

# Le point sur les traitements du cancer de prostate en Belgique

## *Prostate cancer treatments in Belgium*

**M. Idrissi Kaitouni et T. Roumeguère**

Service d'Urologie, Hôpital Erasme

### RESUME

*Les auteurs effectuent une revue exhaustive des traitements du cancer de la prostate. De la surveillance active à la place de la chimiothérapie, les différentes modalités thérapeutiques actuellement disponibles en Belgique sont abordées. La surveillance active n'est pas une option thérapeutique en tant que telle mais une approche dynamique conservatrice pouvant conduire ou non à une thérapie radicale à visée curative en fonction de l'évolution de la pathologie. La chirurgie reste la première option pour des tumeurs localisées. Les résultats tant sur le plan carcinologique que fonctionnel, comme l'incontinence et les troubles érectiles, restent inhérents à l'expérience de l'opérateur et sont identiques quel que soit le type d'approche. La radiothérapie externe est une option à visée curative efficace et moins agressive mais encore potentiellement grevée de troubles fonctionnels à moyen et long terme malgré les progrès de l'approche conformationnelle. Elle peut également être indiquée en traitement adjuvant à la chirurgie ou en combinaison avec l'hormonothérapie. La brachythérapie ou curiethérapie est une technique de radiothérapie ciblée plus récente pour des cancers localisés dont les résultats sont très prometteurs chez des patients correctement sélectionnés. Les complications fonctionnelles semblent comparables à la radiothérapie externe sur le long terme. Les ultrasons focalisés à haute intensité (HIFU) représentent encore un traitement à visée curative et sont indiqués chez des patients non candidats à un traitement plus agressif. Les résultats à moyen terme sont encourageants mais doivent encore être confirmés. La résection endoscopique de l'adénome prostatique dans le même temps est la règle compte tenu du risque de rétention urinaire. Les troubles érectiles restent à évaluer. Un intérêt particulier à l'HIFU est la possibilité de traiter des patients qui récidivent après traitement par radiothérapie*

### ABSTRACT

*The authors present a flyover of current management of prostate cancer. The topics include active surveillance, surgery, radiotherapy, high-intensity focalized ultrasound (HIFU). Current hormone treatment modalities as well as chemotherapy for hormone-resistant prostate cancer (HRPC) management are also reported. Reasonable evidence has supported the safety and feasibility, during a period of 5-10 years, of an active surveillance regimen for men with low-risk prostate cancer.*

*Radical prostatectomy is an effective form of therapy for patients with clinically significant prostate cancer. Outcomes are highly sensitive to variations in surgical technique. The risks of perioperative complications such as urinary and sexual dysfunction appear to be as great with robotic-assisted prostatectomy as with any other technique.*

*External beam radiotherapy (EBRT) is an effective noninvasive form of curative therapy with a long-term risk of troublesome bowel and sexual and urinary dysfunction. EBRT can also be used in adjuvant manner or in combination.*

*Brachytherapy, is a convenient effective form of radiotherapy targeted for selected patients with clinically confined cancer without evidence of extraprostatic extension on imaging. Excellent outcomes require meticulous technique. Acute urinary symptoms are frequent ; and the long-term risks of proctitis and erectile dysfunction seem comparable to the risks associated with external beam radiotherapy.*

*HIFU has been used widely in Europe for complete ablation of the prostate, especially in the elderly who are unwilling or unable to undergo more invasive radical therapy. For low- or intermediate-risk cancer, the short- and intermediate-term oncologic results have been acceptable but need confirmation in prospective multicenter trials presently underway. HIFU is associated with a risk of acute urinary symptoms*

*externe. Enfin, il semble également possible de centrer le traitement sur un lobe prostatique ciblé sur une lésion néoplasique. L'hormonothérapie est le traitement palliatif du cancer de prostate. Elle est indiquée en association pour les cancers localement avancés ou seule pour les cancers métastatiques chez des patients symptomatiques et/ou à l'espérance de vie réduite. La prise en charge des cancers hormono-résistants est actuellement basée sur la chimiothérapie à base de docetaxel.*

*Rev Med Brux 2009 ; 30 : 270-8*

*requiring transurethral resection before or after HIFU. Erectile function has not been adequately documented after HIFU. HIFU holds promise for focal ablation of prostate cancer and in case of recurrence after EBRT.*

*Androgen-deprivation therapy is not recommended for men with localized prostate cancer. For locally extensive cancer, androgen-deprivation therapy should be used alone only for the relief of local symptoms in men with a life expectancy of < 5 years who are not eligible for more aggressive treatment. Management of HRPC is actually accepted with docetaxel chemotherapy based regimens.*

*Rev Med Brux 2009 ; 30 : 270-8*

*Key words : prostate cancer, active surveillance, radical prostatectomy, external beam radiation, brachytherapy, HIFU, hormone therapy, chemotherapy*

Le cancer de prostate, par sa fréquence et son évolution plus lente que la majorité des autres cancers, est un problème de santé publique de premier ordre auquel sont confrontés beaucoup d'acteurs de soins de santé. Il est le premier cancer en fréquence chez l'homme en Belgique et la troisième cause de mortalité par cancer selon le KCE (centre fédéral d'expertise des soins de santé)<sup>1</sup>.

Le dépistage systématique permet de découvrir une partie importante des cancers de prostate à un stade précoce. Il persiste une difficulté face à cette pathologie variée qui d'un extrême à l'autre peut se présenter de manière bien différenciée avec un bon pronostic ou très indifférenciée associée à un mauvais pronostic. Face à cet éventail d'évolutions potentielles, les options thérapeutiques se sont diversifiées ces dernières années : la surveillance active, la chirurgie (ouverte ou laparoscopique), la radiothérapie (externe ou brachythérapie) sont des options validées en fonction du stade du cancer. De nouvelles options thérapeutiques " *minimal invasives* ", comme l'HIFU (*high intensity focused ultrasound*), sont en cours d'évaluation. Pour les cancers avancés, le traitement reste dominé par l'hormonothérapie en première ligne puis la chimiothérapie lorsque la maladie progresse et développe une hormono-résistance.

## LA SURVEILLANCE ACTIVE

La surveillance active (SA) fait aujourd'hui partie de l'arsenal thérapeutique accepté pour les cancers indolents ou à faible potentiel évolutif<sup>2</sup>. Il ne s'agit pas d'une option thérapeutique en tant que telle mais d'une approche dynamique conservatrice pouvant conduire ou non à une thérapie radicale à visée curative en fonction de l'évolution de la pathologie.

La SA consiste en un suivi rapproché de la

pathologie prostatique. Une consultation trimestrielle sera organisée avec mesure du PSA, examen du toucher rectal et réalisation d'une échographie endorectale afin de juger de l'absence d'évolution de la maladie localement. Une fois par an et en l'absence d'évolution clinique ou biologique, une nouvelle série de biopsies sera réalisée dès l'année suivant le diagnostic du cancer. Les critères de départ de la SA reposent sur l'importance de l'envahissement néoplasique (stade T<sub>1</sub> ou T<sub>2</sub>) et sur l'agressivité tumorale (degré de différenciation cellulaire mesuré grâce au score de Gleason).

Le *Prostate Cancer Research International Active Surveillance* (PRIAS) a défini des critères d'inclusion pour proposer une SA : 1 à 2 biopsies positives, score de Gleason ≤ 6, PSA < 10 ng/ml, densité du PSA < 0,2 ng/ml/cc (correspondant à la valeur du PSA rapporté au volume de la prostate). Si la progression de la maladie est significative, cliniquement ou biologiquement, une nouvelle série de biopsies sera réalisée plus précocement avec une adaptation de la thérapie en cas de progression histologique avérée de la maladie<sup>3</sup>.

Dall'Era rapporte que 16 % des patients bénéficieront d'un traitement à visée curative à cause d'une progression de la maladie et que 8 % des patients opteront finalement au cours du suivi pour un traitement radical sans évidence de progression de la maladie<sup>4</sup>.

Des critères moins stricts ont également été utilisés dans d'autres études pour inclure des patients en SA avec comme conséquence une proportion plus importante de patients présentant une progression, allant jusqu'à 34 % dans l'essai de Klotz et 35 % dans celui de Patel<sup>5,6</sup>.

Une revue de littérature récente révèle que dans les différentes études traitant de la SA, entre 20 et 30 % des patients bénéficient d'une thérapie radicale après progression de la maladie. Ce traitement se fera en moyenne plus de 3 ans après le début de la surveillance active<sup>7</sup>. 10 à 50 % des patients choisiront une thérapie radicale au cours de la SA sans évidence de progression de la maladie. L'avènement de la SA comme stratégie thérapeutique est confronté à la crainte de diminuer la curabilité de la maladie en différant le traitement radical. Dans une série comparant des patients présentant des cancers de prostate de bon pronostic ( $T_{1c}$ - $T_{2b}$  et Gleason  $\leq 6$ ), Warlick démontre que différer la prostatectomie radicale de 26 mois ne diminue pas l'efficacité du traitement en comparaison avec la prostatectomie immédiate<sup>8</sup>.

Les limitations principales rencontrées lors de la SA sont liées à la compréhension, l'adhésion et la collaboration du patient mais aussi à la gestion du soignant et à son anxiété.

L'efficacité de la SA se mesure par la diminution du risque de traitement des cancers de prostate de bon pronostic. En effet, selon les travaux publiés à ce jour, 70 à 80 % des cancers de prostate de bon pronostic ne nécessitent pas de thérapie radicale<sup>9,10</sup>. Actuellement, il est recommandé d'inclure les patients dans des protocoles afin de mieux évaluer ses modalités.

## LA PROSTATECTOMIE RADICALE

A ce jour, le seul traitement du cancer de prostate à visée curative ayant été comparé à la surveillance est le traitement chirurgical<sup>11</sup>.

Dans l'étude randomisée scandinave SPCG-4 publiée en 2008 et comparant prostatectomie radicale et " *watchful waiting* " pour le cancer de prostate localisé, les résultats démontrent une diminution de la fréquence d'apparition de métastases de 35 % et une diminution de la mortalité spécifique par cancer de 35 % avec une médiane de suivi de 10,8 ans dans le groupe traité par chirurgie<sup>11</sup>. Les analyses secondaires de cette étude permettent de confirmer le net bénéfice de la prostatectomie radicale dans le contrôle local de la maladie. Les résultats de la chirurgie dans le traitement du cancer de prostate localisé dépendent de plusieurs facteurs : le stade pathologique de la tumeur (pT), le taux de PSA lors du diagnostic, le score de Gleason sur la pièce de prostatectomie, ainsi que la présence de marges de résection positives<sup>11</sup>. Dans le groupe de patients à faible risque de progression ( $T_{1c}$ - $T_{2a}$ , Gleason  $< 7$ , PSA  $\leq 10$ ), la survie sans progression à 5 ans est de 92,5 %. Elle est de 78 % dans le groupe à risque intermédiaire ( $T_{2b}$ , Gleason 7, PSA 10 à 20) et de 65 % dans le groupe à haut risque ( $T_{2c}$  ou Gleason 8 à 10 ou PSA  $> 20$ )<sup>12</sup>.

Pour les stades pT3 et plus, on observe 25 à 35 % de marges chirurgicales positives, induisant un taux de récurrence biologique et clinique plus important<sup>13</sup>.

Dans ce cas, la radiothérapie adjuvante permet de réduire de manière significative le risque de récurrence local et à distance<sup>14,15</sup>.

Les complications périopératoires de la prostatectomie radicale sont devenues plus rares grâce à des techniques bien standardisées. Elles restent variables selon les études et dépendent en partie de l'expérience du chirurgien<sup>16</sup>.

L'incontinence urinaire, essentiellement à l'effort, est encore relativement fréquente à des degrés variables dans la période postopératoire<sup>17,18</sup>. On prendra soin d'informer les patients de ce risque potentiel. L'amélioration de la continence s'observe classiquement au cours de la première année qui suit l'intervention avec une rééducation pelvi-périnéale adaptée<sup>19</sup>.

La dysfonction érectile est la règle en cas de non-préservation des structures vasculo-nerveuses qui longent et adhèrent à la prostate. La préservation de ces " bandelettes " sera classiquement envisagée chez des patients sexuellement actifs présentant des tumeurs localisées sans extension extra-capsulaire et peu agressives (score de Gleason  $\geq 7$ ). Les résultats fonctionnels dépendent également de l'expérience du chirurgien et de l'âge des patients<sup>20</sup>. Pour les tumeurs envahissant une partie importante de la prostate avec une suspicion d'extension extra-capsulaire, la préservation des éléments vasculo-nerveux n'est pas envisageable car elle induit un risque de marges chirurgicales positives, ce qui va à l'encontre du but carcinologique premier de la prostatectomie radicale.

La prostatectomie radicale peut être réalisée selon les écoles et les habitudes individuelles par voie rétropubienne en chirurgie classique ouverte<sup>19</sup> (la voie périnéale est peu utilisée aujourd'hui) ou par abord laparoscopique extra ou transpéritonéale<sup>21,22</sup>. Depuis quelques années se répand également la réalisation des prostatectomies laparoscopiques assistées par télémanipulateur dites " robot-assistées ". La littérature comparant les différentes techniques de prostatectomie a confirmé que les techniques laparoscopiques diminuaient les pertes sanguines et le temps de sondage vésical postopératoire avec une réduction de la durée d'hospitalisation. Concernant les résultats carcinologiques et fonctionnels, il n'existe pas, à ce jour, de différence significative en fonction de la modalité choisie et les évaluations prospectives sont toujours en cours<sup>23,24</sup>.

La laparoscopie " robot-assistée " s'est beaucoup développée aux Etats-Unis mais elle connaît également un enthousiasme important en Belgique avec 20 robots disponibles. Ses caractéristiques propres sont une vision précise des structures anatomiques en 3 dimensions et une spécificité de l'instrumentation en termes de degré de liberté permettant une dissection tissulaire très précise<sup>25</sup>. Il ressort des données de la littérature que la prostatectomie radicale à visée curative est indiquée pour les cancers de prostate

localisés ( $T_{1c}$  à  $T_{3a}$ ). La technique choisie dépendra de l'expertise du chirurgien et devra être explicitée clairement au patient.

Les recommandations de l'Association Européenne d'Urologie (EAU) préconisent la réalisation d'un curage ganglionnaire pelvien ilio-obturbateur associé à la prostatectomie dans les cancers de prostate ayant un Gleason > 7 ou un PSA de départ > 10. Un curage plus étendu permet une meilleure stadification (ou densité ganglionnaire) en permettant de retrouver un nombre de ganglions envahis par la tumeur significativement plus important<sup>26</sup>. Le curage étendu divise par deux le risque de récurrence biochimique, mais il pose encore des problèmes quant à sa faisabilité technique. Il n'est néanmoins pas prouvé actuellement qu'un curage ganglionnaire étendu soit associé à une augmentation de la survie<sup>27</sup>.

Après prostatectomie radicale, 20 à 30 % des patients présenteront une progression de la maladie qui nécessitera un traitement complémentaire par radio- ou hormonothérapie<sup>19</sup>.

## LA RADIOTHERAPIE

La radiothérapie externe est utilisée dans le traitement du cancer de la prostate depuis les années 50. Elle a connu des évolutions majeures ces dernières décennies avec le développement de la radiothérapie externe conformationnelle associée à l'avancée des techniques d'imagerie. Elle permet l'emploi de plus fortes doses avec une plus grande précision dans la détermination des champs d'irradiation et avec une meilleure efficacité et une moindre toxicité<sup>28</sup>.

La radiothérapie conformationnelle est devenue aujourd'hui le " *gold standard* " de la radiothérapie externe dans le traitement du cancer de la prostate. La corrélation entre la dose prescrite et l'efficacité du traitement a été prouvée par des études randomisées démontrant un bénéfice de survie sans récurrence biologique pour les irradiations de 78 Gy ou plus par rapport à 70 Gy, sans générer davantage de morbidités<sup>29,30</sup>.

Les résultats de survie sans progression à 5 ans sont très proches de ceux de la prostatectomie radicale. Pour D'Amico, la survie à 5 ans des tumeurs considérées à faible risque ( $T_{1c}$ - $T_{2a}$ , PSA < 10, Gleason ≤ 6) s'élève à 91 %. Elle est de 62 % pour les tumeurs de risque intermédiaire ( $T_{2b}$  ou PSA > 20, Gleason = 7) et seulement de 43 % pour les tumeurs à haut risque de progression ( $T_{2c}$  ou PSA > 20 ou Gleason 8 à 10)<sup>31</sup>.

Les études menées par les groupes EORTC et RTOG ont démontré l'intérêt de combiner radiothérapie et hormonothérapie pour des périodes prolongées de traitement (3 ans) dans les cancers de mauvais pronostic et les cancers localement avancés<sup>32,33</sup>.

Les effets indésirables de la radiothérapie

conventionnelle sont bien connus et sont aujourd'hui de moindre sévérité, classiquement dominés par des troubles génito-urinaires (irritabilité vésicale, sténose urinaire) et intestinaux (rectite, troubles du transit)<sup>34</sup>. Ces effets secondaires s'estompent habituellement progressivement à distance du traitement mais il convient néanmoins de les évaluer sur le long terme<sup>35</sup>. La radiothérapie peut être utilisée en adjuvant chez des patients présentant des cancers localement avancés avec une diminution du risque de récurrence et une amélioration de la survie sans métastases par rapport à la chirurgie seule<sup>36</sup>.

## LA BRACHYTHÉRAPIE (OU CURIÉTHÉRAPIE)

La brachythérapie est une technique de radiothérapie interne consistant en l'implantation définitive dans la prostate de grains radioactifs (Iode 125, palladium 103) par voie percutanée périnéale sous contrôle échographique et sous anesthésie. Cette irradiation locale permet d'atteindre jusqu'à 160 Gy de doses d'irradiation. Depuis 2005, le nombre de brachythérapies réalisées est supérieur au nombre de prostatectomies radicales en Amérique du Nord<sup>37</sup>. Les indications classiquement acceptées sont une maladie localisée de bon pronostic ( $T_{1c}$ - $T_{2a}$ , PSA < 10 ng/ml et Gleason ≤ 6) ou de pronostic intermédiaire ( $T_{2b}$  ou Gleason 7 ou PSA entre 10 et 20 ng/ml). Il existe en Belgique un remboursement pour l'implantation de grains permanents chez des patients présentant ces critères oncologiques. Une évaluation fonctionnelle est également nécessaire et sera donc toujours réalisée avant de poser l'indication thérapeutique afin d'éliminer les patients à risque de complications après le traitement<sup>37</sup>. Un volume prostatique idéalement inférieur à 50 cc et l'absence de troubles symptomatiques du bas appareil urinaire basé sur le score international des symptômes prostatiques (IPSS), la débitmétrie et la mesure du résidu post-mictionnel font partie du bilan systématique<sup>38</sup>. La majorité des patients développent des symptômes irritatifs urinaires et obstructifs de degrés variables après la procédure pour une durée d'environ 6 à 12 mois<sup>39</sup>. Le risque d'incontinence urinaire est quasiment inexistant, favorisé par une résection endoscopique de prostate préalable endéans l'année de la procédure mais une rétention urinaire aiguë (en rapport avec le traumatisme lié à l'acte et l'œdème réactionnel de la prostate) se retrouve après 10 % des brachythérapies, résolue le plus souvent par un cathétérisme vésical temporaire<sup>40,41</sup>. A plus long terme, des sténoses urétrales peuvent apparaître dans une médiane de 30 mois suivant la procédure chez 3 % des patients<sup>42</sup>. La dysfonction érectile atteint à 3 ans environ 40 % des patients<sup>43</sup>. Elle dépend là encore de la qualité de la fonction érectile avant l'implantation et de la dose délivrée au niveau du bulbe pénién. Les effets indésirables de l'irradiation sur les intestins sont rarement observés après brachythérapie. Sur le plan du contrôle carcinologique de la maladie, il semble qu'il n'y ait pas de différence significative de survie sans récurrence biologique comparée à la prostatectomie radicale. Une récente étude multicentrique européenne a rapporté des résultats à

3 ans de suivi sur plus de 1.000 patients avec 91 % de taux de survie sans récurrence biologique (93 % et 88 % dans les groupes de bon pronostic ou intermédiaire contre 80 % pour le groupe de mauvais pronostic)<sup>44</sup>. Avec un suivi de 5 ans, Zelefsky *et al.* rapportent 88 % de survie sans récurrence biologique pour les patients de bon pronostic et 77 % pour les pronostics intermédiaires<sup>45</sup>. Les durées d'évaluation les plus longues à 15 ans rapportent des taux de survie sans récurrence biologique de respectivement 87 et 80 % pour les groupes de bon pronostic et de pronostic intermédiaire<sup>46</sup>. La brachythérapie s'avère donc une excellente alternative à la chirurgie ou à la radiothérapie externe pour des patients présentant une tumeur localisée à la prostate et répondant aux critères de sélection adéquate.

### **NOUVELLES TECHNIQUES MINI-INVASIVES : ULTRASONS FOCALISÉS À HAUTE INTENSITÉ OU HIFU (*HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND*)**

Le traitement par HIFU (Ablatherm, Edap, Lyon France) est un traitement peu invasif pouvant être proposé à des patients porteurs de cancer de prostate localisé qui ne sont pas candidats à la chirurgie à cause d'une espérance de vie inférieure à 10 ans, ou de comorbidités associées (obésité morbide, maladies cardiovasculaires importantes, multiples antécédents chirurgicaux)<sup>47</sup>. En pratique, il s'agit d'un traitement par ultrasons focalisés de haute intensité, administrés par une sonde de tir intra-rectale sous repérage échographique chez un patient sous anesthésie. L'HIFU délivre une haute énergie, entraînant une rapide nécrose de coagulation du tissu au niveau de la zone cible sans léser le tissu avoisinant. Le principe de destruction tumorale repose sur trois phénomènes :

- la nécrose de coagulation due à l'énergie ultrasonore au point focal ;
- la cavitation liée à un phénomène de vibrations provoquées par les impulsions ultrasonores ;
- l'accumulation thermique due à une répétition des tirs.

Les recommandations actuelles concernent les patients présentant des cancers localisés (T1 ou T2) dont le score de Gleason est inférieur à 7 et le PSA inférieur à 15 ng/ml<sup>47</sup>.

Une des limites d'utilisation de cette technologie concerne le volume à traiter. L'HIFU ne peut être proposé directement à des patients ayant des prostates de grande taille. Dans ce cas, il est nécessaire de réduire préalablement le volume prostatique, soit par une résection endoscopique de prostate, soit par une hormonothérapie néoadjuvante<sup>48</sup>. Cette modalité thérapeutique peu invasive est prometteuse pour le traitement du cancer localisé de prostate. La littérature rapporte des résultats carcinologiques encourageants chez des patients bien sélectionnés. Bien que le suivi soit actuellement trop court pour permettre une évaluation significative de l'efficacité de l'HIFU en termes de guérison d'un cancer localisé de la prostate, les résultats présentés avec plus de 2 ans de suivi,

font apparaître le traitement par HIFU comme une alternative valable pour les cancers localisés bien et moyennement différenciés avec une valeur initiale de PSA  $\leq$  15 ng/ml chez des hommes ayant une espérance de vie estimée entre 5 et 15 ans. 78,3 % des patients atteignent un nadir du PSA  $\leq$  0,5 ng/ml à 1 an avec 60 % des patients qui atteignent un nadir  $\leq$  0,2 ng/ml. Pour les patients présentant une tumeur localisée avec un risque faible ou intermédiaire de récurrence, les résultats préliminaires de l'HIFU sont comparables aux autres options thérapeutiques. Les patients présentant un haut risque de récurrence ne relèvent pas d'un traitement en monothérapie par HIFU, mais probablement d'un traitement combiné dans lequel l'HIFU pourrait être l'une des armes<sup>49</sup>.

Malgré la précision de cette technologie par ultrasons, les complications fonctionnelles essentielles ne sont pas exceptionnelles. L'incontinence à l'effort est généralement modérée et retrouvée dans 10 % des cas. En période postopératoire, on observe une augmentation des infections génito-urinaires ainsi qu'une dysurie. La fonction érectile peut être altérée dans 30 % des cas à 1 an<sup>49</sup>. L'HIFU permet également, dans des mains entraînées, de traiter de manière sélective une lésion limitée à un seul lobe de la prostate mais également de retraiter un patient par la même technique en cas de récurrence localisée<sup>50</sup>.

Un intérêt particulier de ce procédé est la possibilité de l'utiliser chez des patients en récurrence locale après un premier traitement à visée curative par radiothérapie externe. La survie sans récurrence biologique à court terme après ce traitement de rattrapage peut atteindre jusqu'à 44 % des patients traités<sup>51,52</sup>. La morbidité liée à la procédure est alors plus importante avec environ 30 % de complications (nécrose tissulaire, sténose de l'urètre, rétention urinaire, fistule uréthro-rectale, etc.). Plusieurs études en cours évaluent les effets à long terme, tant sur le plan carcinologique que fonctionnel.

### **L'HORMONOTHÉRAPIE**

L'hormonothérapie est le traitement palliatif du cancer de prostate avancé et conduit à une castration chimique. Les anti-androgènes ou les analogues de la LHRH représentent les 2 classes thérapeutiques les plus utilisées actuellement. L'orchidectomie bilatérale chirurgicale reste une alternative mais est plus difficile à accepter pour des aspects psychologiques évidents. L'hormonothérapie est indiquée chez le patient avec métastases osseuses, elle bénéficie également au patient présentant un cancer de haut grade ou localement avancé, en combinaison avec un traitement local. Le cancer de prostate métastatique est une indication indiscutable du traitement hormonal. L'utilisation de l'hormonothérapie dans le cancer de prostate résulte de l'équilibre entre le bénéfice escompté pour la survie et l'amélioration de la qualité de vie d'une part, et les effets indésirables induits par ce traitement d'autre part. En règle générale, les éléments qui influent sur l'instauration d'un traitement

hormonal chez le patient ne présentant pas de métastases osseuses sont la récurrence biologique après thérapie à visée curative, le grade de la tumeur à traiter et le temps de doublement du PSA. Il faudra effectuer un dosage de la testostéronémie afin de vérifier le seuil optimal de castration (seuil de testostérone < 20 ng/dl). L'intérêt d'un traitement hormonal à l'origine d'une castration efficace a été souligné pour réduire la mortalité spécifique. Dans les cancers de prostate localement avancés traités par radiothérapie, l'hormonothérapie concomitante prolongée pendant 3 ans, permet d'augmenter la survie sans récurrence biologique, de manière significative<sup>45</sup>. Un bénéfice significatif a été démontré en faveur du traitement combinant hormonothérapie et radiothérapie en termes de survie spécifique, de survie globale ainsi que de survie sans récurrence biologique comparé à l'hormonothérapie seule dans le traitement du cancer de prostate localement avancé<sup>46</sup>. La récurrence biologique précoce avec élévation du PSA après un traitement local à visée curative reste une indication d'hormonothérapie mais il n'existe pas de véritable consensus quant au délai d'instauration de ce traitement<sup>47</sup>. Différents nomogrammes ont été établis pour faciliter cette prise de décision. Ces nomogrammes prennent en compte la valeur et l'évolution du PSA, le score de Gleason au départ, le temps écoulé entre le traitement et la ré-élévation du PSA<sup>48</sup>.

Les effets indésirables potentiels d'une suppression androgénique au long cours sont importants et sont à l'origine de comorbidités importantes qui doivent être prévenues et traitées de manière optimale pour améliorer la compliance du patient.

Quel que soient les agonistes de la LH-RH utilisés (acétate de goseréline, acétate de leuproréline, triptoréline), les bouffées de chaleur concernent 80 % des patients sous blocage androgénique et représentent la principale plainte chez 25 % d'entre eux<sup>49</sup>. Le traitement symptomatique par administration d'acétate de cyprotérone est généralement efficace.

Les patients sous hormonothérapie ont une diminution rapide de leur libido, 80 % d'entre eux présenteront aussi une dysfonction érectile. L'hormonothérapie entraîne une perte de densité minérale osseuse, comparable à celle observée pendant la ménopause, ayant pour conséquence une augmentation importante du risque de fracture. Si l'on compare un groupe d'hommes castrés et un groupe non castrés pendant une période de 9 ans, il apparaît que le risque de fracture s'élève à 50 % contre 7 %<sup>50</sup>. Dans le cadre de la prévention des événements fracturaires, l'administration de biphosphonates permet de diminuer la perte de densité osseuse. Leur usage peut être recommandé chez les patients avec une ostéodensitométrie anormale<sup>51</sup>. Un remboursement existe en Belgique pour les biphosphonates administrés par voie intraveineuse dans les cas de métastases osseuses symptomatiques. L'augmentation de la masse

grasse favorise l'apparition du diabète et d'incidents cardiovasculaires<sup>52</sup>. Autre effet important de la déprivation androgénique à long terme, les changements cognitifs : une diminution de la mémoire visuelle, de la reconnaissance visuelle ainsi que de la fluidité du langage<sup>53</sup>.

L'option du traitement hormonal intermittent est intéressante permettant de diminuer les effets secondaires de la privation androgénique au long cours. Malheureusement, les bénéfices carcinologiques n'ont pas encore été prouvés et les modalités de ce traitement ne font à l'heure actuelle par encore l'objet d'un consensus<sup>54</sup>.

Une nouvelle forme de castration chimique est actuellement à l'étude sous la forme d'antagonistes de la LHRH (dégarelix).

## LA CHIMIOThERAPIE

La chimiothérapie est le seul traitement possible au stade du cancer de prostate hormono-résistant. Il concerne le patient métastatique, présentant une progression de sa pathologie (élévation du PSA, augmentation du nombre ou du volume des métastases, dégradation des symptômes) malgré un traitement hormonal optimal.

Pendant plusieurs années, l'usage de la chimiothérapie dans le cancer de prostate a reposé sur l'administration de mitoxantrone associé à la prednisolone<sup>55</sup>. Depuis 2004, les résultats des essais contrôlés des groupes Tax 327 et SWOG 99-16 ont permis d'établir des nouvelles recommandations pour les traitements du cancer de prostate hormono-résistant.

L'étude Tax 327 a permis de démontrer l'efficacité d'un traitement par docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + prednisolone. La survie globale est augmentée de 2,4 mois par rapport au traitement par mitoxantrone et prednisolone, sans majoration de la toxicité. Le traitement par docetaxel 75 mg toutes les trois semaines a permis d'améliorer en outre la qualité de vie des patients, en augmentant le contrôle de la douleur<sup>56</sup>.

L'étude SWOG 99-16 a montré la supériorité du traitement par docetaxel (60 à 70mg/m<sup>2</sup> adapté en fonction de la toxicité) associé à l'estrámustine par rapport à l'association mitoxantrone/prednisolone, avec un gain en termes de survie de 1,9 mois. Aucun bénéfice n'a malheureusement été retrouvé concernant les douleurs. Dans cette étude, de nombreux effets secondaires thromboemboliques et cardio-vasculaires ont été rapportés et mis en relation avec l'effet *œstrogène-like* de l'estrámustine<sup>57</sup>.

Il est aujourd'hui recommandé d'administrer le docetaxel à la dose de 75mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines dans le cancer de prostate hormono-résistant. Ce traitement cytotoxique présente des effets secondaires qui peuvent rendre difficilement

supportable son administration chez des patients âgés aux comorbidités importantes. Les effets secondaires régulièrement rencontrés sont la neutropénie, la rétention hydrosodée, les neuropathies (sensitives) et les réactions cutanées mineures. D'autre part, nous rencontrons également des effets indésirables moins spécifiques comme l'alopecie, les nausées, la diarrhée, les dystrophies unguéales, les stomatites, les vomissements, l'anorexie, etc.<sup>58</sup>.

Bien que la survie globale ne soit que modestement prolongée, le docetaxel est une avancée dans le traitement palliatif car il permet d'améliorer la qualité de vie en diminuant les douleurs chez les patients qui répondent à ce traitement.

Actuellement, pour le traitement des cancers de prostate par chimiothérapie, plusieurs études cliniques sur de nouveaux agents sont en cours d'évaluation. Il est de l'intérêt des patients et de la recherche clinique d'être inclus dans ces études.

## CONCLUSION

La prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate a évolué compte tenu de la découverte de tumeurs à des stades plus précoces et en tenant compte de l'augmentation de l'espérance de vie de chacun. Ainsi la surveillance active est devenu une alternative dynamique acceptable au traitement agressif d'emblée pour des tumeurs à faible potentiel évolutif. Les indications classiques de la chirurgie et de la radiothérapie ont bénéficié de progrès de la technologie et de nouvelles techniques sont apparues moins invasives et pouvant permettre de cibler la lésion néoplasique. Une évaluation constante des résultats, tant sur le plan carcinologique que fonctionnel, reste nécessaire sur le long terme. Les complications potentielles de l'hormonothérapie doivent être prévenues et la chimiothérapie est maintenant entrée dans l'arsenal thérapeutique du cancer de prostate.

## BIBLIOGRAPHIE

1. KCE reports vol. 31 B : " Health Technology Assessment : L'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le dépistage du cancer de la prostate "
2. Ahyai S, Heuer R, Rehberg H, Isbarn H *et al.* : Prostate cancer characteristics of potential candidates for active surveillance after initial and repeated biopsy. *Eur Urol Suppl* 2008 ; 7 : 234
3. Van den Bergh R, Roemeling S, Roobol M, Roobol W, Schröder F, Bangma C : Prospective validation of active surveillance in prostate cancer : the PRIAS study. *Eur Urol* 2007 ; 52 : 1560-3
4. Dall'Era M, Konety B, Cowan J *et al.* : Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008 ; 112 : 2664-70
5. Klotz L : Active surveillance with selective delayed intervention for favourable risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2006 ; 24 : 46-50
6. Patel M, DeConcini D, Lopez-Corona E, Otori M, Wheeler T, Scardino P : An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004 ; 171 : 1520-4

7. Dall'Era M, Cooperberg M, Chan J *et al.* : Active surveillance for early-stage prostate cancer : review of the current literature. *Cancer* 2008 ; 112 : 1650-9
8. Warlick C, Trock B, Landis P, Epstein J, Carter H : Delayed *versus* immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006 ; 98 : 355-7
9. Klotz L : Active surveillance with selective delayed intervention is the way to manage 'good-risk' prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005 ; 2 : 136-42
10. Martin R, Gunnell D, Hamdy F, Neal D, Lane A, Donovan J : Continuing controversy over monitoring men with localized prostate cancer : a systematic review of programs in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2006 ; 176 : 439-49
11. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F *et al.* : Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy *versus* watchful waiting in localized prostate cancer : the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 1144-54
12. Hull G, Rabbani F, Abbas F, Wheeler T, Kattan M, Scardino P : Cancer control with radical prostatectomy alone in 1.000 consecutive patients. *J Urol* 2002 ; 167 : 528-34
13. Han M, Partin A, Pound C, Epstein J, Walsh P : Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15 year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001 ; 28 : 555-65
14. Van der Kwast T, Bolla M, Van Poppel H *et al.* : Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy : EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4178-86
15. Vis A, Schröder F, van der Kwast T : The actual value of the surgical margin status as a predictor of disease progression in men with early prostate cancer. *Eur Urol* 2006 ; 50 : 258-65
16. European Association of Urology : Guidelines Update 2009
17. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS : Urinary and Sexual Function after Radical Prostatectomy for Clinically Localized Prostate Cancer : The Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000 ; 283 : 2932-3
18. Hollenbeck BK, Dunn RL, Wei JT, Montie JE, Sanda MG : Determinants of long-term sexual health outcome after radical prostatectomy measured by a validated instrument. *J Urol* 2003 ; 169 : 1453-7
19. Walsh P, Partin A, Epstein J : Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy : results at 10 years. *J Urol* 1994 ; 152 : 1831-6
20. Begg C, Riedel E, Bach P *et al.* : Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1138-44
21. Bollens R, Vanden Bossche M, Roumeguère Th *et al.* : Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. Results after 50 cases. *Eur Urol* 2001 ; 40 : 65-9
22. Guillonnet B, Vallancien G : Laparoscopic radical prostatectomy : the Montsouris technique. *J Urol* 2000 ; 163 : 1643-9
23. Roumeguère Th, Bollens R, Vanden Bossche M *et al.* : Radical prostatectomy : a prospective comparison of oncological and functional results between open and laparoscopic approaches. *World J Urol* 2003 ; 20 : 360-6
24. Ficarra V, Novara G, Artibani W *et al.* : Retropubic, Laparoscopic and Robot-Assisted Radical Prostatectomy : A Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies. *Eur Urol* 2009 ; 55 : 1037-63

25. Bivalacqua T, Pierorazio P, Su L : Open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy : Optimizing the surgical approach. doi:10.1016/j.suronc.2009.02.009
26. Wagner M, Sokoloff M, Daneshmand S : The role of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer therapeutic ? J Urol 2008 ; 179 : 408-13
27. Briganti A, Blute M, Eastham J *et al.* : Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. Eur Urol 2009 ; 55 : 1251-65
28. Kupelian P, Kuban D, Thames H *et al.* : Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer : the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 ; 61 : 415-9
29. Kuban D, Tucker S, Dong L *et al.* : Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 ; 70 : 67-74
30. Zietman A, DeSilvio M, Slater J *et al.* : Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate : a randomized controlled trial. JAMA 2005 ; 294 : 1233-9. Erratum in : JAMA 2008 ; 299 : 899-900
31. D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S *et al.* : Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998 ; 280 : 969-74
32. Bolla M, Collette L, Blank L *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 2002 ; 360 : 103-6
33. Pilepich M, Winter K, John M *et al.* : Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 50 : 1243-52
34. Ataman F, Zurlo A, Artignan X *et al.* : Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer : analysis of the EORTC trial 22863. Eur J Cancer 2004 ; 40 : 1674-81
35. Kupelian P, Reddy C, Carlson T, Altsman K, Willoughby T : Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 ; 53 : 904-12
36. Thompson I, Tangen C, Paradelo J *et al.* : Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival : Long-Term Follow up of a Randomized Clinical Trial. J Urol 2009 ; 181 : 956-62
37. Naderi N, van Beek J : Transperineal Permanent Brachytherapy of Localised Prostate Cancer. Eur Urol Suppl 2008 ; 7 : 703-42
38. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R : American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 ; 44 : 789-99
39. Steggerda M : Predicting urinary morbidity after brachytherapy of localised prostate cancer. Eur Urol Suppl 2008 ; 7 : 723-31
40. Kollmeier M, Stock R, Cesaretti J, Stone N : Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy. J Urol 2005 ; 173 : 808-12
41. Keyes M, Schellenberg D, Moravan V *et al.* : Decline in urinary retention incidence in 805 patients after prostate brachytherapy : the effect of learning curve ? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 ; 64 : 825-34
42. Merrick G, Butler W, Wallner K *et al.* : Risk factors for the development of prostate brachytherapy related urethral strictures. J Urol 2006 ; 175 : 1376-80 ; discussion 1381
43. Robinson J, Moritz S, Fung T : Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 ; 54 : 1063-8
44. Guedea F, Aguilo F, Polo A *et al.* : Early biochemical outcomes following permanent interstitial brachytherapy as monotherapy in 1050 patients with clinical T1-T2 prostate cancer. Radiother Oncol 2006 ; 80 : 57-61
45. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE : Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ; 47 : 1261-6
46. Sylvester J, Blasko J, Grimm P, Meier R, Malmgren J : Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer : the Seattle experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 ; 57 : 944-52
47. Rebillard X, Davin J, Soulié M : Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Treatment by HIFU of prostate cancer : survey of literature and treatment indications. Prog Urol 2003 ; 13 : 1428-56
48. Vallancien G, Prapotnich D, Cathelineau X, Baumert H, Rozet F : Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer : feasibility study. J Urol 2004 ; 171 : 2265-7
49. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland WF : High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer : 5-year experience. Urology 2004 ; 63 : 297-300
50. Ahmed H, Emberton M : Active surveillance and radical therapy in prostate cancer : can focal therapy offer the middle way ? World J Urol 2008 ; 26 : 457-67
51. Poissonnier L, Murat F, Belot A *et al.* : Locally recurrent prostatic adenocarcinoma after exclusive radiotherapy : results of high intensity focused ultrasound. Prog Urol 2008 ; 18 : 223-9
52. Zacharakis E, Ahmed HU, Ishaq A *et al.* : The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. BJU Int 2008 ; 102 : 786-92
53. Bolla M, De Reijke Th, Van Tienhoven G *et al.* : Six month concomitant and adjuvant hormonal treatment with external beam irradiation is inferior to 3-years hormonal treatment for locally advanced prostate cancer : Results of the EORTC randomised phase III trial 22961. Eur Urol Suppl 2008 ; 7 : 117
54. Widmark A, Klepp O, Solberg A *et al.* : Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3) : an open randomised phase III trial. Lancet 2009 ; 373 : 301-8. Erratum in : Lancet 2009 ; 373 : 1174
55. D'Amico A, Moul J, Carroll P, Sun L, Lubeck D, Chen M : Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. J Urol 2004 ; 172 : S42-6 ; discussion : S46-7
56. Moul J, Wu H, Sun L *et al.* : Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol 2004 ; 171 : 1141-7
57. Holzbeierlein J, McLaughlin M, Thrasher J : Complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. Curr Opin Urol 2004 ; 14 : 177-83

58. Daniell H, Dunn S, Ferguson D, Lomas G, Niazi Z, Stratte P : Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000 ; 163 : 181-6
59. Israeli R, Ryan C, Jung L : Managing bone loss in men with locally advanced prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *J Urol* 2008 ; 179 : 414-23
60. Yannucci J, Manola J, Garnick M, Bhat G, Bublely G : The effect of androgen deprivation therapy on fasting serum lipid and glucose parameters. *J Urol* 2006 ; 176 : 520-5
61. Salminen E, Portin R, Koskinen A, Helenius H, Nurmi M : Estradiol and cognition during androgen deprivation in men with prostate carcinoma. *Cancer* 2005 ; 103 : 1381-7
62. Shaw G, Oliver R : Intermittent hormone therapy and its place in the contemporary endocrine treatment of prostate cancer. doi:10.1016/j.suronc.2009.02.003
63. Tannock I, Osoba D, Stockler M *et al.* : Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer : a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1756-64
64. Tannock I, de Wit R, Berry W *et al.* ; TAX 327 Investigators : Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1502-12
65. Petrylak D, Tangen C, Hussain M *et al.* : Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1513-20
66. Mendiratta P, Armstrong A, George D : Current standard and investigational approaches to the management of hormone-refractory prostate cancer. *Rev Urol* 2007 ; 9 (Suppl 1) : S9-19

**Correspondance et tirés à part :**

T. ROUMEGUERE  
Hôpital Erasme  
Service d'Urologie  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles  
E-mail : thierry.roumeguere@ulb.ac.be

Travail reçu le 22 juin 2009 ; accepté dans sa version définitive le 3 juillet 2009.