5, ou ayant dépassé la capsule de façon microscopique, mais sans tumeur décelable sur les marges de la pièce d'exérèse : 86 % restent sans récurrence à cinq ans. Pour tous les autres, la probabilité de non-progression à cinq ans oscille autour de 45 %.

Dans la série de J.G. Trapasso (19) (610 cas), globalement, le taux de survie sans récurrence clinique s'élève à 86 % à cinq ans et à 78 % à dix ans. Le taux de survie spécifique au cancer (SSC : proportion du taux de survie dans la population cancéreuse considérée par rapport au taux de survie d'une population du même âge dans la population générale, supposée non atteinte de ce cancer) atteint 99 % à cinq et dix ans pour les tumeurs réellement intraprostatiques, 100 % à cinq ans et 91 % à dix ans pour les tumeurs ayant envahi la capsule et même quand du tissu cancéreux est trouvé sur les limites de la pièce d'exérèse, 93 % à cinq ans et 89 % à dix ans lorsque les vésicules séminales sont envahies. L'apport le plus démonstratif réside dans

la possibilité de contrôler l'évolution des cancers faiblement différenciés à condition de les opérer au stade intraglandulaire. Sur les 268 prostatectomies pour cancer faiblement différencié, 76 (28 %) tumeurs étaient encore au stade intraglandulaire : 85 % d'entre elles n'ont pas récidivé dans les cinq ans. Aucun traitement autre que la chirurgie n'a donné à ce jour des résultats aussi encourageants dans ces formes les plus redoutables de la maladie.

H. Zincke (28) (3 170 cas) note 159 (5 %) décès par cancer. Taux de SSC : 90 % à dix ans et 82 % à quinze ans ; taux de survie sans métastase : 82 % à dix ans et 76 % à quinze ans ; taux de survie sans récidive locale : 83 % à dix ans et 75 % à quinze ans ; taux de survie sans récidive clinique : 72 % à dix ans et 61 % à quinze ans. Lui aussi rapporte un taux remarquable de SSC pour des tumeurs de grade III : 82 % à dix ans et 71 % à quinze ans. Dans sa série de 955 cas, avec des taux de survie comparables, P.C. Walsh (21) fait état d'une continence parfaite pour 92 % des opérés et d'une virilité intacte chez 71 % des opérés entre 60 et 69 ans, lorsque les deux nerfs caverneux ont été conservés.

Dans la pratique, la découverte des cancers de la prostate réellement intraprostatiques reste un espoir trop souvent déçu, les bons résultats des centres de référence ne sont pas confirmés, les récidives restent possibles au-delà de dix ans, la fréquence des rechutes biologiques annoncées par l'élévation du taux de PSA assombrit les résultats à long terme. L'analyse des chiffres publiés par les grands centres rend méfiant. Le cancer dépasse la limite capsulaire dans plus de la moitié des prostatectomies réalisées pour cancer cliniquement limité (14, 19, 28). La série de la Mayo Clinic, rapportée par H. Zincke, est particulièrement impressionnante : sur 3 170 prostatectomies totales, 47 % seulement des tumeurs sont intracapsulaires, 42 % dépassent la capsule sans envahissement ganglionnaire et 10,5 % sont N+. Dans la série de D.F. Paulson (895 prostatectomies), 25 % des tumeurs (225) envahissaient les limites de la pièce d'exérèse, et 40 % d'entre elles ont entraîné le décès par cancer dans les treize années et demie qui ont suivi l'intervention (14).

Quand la tumeur est palpable, entre la moitié et les deux tiers des tumeurs sont extracapsulaires. Même les cancers non palpables au doigt ne sont pas à l'abri d'une telle propagation. Entre 30 et 50 % des cancers non palpables sont déjà en fait extraprostatiques, avec une propagation extracapsulaire notable pour le tiers d'entre eux. Dans les cancers de stade A, découvertes surprises de l'examen anatomo-pathologique des fragments obtenus par résection endoscopique de ce que l'on considérait comme un adénome bénin, C. Fleming (7), dans une revue de la littérature, rapporte des chiffres inquiétants. Seuls les cancers bien différenciés sont réellement intraprostatiques. Près du tiers des cancers modérément différenciés, et un quart des cancers peu différenciés envahissaient déjà la capsule. C'est ainsi que la moitié des cancers découverts sur la simple élévation du PSA dépassent la capsule prostatique (14).

Plus de la moitié des cancers que l'on croyait limités et curables sont soumis à une intervention qui ne peut les guérir

Toutes ces tumeurs avec extension extraprostatique ou envahissement de la capsule vont récidiver après prostatectomie. Extension extraprostatique et pénétration de la capsule ont la même valeur pronostique défavorable. Plus de la moitié des cancers que l'on croyait limités et curables par prostatectomie totale sont actuellement soumis à une intervention qui ne peut les guérir. Les taux de survivants sans récidive clinique sont élevés : 86 % à cinq ans et 86 % à dix ans (19), mais, dès que l'on tient compte de l'évolution du taux de PSA à long terme, les taux de bons résultats s'érodent. Seuls 70 % des opérés ont un taux de PSA normal à cinq ans, et guère plus de 47 % à dix ans. Parmi les malades opérés pour tumeur non palpable et découverte à l'occasion de la révélation fortuite d'un taux de PSA élevé, le pourcentage d'opérés ayant un taux de PSA normal cinq ans après la chirurgie n'est que de 73 %.

Un recul de dix ans après prostatectomie n'est pas une garantie contre

toute récidive. Des récidives cliniques sont possibles jusqu'à dix-huit ans après l'intervention (14)), même dans des cancers réellement intraprostatiques, et même lorsque le taux de PSA postopératoire est resté longtemps normal. Tant que les limites de la pièce d'exérèse ne sont pas envahies, le taux de SSC à 13,5 années atteint 90 %, il tombe à 60 % dans le cas contraire. Élévation anormale du PSA chez 12,5 % des opérés pour cancer intraglandulaire, 32 % lorsque la capsule est envahie mais les limites de la pièce sont indemnes, et 48 % quand les limites de la pièce sont envahies. La rechute annoncée par la montée du taux de PSA précède la récidive clinique de trois à cinq ans.

P.C. Walsh (21), dans sa série de 955 opérés pour cancer A ou B, ne trouve que 37 % de cancers enclos dans la glande, 42,7 % envahissent largement ou dépassent les limites de la glande : dix ans après l'intervention, un quart des opérés ont un taux de PSA élevé et plus de neuf sur dix d'entre eux auront une récidive locale ou métastatique. Même pour les tumeurs intraprostatiques, une rechute biologique est notée dans 15 % des cas. Elle atteint 50 % de ceux dont la capsule est largement envahie ou dépassée.

W.J. Catalona (4) (925 prostatectomies) trouve 22 % de ses opérés ayant un taux anormal de PSA dans les cinq ans qui suivent la prostatectomie. Sur une série de 500 opérés (13), 274 (55 %) étaient atteints d'une tumeur extracapsulaire. Avec dix ans de recul, certes près de 90 % sont vivants, mais la moitié des opérés ont une rechute biologique annoncée par l'élévation du PSA. Le taux de récidives atteint 60 % avec quinze ans de recul.

Le taux de SSC passe de 72 % à dix ans à 61 % à quinze ans dans les séries ayant un recul suffisant (28). Quand on additionne les récidives cliniques et les élévations du taux de PSA, l'effondrement de la qualité des résultats est désespérant : il n'y a plus que 52 % de survivants sans récidive à dix ans et 42 % à quinze ans. Les chiffres de la pratique générale sont bien moins bons. Au Boston University Medical Center (27), seuls 43 % des opérés gardent un taux de PSA normal avec cinq ans de recul. Dans une série rapportée en 1992 (18), 40 % seulement des opérés avaient un taux de PSA normal

à dix ans. Dans l'expérience du *National Medicare* des États-Unis (8), sur l'ensemble des prostatectomies réalisées entre 1988 et 1990, 41 % des opérés avaient eu une récurrence dans les quatre ans. La revue par la commission du cancer de l'*American College of Surgeons* (12) de 2 122 prostatectomies totales pratiquées dans 484 centres différents aux États-Unis fournit des résultats d'une médiocrité équivalente : taux de PSA normal un à deux ans après la chirurgie dans 43,5 % seulement des cas. Les chiffres concernant la virilité sont pour le moins aussi misérables : sur les 1 059 patients virils avant l'intervention, 56,6 % sont incapables de toute érection, 29 % gardent une érection insuffisante, et seuls 14,4 % des opérés gardent une vie sexuelle. La continence n'est guère plus brillante : continence parfaite 58 %, fuites occasionnelles sans port de garniture 23 %, fuites imposant le port de garnitures 15 %, incontinence complète 3,6 %. Ces chiffres recourent ceux d'une autre statistique portant sur des prostatectomies totales tout-venant (8) : 30 % d'incontinents et 89 % d'impuissants.

ABSTENTION INITIALE AVEC TRAITEMENT HORMONAL RETARDÉ

Pour des tumeurs de stade clinique A ou B, l'abstention thérapeutique initiale, suivie d'un traitement hormonal lors de l'apparition de troubles fonctionnels qui l'imposent, assure entre 84 et 92 % de survies à dix ans après le diagnostic. Tous patients confondus, le taux actuariel de SSC atteint 94 % à cinq ans et oscille entre 84 et 92 % à dix ans. Le fait d'avoir un cancer de la prostate ne réduit pas sensiblement l'espoir de vie des patients (1, 5, 10, 20). G.W. Chodak fait une méta-analyse sur 828 patients d'un âge moyen de 69 ans lors du diagnostic, ayant une tumeur de stade A pour 45 % d'entre eux, et d'une tumeur de stade B pour 55 %, suivis soixante-dix-neuf mois en moyenne. La série de J.E. Johansson, homogène, comporte 223 patients d'un âge moyen de 72 ans lors du diagnostic, avec 47 % de tumeurs de stade A et

53 % de tumeurs de stade B, avec un recul moyen de douze années et demie. Dans sa série, 58 patients remplissaient les conditions actuellement requises pour justifier une prostatectomie radicale. En l'absence de tout traitement initial, le taux de SSC atteint 94 % à cinq ans et 89 % à dix ans. La série de J. Adolfsson porte sur 122 patients, 13 cancers de stade A et 109 de stade B. La moitié des patients avaient moins de 70 ans lors du diagnostic (âge moyen : 68) : taux de SSC, 92 % à dix ans (4 patients seulement sont morts de leur cancer de la prostate). La série de J. Warner et W.F. Whitmore, bien que limitée à 75 cas, est encore plus impressionnante, avec une survie moyenne de treize ans, atteignant dix-sept ans pour les tumeurs initialement limitées à un petit nodule palpable dans un seul lobe. Dans ce groupe très limité de patients informés de leur maladie et ayant choisi délibérément de ne pas être traités d'emblée, la survie actuarielle à quinze ans s'élève à 44 %, avoisinant celle d'une population masculine du même âge non atteinte de cancer de la prostate.

Dans une population de patients relativement âgés, la cause essentielle de mortalité n'est pas liée au cancer prostatique, mais aux maladies inhérentes à l'âge. Le cancer n'est responsable que de 10 % des décès. Dans la série de J.E. Johansson (10), la mortalité globale atteint 66 %, mais, sur les 148 décès, 125 (soit 84 %) étaient liés à des causes indépendantes du cancer prostatique. 23 des 223 patients sont morts de leur cancer de la prostate. Dans la série de J. Adolfsson (1), 7 % de décès par cancer contre 31 % par maladie autre.

Le cancer de la prostate n'est pas pour autant une maladie bénigne. La progression de la maladie entraîne une mortalité et une morbidité, mais un certain nombre d'idées sont à réviser. Pour un grade donné, le stade clinique de la tumeur n'intervient pas dans le pronostic vital.

Le stade auquel le cancer est découvert n'influe pratiquement pas sur la mortalité par cancer à dix ans. Contrairement à ce que l'on pense implicitement, pour les tumeurs de grades I et II, le risque de mortalité par cancer, à dix ans, n'est pas plus élevé dans les tumeurs de stade A

que dans les tumeurs de stade B. Dans la série de J.E. Johansson (10), sur 106 tumeurs de stade clinique A, 12 décès (11 %) ; sur 117 stades B, 11 décès (9 %). La mortalité liée au cancer et la fréquence des métastases sont directement fonction du grade. Dans la série de G.W. Chodak (5), 492 tumeurs (59,4 %) étaient de grade I, 265 (32 %) de grade II et 63 (7,6 %) de grade III. Les décès par cancer ont frappé 13 % des grades I, et 13 % des grades II, mais 66 % des grades III. La survie à dix ans sans métastase atteint 81 % pour les grades I, 58 % pour les grades II et 26 % pour les grades III. Dans la série de J.E. Johansson (10), aucun des patients ayant un cancer de grade III n'a survécu dix ans. En revanche, la SSC à dix ans se monte à 91,1 % pour les cancers de grade I, et 84,9 % pour les cancers de grade II. Quand on réalise que 60 à 65 % des cancers cliniquement limités de ces deux séries étaient de stade I, 30 à 33 % de grade II et seulement 5 à 7 % de grade III, il est clair que, pour la majorité des cancers de la prostate (de grade I ou II), l'espoir de survie spécifique au cancer à dix ans atteint 87 %, et rejoint l'espoir de vie d'une population masculine du même âge exempte de cancer de la prostate. La calamité est d'avoir un cancer de grade III.

La progression de la tumeur touche entre le tiers et la moitié des malades, mais elle est dans l'ensemble très lente. Les problèmes liés à l'extension de la tumeur touchent moins de patients que l'on s'y attendrait. Le traitement hormonal retardé en assure un contrôle raisonnable. Seuls 30 % des malades ont nécessité la mise en route d'un traitement hormonal. Les chances de survie sans métastases s'élèvent à 90 % cinq ans après le diagnostic et se situent entre 72 et 83 % à dix ans. Dans la série de J.E. Johansson (10), 77 patients sur 223, à peine plus du tiers, ont vu leur tumeur progresser, un sur cinq localement, un sur huit par métastases. Sur ces 77 malades, seuls 64 (27 % des malades) ont manifesté des symptômes obligeant à mettre en route un traitement hormonal, et, pour 84 % des patients traités pendant cinq ans, les tumeurs sont restées stables, sans progression. Enfin, 6 % d'entre

eux seulement ont dû être hospitalisés plus d'une semaine pour des problèmes urologiques liés à la progression locale de leur tumeur, et encore, les dysuries obligeant à une résection endoscopique étaient pour la moitié d'entre elles liées à la coexistence d'un adénome bénin et non au cancer. Parmi ceux qui meurent d'une autre cause, la moitié des patients de la série de J. Adolfsson (1) n'ont reçu aucun traitement. Parmi les malades de J. Warner et W.F. Whitmore (20), délai moyen de développement d'une propagation locale : six ans et demi ; délai moyen avant l'apparition de métastases : quinze ans et demi, et un délai moyen de neuf ans avant d'être obligé de mettre en route le traitement hormonal. La mise en route tardive du traitement hormonal, quand l'apparition de troubles fonctionnels y oblige, n'a pas empêché d'observer un taux élevé de survies à dix ans ni réduit les possibilités de contrôler les troubles liés à l'extension de la tumeur. Ces données s'appliquent à la majorité des patients dont l'espérance de vie est inférieure à dix ans et qui sont atteints de cancers de grade I ou II.

Avec un âge moyen de découverte du cancer de la prostate qui jusqu'à présent oscille entre 68 et 72 ans, et une espérance moyenne de vie de l'homme qui en Europe n'excède pas 75 ans, la majorité (95 %) de ces cancers étant de grade I ou II, l'espérance de survie d'un cancéreux prostatique en l'absence de tout traitement initial avoisine l'espoir de vie d'une population masculine du même âge exempte de ce cancer. Avec l'allongement de l'espoir de vie des hommes, chez les hommes de moins de 65 ans, et pour les cancers peu différenciés, ces données valables pour des durées de survie estimées à dix ans risquent de ne plus être valables.

Aucun patient ayant une tumeur de grade III ne survit à dix ans. Au-delà de dix ans d'évolution, pour les tumeurs de grades I et II, le risque de mortalité par cancer avoisine 50 %. La probabilité de voir apparaître des métastases va théoriquement aller croissant. Ainsi, parmi les moins de 70 ans, J. Adolfsson (1) note 69 % de progressions locales et

15 % de métastases dans les dix ans après le diagnostic. Encore faut-il rester prudent dans les projections d'avenir. Du travail de G.W. Chodak (5), il ressort que, dix ans après le diagnostic, pour les cancers de grades I et II, le taux de SSC est plus élevé pour les patients de moins de 61 ans (97 %) que pour ceux de 61 ans ou plus (84 %). Ce sont les tumeurs agressives qui entraînent des ravages dans les premières années d'évolution de la maladie. Dans les

formes non agressives, les séries publiées montrent que la nocivité des tumeurs n'augmente pas constamment avec la durée de leur évolution. H.Z. Winkler (25) a même démontré que, pour des cancers diploïdes, malgré la présence de métastases ganglionnaires témoin d'une dissémination de la maladie, aucun malade n'est mort de son cancer. Les maladies autres emportent ces patients avant que les métastases du cancer prostatique aient eu un effet léthal.

L'ESSENTIEL

- Deuxième cause de mortalité masculine par cancer, le cancer de la prostate est devenu le cancer le plus fréquemment décelé chez l'homme. 10 % des hommes en développent cliniquement un, et 3 % de la population masculine en meurt. Plus de 70 % des cancéreux prostatiques meurent avec leur cancer et non de leur cancer.
- Plus de neuf cancers de la prostate sur dix sont parfaitement ou moyennement différenciés. Découverts à un stade cliniquement localisé, en l'absence de tout traitement, ils laissent à 85 % des malades un espoir de vie à dix ans comparable à celui d'une population masculine du même âge non atteinte de ce cancer. Pour le moment, aucune donnée statistique tirée d'une étude randomisée ne démontre la supériorité de quelque traitement agressif que ce soit (prostatectomie totale, radiothérapie) sur l'abstention initiale suivie de la mise en route retardée d'un traitement hormonal, quand l'inconfort ou la menace vitale liée à l'extension de la tumeur l'imposent. Tout dépend donc de l'agressivité de la tumeur et de l'âge du patient.
- Pour les tumeurs indifférenciées, de score de Gleason élevé (≥ 8), dont le nombre ne dépasse pas 7 % des cancers de la prostate, la brièveté de l'espérance de survie justifie les traitements agressifs, et tout particulièrement la prostatectomie totale, qui, dans les formes réellement intraprostatiques, apporte un espoir de rémission à cinq ans que rien d'autre n'apportait jusqu'à ce jour. Pour les autres tumeurs (parfaitement ou moyennement différenciées), tout dépend de l'âge. Cette pondération dans l'attitude thérapeutique retentit sur la notion même de dépistage du cancer. À quoi servirait de le reconnaître si l'on est si peu sûr de le guérir ? Faire du dépistage systématique du cancer de la prostate chez les hommes approchant 70 ans est plus que discutable. Depuis plus de quinze ans que prostatectomie totale et radiothérapie se disputent la première place dans les tentatives de guérison des cancers de la prostate, la mortalité de la population masculine liée à ce cancer n'a pas fléchi. Elles restent accrochées à 3 %. Cela donne à réfléchir.

LA RADIOTHÉRAPIE

Une mortalité iatrogène nulle et une morbidité de plus en plus faible sont des arguments tentants. Sur une série de 331 cancers de stade clinique A ou B, traités par irradiation externe (16), aucune mortalité, aucune complication sévère, et un nombre restreint de complications : 0,4 % d'incontinence urinaire, 0,9 % d'hématuries par cystite radique persistante et 0,6 % de rectorragies par rectite radique persistante. Le taux de sténoses urétrales atteint un niveau relativement élevé : 5,4 %, et la perte de virilité touche plus de la moitié des patients dans les cinq ans qui suivent le traitement. Les possibilités nouvelles de reconstruction imagée de la prostate en trois dimensions, permettant d'affiner la visée, devraient encore réduire cette morbidité, tout en autorisant des doses de 65 à 80 Gy.

Certaines publications soulignent l'efficacité de la radiothérapie externe. La méconnaissance de l'état des ganglions lymphatiques et l'absence de surveillance biologique par le PSA rendent les vieilles séries caduques. Celle de G.E. Hanks (9) échappe à cette critique : 104 cancers de la prostate de stades cliniques A et B, sans envahissement ganglionnaire, prouvés par une lymphadénectomie systématique avant l'irradiation. La courbe actuarielle de SSC y atteint 96 % à cinq ans et 86 % à dix ans. M.A. Bagshaw (3), sur une série de 94 tumeurs A ou B, prouvées N0 par lymphadénectomie, trouve à quinze ans un taux de survie de 53 %, pratiquement égal au taux de survie de 56 % dans une population générale comparable.

Mais des taux de récurrences non négligeables soulignent combien il est difficile de parler de guérison. Le taux de récurrences locales palpables atteint 15 % à dix ans (9). Parmi ceux qui survivent entre neuf et treize ans sans signe clinique ou scintigraphique de récurrence locale ou métastatique, seuls 65 % ont un taux de PSA inférieur à 1,5 ng/ml. Avec les méthodes ultrasensibles de dosage, capables de détecter des taux tout juste supérieurs à 0,06 ng/ml, le pourcentage de malades traités ayant un

PSA anormal risque d'augmenter quand on sait qu'un taux de 0,1 ng/ml est à même d'annoncer une récurrence un an avant les dosages classiques. Comme le souligne M. A. Bagshaw, un recul de dix ans ne réduit en rien le risque de récurrence. Dans les vingt ans qui ont suivi l'irradiation, 28 % ont eu une récurrence, et pour la moitié d'entre eux entre la dixième et la vingtième année. G.K. Zagars (26) trouve un taux actuariel inquiétant d'élévation du PSA ou de rechute clinique à cinq ans : 28 % pour les cancers A et 40 % pour les cancers B.

La comparaison entre ces diverses attitudes ne fait apparaître que des différences minimes entre prostatectomie radicale, radiothérapie ou abstention initiale. Pour ceux qui ont un cancer bien différencié, les traitements agressifs n'apportent rien de mieux que l'abstention thérapeutique initiale. Pour ceux atteints d'un cancer moyennement ou peu différencié, un traitement agressif devrait apporter un bénéfice substantiel, à condition de le réserver à des hommes de moins de 65 ans, sans que pour le moment on puisse démontrer la supériorité de la prostatectomie totale sur l'irradiation externe (7).

C'est aussi ce qui ressort du travail de J.H. Wasson (22) portant sur plus de 1 600 publications consacrées aux résultats des traitements des cancers localisés de prostate. Mortalité liée au cancer et taux d'apparition de métastases sont en moyenne identiques. L'ajustement des chiffres à l'âge des patients et au grade de la tumeur ne fait apparaître aucune différence entre les trois attitudes. Un travail analogue mené par M. Austenfeld (2) aboutit aux mêmes conclusions : pour les cancers de stade B ayant un recul de dix ans, la prostatectomie totale pratiquée pour des patients dont l'âge moyen est de 61 ans, le pourcentage de survie globale (toutes causes de décès confondues) est de 67,4 (un tiers des patients meurent d'une cause autre que le cancer), celui des SSC 89,8 (10 % meurent de leur cancer) et celui des survies sans récurrences 66,2 (un tiers récidivent). Pour la radiothérapie, les chiffres sont respectivement de 54, 67 et 48 % (près de la moitié récidivent). Avec l'abstention initiale,

pour des malades nettement plus âgés (71 ans en moyenne), survie globale : 54,8 % (près de la moitié meurent d'une cause autre), SSC : 87,3 % (13 % sont morts de leur cancer), absence de progression de la maladie : 53 % (pour près d'un malade sur deux, la maladie ne s'aggrave pas dans les dix ans qui suivent le diagnostic). Il est particulièrement intéressant de noter que le taux de SSC est identique que l'on ait soumis les malades à une prostatectomie totale ou qu'on les ait simplement surveillés au départ. En revanche, le taux de métastases à dix ans est deux fois plus élevé (31 %) après abstention initiale ou radiothérapie qu'après prostatectomie totale (16,5 %). L'analyse de séries non randomisées ne permet pas de dégager une idée claire du meilleur traitement pour un malade donné. Or, c'est bien là le problème de tous les jours.

CONCLUSION

Faut-il traiter un cancer localisé de la prostate ? La fameuse question de W.F. Whitmore sur le traitement curatif du cancer de la prostate : « *Est-il possible chez ceux pour qui il est nécessaire, est-il nécessaire chez ceux pour qui il est possible ?* », reste pour l'instant une question sans réponse claire. Les comportements reposent plus sur des convictions que sur des faits. À qui proposer un traitement agressif ? à des patients dont l'espoir de vie dépasse dix ans (donc en principe au-dessous de 65 ans), ayant une tumeur réellement intraprostatique, de grade III (indifférenciée, menaçant la vie). Mais ces conditions sont très astreignantes. La difficulté est de prendre une décision dans chaque cas individuel. Comment être sûr de l'espoir de vie d'un patient donné ? Comment être certain du caractère réellement intraprostatique de la tumeur ? Comment affirmer ou nier le caractère menaçant de petits foyers tumoraux ? Comment rester insensible aussi à l'angoisse du patient se sachant atteint d'un cancer de la prostate et qui met tous ses espoirs dans un traitement « curatif » ?

Comment traiter un cancer localisé de la prostate ? Dans les limites d'une survie escomptée de dix ans, pour des tumeurs de grades I et II, l'abstention initiale suivie de la mise en route tardive d'un traitement hormonal ne fait pas moins bien que les traitements agressifs. Dans l'incertitude où nous sommes, ce n'est peut-être pas à nous, médecins, de prendre les décisions. Au patient dûment informé de le faire. Pour les patients jeunes ou ayant une longue espérance de vie, ou lorsque le grade III de la tumeur en annonce l'agressivité à court terme, l'abstention initiale n'est guère concevable. Il semble que la prostatectomie totale apporte plus que la radiothérapie. Mais, là encore, rien n'est démontré.

Le dépistage des cancers localisés de la prostate est-il licite ? La possibilité de découvrir tôt un cancer de la prostate n'est pas intéressante tant que l'utilité du traitement des formes découvertes tôt n'est pas démontrée. Si l'abstention thérapeutique initiale ne fait pas moins bien que les traitements précoces chez les hommes dont l'espoir de vie ne dépasse pas dix ans, à quoi sert la recherche du cancer de la prostate chez les hommes de plus de 65 ans ? Chez qui peut-on suggérer un dépistage ? chez des hommes qui le souhaitent et dont l'espoir de vie est supérieur à dix ans, et notamment chez ceux ayant un antécédent familial de cancer de la prostate chez le père ou un frère. Inversement, demander un dosage de PSA pour des hommes de plus de 70 ou 75 ans paraît totalement déraisonnable. On en arrive à la dérive actuelle de 30 % de prostatectomies totales chez des hommes de plus de 70 ans. Pitié pour les vieux !

Que penser de dosages systématiques de PSA à la recherche de minimes tumeurs ? Pour l'heure, sensibilité et spécificité des taux de PSA restent imprécises, et la valeur prédictive positive d'un taux de PSA un peu supérieur à la norme varie, induisant angoisse et une cascade de dosages, d'exams cliniques, d'échographies et de biopsies qui trouveraient leur justification si un traitement certainement curatif était à la clef. Aussi, avant de demander un dosage de PSA, serait-il logique d'informer le patient des implications des

résultats et de lui demander s'il souhaite vraiment savoir s'il a un cancer de la prostate, et jusqu'où il irait pour se faire traiter. Encore faut-il l'informer que, même si la tumeur paraît prise à son début, les chances pour qu'elle soit réellement intraprostatique n'excèdent pas 40 %, que la mortalité opératoire d'une prostatectomie totale tourne autour de 1 %, que le risque d'impuissance peut s'élever à 70 %, que le risque d'incontinence avoisine 6 %, que le risque de plaie rectale oscille entre 1 et 3 % et qu'en fin de compte, bien que statistiquement élevées, les chances de guérison restent aléatoires et s'amenuisent à mesure que les récidives tardives biologiques décelées démontrent l'échec possible de tout mode de traitement. Il doit aussi savoir qu'il a plus de risques de mourir d'une cause autre, mais qu'à l'inverse, si son espoir de vie devait être très long, abandonnée à son évolution spontanée, la maladie finirait par diffuser et possiblement causer un décès qu'un traitement en temps opportun aurait « peut-être » permis d'éviter.

Le rôle du praticien se dessine plus comme celui d'un informateur sincère que d'un conseiller. Il reste seul face à ses incertitudes et à son patient.

26310

RÉFÉRENCES

1. Adolphson J, Steineck G, Whitmore WF Jr. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer* 1993 ; 72 : 310.
2. Austenfeld M et coll. Meta-analysis of the literature : guideline development for prostate cancer treatment. *J Urol* 1994 ; 152 : 1866-1869.
3. Bagshaw MA et coll. Control of prostate cancer with radiotherapy : long-term results. *J Urol* 1994 ; 152 : 1781-1785.
4. Catalona WJ, Smith DS. 5 year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994 ; 152 : 1837-1842.
5. Chodak GW et coll. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 242-248.
6. Egawa S et coll. Long-term impact of conservative management of localized prostate cancer. *Urology* 1993 ; 41 : 520.
7. Fleming C et coll. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. Prostate Patient Outcomes Research Team. *JAMA* 1993 ; 269 : 2650-2658.
8. Fowler FJ Jr et coll. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare experience : 1988-1990. *Urology* 1993 ; 42 : 622-629.
9. Hanks GE et coll. Early prostate cancer. The

- national results of radiation treatment from the patterns of care and radiation therapy oncology group studies with prospects for improvement with conformal radiation and adjuvant androgen deprivation. *J Urol* 1994 ; 152 : 1775-1780.
10. Johansson JE et coll. High 10-year survival rate in patients with early untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992 ; 267 : 2191-2196.
11. Lu-Yao GL et coll. An assessment of radical prostatectomy. *JAMA* 1993 ; 269 : 2633-2636.
12. Murphy GP et coll. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy : results of a survey by the American College of Surgeons Commission on cancer. *J Urol* 1994 ; 152 : 1817-1819.
13. Ohori M et coll. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer ? *J Urol* 1994 ; 152 : 1843-1849.
14. Paulson DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* 1994 ; 152 : 1826-1830.
15. Prestigiacomo AF, Lilja H, Petterson K, Wolfert RL, Stamey TA. A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates : the best case scenario. *J Urol* 1996 ; 156 : 350-354.
16. Shipley WU et coll. Treatment related sequelae following external beam radiation for prostatic cancer : a review with an update in patients with stage T1 and T2 tumor. *J Urol* 1994 ; 152 : 1799-1805.
17. Smith DS, Catalona WJ. The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 1994 ; 152 : 1732-1736.
18. Stein A et coll. Prostate specific antigen levels after radical prostatectomy in patients with organ-confined and locally extensive prostate carcinoma. *J. Urol* 1992 ; 147 : 942.
19. Trapasso JG et coll. The incidence and significance of detectable levels of serum PSA after radical prostatectomy. *J Urol* 1994 ; 152 : 1821-1825.
20. Warner J, Whitmore WF. Expectant management of clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1994 ; 152 : 1761-1765.
21. Walsh PC et coll. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy : results at ten years. *J Urol* 1994 ; 152 : 1831-1836.
22. Wasson JH et coll. A structured literature review of treatment of localized prostate cancer. *Arch Fam Med* 1993 ; 2 : 487-493.
23. Whitmore WF. Consensus Development Conference on the Management of Clinically Localized Prostate Cancer. Washington, DC : United States Department of Health and Human Services, 1988.
24. Whitmore WF. Management of clinically localized prostatic cancer. An unresolved problem. *JAMA* 1993 ; 269 : 2676-2677.
25. Winkler HZ et coll. Stage D1 prostatic adenocarcinoma : significance of DNA ploidy patterns studies by flow cytometry. *Mayo Clin Proc* 1988 ; 68 : 103-112.
26. Zagars GK. Prostate specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate cancer treated by radiation therapy. *J Urol* 1994 ; 152 : 1786-1791.
27. Zietman AL et coll. Radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate : the influence of pre-operative and pathologic findings on biochemical disease-free outcome. *Urology* 1994 ; 43 : 828.
28. Zincke H et coll. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1994 ; 152 : 1850-1860. ■