

## **Un coup de tonnerre dans le traitement du Cancer de la Prostate**

Un article paru dans la revue Nature (Volume II, number 1, [www.nature.com/pcan](http://www.nature.com/pcan) : 46-52, N. FLESHNER and all) démontre qu'une déprivation androgénique adjuvante augmente la guérison et à tout le moins le contrôle à long terme chez des patients à hauts risques mais ne présentant pas de métastases avérées.

Historiquement, la déprivation androgénique adjuvante (traitement hormonal adjuvant) a été considérée comme un traitement palliatif dans les cas de cancer à hauts risques (Gleason >7-PSA>20ng/ml, pT3a) sans métastases avérées. De plus les guidelines (traitements-standards) de sociétés savantes comme l'EAU (European Association of Urology) et ASCO (American Society for Clinical Oncology) n'ont pas catalogué le traitement hormonal comme un traitement à visée curative. Nous (N. FLESHNER - TE. KEANE – CA. LAWTON – PF. MULDER-H.PAYNE - SS TANEJA - T. MORRIS) proposons désormais que la déprivation androgénique adjuvante soit considérée comme un traitement à visée curative même chez des patients à hauts risques mais sans métastases avérées. En définissant d'abord le concept de guérison fondé sur une survie sans récurrence à long terme (10-15 ans) et en analysant des essais randomisés de traitement hormonal adjuvant dans le cadre de Cancer de la Prostate non métastasés, nous pouvons conclure que les patients bénéficiant d'une déprivation androgénique adjuvante à une prostatectomie ou à une radiothérapie, présentent un risque de mortalité comparable à la population générale non affectée par un cancer.

Les médecins qui soignent des malades cancéreux cherchent en permanence à se débarrasser de la maladie. Cependant, les techniques modernes permettent difficilement de prouver qu'un patient n'a plus de cellules cancéreuses. Bien que les signes physiques de la tumeur, que ce soient les images ou les biomarqueurs, soient négatifs, il est impossible d'affirmer que toutes les cellules cancéreuses ont été éradiquées.

A cause de cette incertitude, les oncologistes n'utilisent pas le terme de guérison. Mais au fur et à mesure de la compréhension de la biologie du cancer, il apparaît évident que le concept de guérison évolue également. Des malades peuvent vivre pendant une quinzaine d'années avec des cellules cancéreuses et de plus en plus de marqueurs évolués identifient un cancer résiduel avant que la maladie ne se manifeste cliniquement parfois de nombreuses années plus tard. Beaucoup de malades avec des cancers traités mais non guéris meurent parfois d'autres maladies, rendant le concept de guérison encore plus confus. Ceci nous amène à considérer le contrôle à long terme de la maladie comme de la plus haute importance clinique.

Dans les années 1970, FREI et GEHAN ont défini le concept de guérison dans le cadre du cancer. La guérison existe parmi un groupe de survivants du cancer chez qui les statistiques de décès sont équivalentes à celles d'une population d'âge et de sexe similaires. Ce concept a conduit d'abord à une période de survie de 5 ans considérée par beaucoup comme une indication du succès d'un traitement anti-cancéreux. Cependant, depuis les 30 dernières années, une détection précoce du cancer, de meilleurs traitements ainsi qu'une diffusion des connaissances ont rendu le concept de survie de 5 ans obsolète pour beaucoup de cancer. C'est en particulier le cas pour les tumeurs qui se développent lentement comme le cancer de la prostate, lorsque la vie n'est en danger qu'au bout de 10 ans de maladie. Dans ce cas, une étude de long terme est obligatoire pour établir si les résultats d'un traitement peuvent conduire à la guérison du cancer de la prostate. Les patients souhaitent savoir quel traitement peut leur offrir la guérison. Or, l'opinion générale indique que les patients de cancer de la prostate à hauts risques ne peuvent être guéris. Le but de l'étude de FLESHNER and all est de réexaminer le concept de guérison dans le cadre du cancer de la prostate et de souligner le rôle du traitement hormonal adjuvant afin d'amender le paradigme historique qui considère la déprivation androgénique comme un traitement palliatif.

### **Essai de définition de guérison de cancer de la prostate**

Plusieurs exemples de courbes de Kaplan-Meier d'une durée de 10 ans sont proposés.

Tout d'abord une courbe d'espérance de vie de la population générale : cette courbe décroît légèrement et comme anticipée, elle présente une courbe plate, horizontale.

La 2<sup>ème</sup> figure comporte deux courbes de deux populations de malades qui n'ont pu être sauvés par un traitement. Ces deux courbes décroissent dans le temps et ne deviennent jamais parallèles à la courbe de la population générale, signifiant ainsi que les patients décèdent régulièrement.

Par contre, une troisième courbe indique une population dont une partie peut être considérée comme guérie par un traitement : la courbe de survie de la population devient plate lorsque les malades atteignent 8 ans de survie, s'alignent d'une façon parallèle à la courbe de la population générale. En d'autres termes, cette courbe présente une décroissance due à des décès de patients pendant 8 ans, puis devient équivalente à celle de la population générale. En conséquence à partir du point où les deux courbes deviennent parallèles (8 ans), nous estimons que les patients restants peuvent être considérés comme guéris.

Un autre concept important dans le cadre de la guérison du cancer doit être examiné : il s'agit de la morbidité du traitement choisi pour aboutir à une guérison. L'exemple classique fait référence au Diethylstilbestrol, administré à hautes doses, qui augmentait la survie spécifique par rapport au cancer de la prostate, mais pas la survie générale en raison des effets iatrogéniques du médicament.

### **Du paradigme historique de la déprivation androgénique**

Les thérapies radicales sont considérées généralement comme ayant la potentialité d'être des options de traitement curatives pour les malades qui présentent un cancer de la prostate localisé. Cependant, une proportion élevée de malades (71-88 %) qui pourtant ne présentent pas de métastases mais des facteurs de risques élevés (gleason > 7 - PSA > 20 ng/ml - pT3) et qui sont traités par une thérapie radicale (prostatectomie - radiothérapie) ont dans les 5 ans une progression du PSA.

Depuis une vingtaine d'années, de nombreux essais cliniques randomisés ont recherché le potentiel d'un traitement hormonal adjuvant parmi cette population de malades. Mais, malgré des résultats positifs en terme de survie, nombre de cliniciens continuent de considérer le traitement hormonal comme un traitement palliatif. L'origine de ce label palliatif attaché aux agonistes de la LHRH remonte à l'utilisation du traitement hormonal par les hommes atteints du cancer de la prostate métastasé. Bien que les effets de cette déprivation androgénique furent révolutionnaires, la majorité des malades développent une résistance aux hormones et meurent dans les 3 ans qui suivent le début du traitement. Mais et voilà le plus important, il est plausible qu'en présence d'une maladie métastatique minimale (micrométastases), le traitement hormonal peut éliminer même les clones d'hormones insensibles et ce par des mécanismes complexes paracrines.

En utilisant la nouvelle définition de guérison dans le cancer de la prostate et en l'appliquant aux résultats d'essais cliniques randomisés portant sur la thérapie hormonale adjuvante, l'étude démontre que ce traitement peut être reclassé comme un traitement à visée curative chez les patients non métastasés mais de mauvais pronostic.

De nombreux essais cliniques ont été revisités à la lumière de l'approche de Fleshner (ECOG 7887/RTOG 85-31/EORTC 22863/RTOG 92-02). L'évidence commande de constater que tous ces essais démontrent que le traitement hormonal adjuvant a des résultats positifs pour contrer la récurrence de la maladie. (La situation est similaire dans le traitement du cancer du sein où le tamoxifène administré d'une façon adjuvante à la chirurgie est considérée comme un traitement à visée curative).

Bien sûr, tous les essais ne se ressemblent pas et il faudra encore quelques études pour déterminer quelle option est la plus efficace.

Cependant, il est désormais démontré que dès que les patients présentent une courbe de survie plate (Kaplan-Meier), ils peuvent prétendre à une espérance de vie équivalente à celle de la population générale sans cancer. Ainsi, on peut conclure que le traitement hormonal adjuvant peut être considéré comme un traitement à visée curative dans une partie non négligeable de malades de mauvais pronostic mais sans métastases.

### **De la prise en compte de la qualité de la vie (effets secondaires) dans le processus de décision de traitement**

A partir de notre expérience clinique, on constate une importance accrue que portent les patients qui sont sous traitement à la notion de qualité de la vie. Ceci est surtout dû au fait que les malades sont diagnostiqués à un âge plus jeune, à un stade précoce de la maladie, ont une espérance de vie plus longue qu'auparavant et donc souhaitent un contrôle à long terme de la maladie. Ainsi, lors de ce choix stratégique du traitement il importe de mesurer les bénéfices et risques d'un traitement avec son impact sur la qualité de la vie du malade.

Dans le cancer de la prostate, on considère que la chimiothérapie est réservée à la maladie réfractaire aux hormones alors que le traitement hormonal est plus efficace dans le cancer précoce.

Les effets secondaires de la chimiothérapie sur la division des cellules saines sont sévères. Ce pourquoi, la chimiothérapie doit être réservée au stade ultime du cancer de la prostate. Par contre les effets secondaires du traitement hormonal comportent la fatigue, la prise de poids, la perte de la libido, des dysfonctionnements sexuels, des bouffées de chaleur, une perte de la densité minérale osseuse, une perte des fonctions cognitives et enfin de l'anémie. Bien que la plupart des ces effets secondaires peuvent être traités et qu'ils soient moins sévères que ceux de la chimiothérapie, il importe de les reconnaître et de les analyser en fonction des bénéfices attendus du traitement hormonal.

## **Conclusion**

Les résultats de plusieurs essais cliniques randomisés démontrent que le traitement hormonal adjuvant peut être considéré à visée curative chez une proportion significative d'hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastasé mais à pronostic défavorable. Les courbes de survie de Kaplan-Maier pour ces patients deviennent plates après un suivi de plusieurs années (8 ans), ce qui indique une mortalité insignifiante due au cancer de la prostate.

De plus, la survie globale ne baisse pas à un niveau qui peut suggérer une mortalité due au traitement. Ainsi, ces patients présentent une courbe de mortalité similaire à celle de la population générale sans cancer.

Nous estimons donc que considérer le traitement hormonal comme palliatif n'est plus exact. Nous proposons que la déprivation androgénique adjuvante soit reclassifiée comme un traitement à visée curative pour les patients qui présentent un cancer de la prostate non-métastasé mais à pronostic défavorable. Cette étude démontre que le traitement peut contrôler le cancer de la prostate pour une période telle qu'elle permet à ses bénéficiaires de survivre à leur maladie.

**Roland MUNTZ**

18/03/2008