



Les résultats à long terme d'une étude randomisée en cas de cancer prostatique localisé de faible risque confirment une survie similaire que le choix thérapeutique soit une surveillance active, la chirurgie ou la radiothérapie

Référence

Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388:1547-58. DOI: 10.1056/NEJMoa2214122

Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

En cas de cancer de la prostate localisé détecté par une élévation du taux de PSA entre 3 et 20 µg/l chez des hommes âgés de 50 à 69 ans, quel est le meilleur traitement en termes de mortalité par cancer de la prostate : suivi actif, chirurgie ou radiothérapie ?

Contexte

Différentes études randomisées et de registre (1,2) montrent qu'une stratégie de temporisation face à un cancer de prostate localisé (score de Gleason ≤ 7 et stades T1 ou T2) est une attitude défendable par rapport à un traitement à visée curative immédiate. Il existe trois grandes études randomisées, toutes déjà analysées dans Minerva, ayant comparé la prostatectomie d'emblée ou l'expectative armée, respectivement appelées ProtecT (3,4), PIVOT (5,6) et SPCG-4 (7-10). Les deux premières ont été réalisées dans un contexte strict de dépistage par le dosage du PSA et la troisième dans un contexte dit clinique, plus proche de la pratique de terrain, avec un mixte de détection par dépistage, fortuit et clinique. L'étude britannique ProtecT a comparé un suivi actif, une chirurgie ou une radiothérapie pour un cancer de la prostate localisé avec un risque faible à intermédiaire détecté par un PSA entre 3 et 20 µg/l chez des hommes de moins de 70 ans (11). Les résultats à 10 ans (12) n'ont pas montré de différence quant à la mortalité spécifique par cancer de la prostate ni quant à la mortalité globale. L'impact négatif sur les fonctions urinaire, sexuelle et intestinale était plus faible avec la surveillance active, et ce de manière statistiquement significative. Les auteurs ont publié une nouvelle analyse de leur étude avec un suivi de 15 ans (13).

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion :
 - âge de 50 à 69 ans
 - taux de PSA entre 3,0 et 20,0 µg/l
 - toucher rectal et biopsie transrectale échoguidée de la prostate démontrant l'existence d'un cancer de la prostate
 - scintigraphie osseuse isotopique (si PSA ≥ 10 µg/l)

- critères d'exclusion : autre tumeur maligne (en dehors du cancer de la peau), transplantation rénale ou sous dialyse rénale, comorbidités cardiovasculaires ou respiratoires majeures, arthroplastie bilatérale de la hanche ou espérance de vie estimée à moins de 10 ans
- au total : 1643 patients ont été randomisés ; suivi médian de 15 ans (11 à 21) avec recueil complet des données cliniques pour 1610 des 1643 hommes (98,0%) ; au départ, 77,2% des hommes appartenaient au groupe 1 de Gleason (score de Gleason, 3 + 3 = 6) ; 76,0% avaient un cancer de stade T1c ; une analyse de stratification des risques a montré que plus d'un tiers des hommes présentaient une maladie à risque intermédiaire ou élevé au moment du diagnostic.

Protocole d'étude

Il s'agit d'un essai randomisé, ouvert, multicentrique, de phase III, avec 3 bras :

- monitoring actif (= suivi actif)
- prostatectomie
- radiothérapie prostatique.

Critères de jugement

- critère de jugement primaire : décès dû au cancer de la prostate
- critères de jugement secondaires :
 - décès quelle qu'en soit la cause
 - métastases
 - progression de la maladie
 - début d'un traitement à long terme par privation androgénique (résultats secondaires).

Résultats

- critère de jugement primaire : décès par cancer de la prostate chez 45 hommes (2,7%) : 17 (3,1%) dans le groupe de surveillance active, 12 (2,2%) dans le groupe prostatectomie et 16 (2,9%) dans le groupe radiothérapie ($p = 0,53$) ; la survie à 15 ans sans récurrence de cancer de prostate est respectivement de 96,6% (avec IC à 95% de 94,4 à 98,0), 97,2% (avec IC à 95% de 94,8 à 98,5) et 97,7% (avec IC à 95% de 95,5 à 98,8)
- critères de jugement secondaires :
 - décès quelle qu'en soit la cause : survenue chez 356 hommes (21,7%), avec des chiffres similaires dans les trois groupes
 - métastases : chez 51 hommes (9,4%) dans le groupe surveillance active, chez 26 (4,7%) dans le groupe prostatectomie et chez 27 (5,0%) dans le groupe radiothérapie
 - progression de la maladie : survenue chez 141 hommes (25,9%), 58 (10,5%) et 60 (11,0%), respectivement
 - traitement à long terme par privation androgénique : initié chez 69 hommes (12,7%), 40 (7,2%) et 42 (7,7%), respectivement.

Conclusion des auteurs

Après 15 ans de suivi, la mortalité spécifique au cancer de la prostate a été basse quel que soit le traitement attribué. Ainsi, le choix du traitement implique de peser les compromis entre les avantages et les inconvénients associés aux traitements du cancer localisé de la prostate.

Financement de l'étude

Par le « National Institute for Health and Care Research ».

Conflit d'intérêts des auteurs

Quelques liens d'intérêt avec l'industrie rapporté par une minorité des auteurs, sans rapport direct apparent avec l'objet de l'étude.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Il s'agit d'une étude randomisée ouverte bien conduite avec trois bras, basée sur des considérations statistiques ad hoc, le nombre prérequis de patients à randomiser ayant été atteint (11). L'analyse a été faite en intention de traitement. Le traitement alloué n'a pas été administré dans tous les cas : il l'a été dans 84% des cas dans le bras suivi actif, dans 72% dans le bras prostatectomie et dans 74% dans le bras radiothérapie prostatique. Les auteurs n'ont pas réalisé d'analyses « per protocol », c-à-d en comparant uniquement les patients ayant reçu complètement le traitement prévu, comme fait régulièrement dans les études dites de non-infériorité.

L'intérêt de l'étude est le long suivi, avec une médiane de 15 ans et peu de pertes de données cliniques (2%). Ce long suivi a permis de mettre en évidence que très peu de patients (2,7%) sont décédés de leur cancer de la prostate et ce quel que soit le bras de traitement. Notons qu'à la fin du suivi, 133 hommes (24,4%) du groupe de surveillance active étaient en vie et n'avaient ni reçu de traitement radical ni commencé un traitement de privation androgénique.

Évaluation des résultats

Les cas randomisés ont été diagnostiqués entre 1999 et 2009. Depuis de nouvelles techniques comme l'IRM ou le PET scan sont de plus en plus utilisées pour le diagnostic et le bilan, permettant de mieux préciser le stade de la tumeur de façon non invasive, ce qui est important si on propose un « suivi armé ». La stratification du risque s'est basée sur des caractéristiques clinicopathologiques conventionnelles telles que le niveau de PSA de base, le stade clinique, le grade Gleason et les caractéristiques de la biopsie. Des catégories de risque ont été définies par d'Amico : faible (score de Gleason ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/ml et stade clinique T1c/T2a) ; élevé (score de Gleason ≥ 8 , ou PSA > 20 ng/ml, ou stade T2c) ; et intermédiaire (score de Gleason = 7, ou PSA > 10 mais ≤ 20 ng/ml, ou stade T2b). Un autre score de risque CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment score) définit comme risque faible, intermédiaire ou élevé des scores respectifs de 0 à 2, de 3 à 5 et de 6 à 10. Ces scores qui n'étaient pas d'application à l'époque montrent que jusqu'à 34% de la cohorte ProtecT souffraient d'un cancer de la prostate à risque intermédiaire ou élevé au moment du diagnostic. A l'heure actuelle, on y recourra pour mieux sélectionner les patients.

Un point important pour le praticien sont les effets indésirables. Ils ne sont pas rapportés dans l'article mais une enquête réalisée auprès des patients avec un suivi de 7 à 12 ans a été publiée dans une revue complémentaire (14) et dont le manuscrit est difficile à obtenir. Des différences persistantes sont rapportées entre les groupes randomisés pour les symptômes/désagréments urinaires et sexuels ($p \leq 0,008$) et certains symptômes intestinaux. Les fuites urinaires ont continué à affecter le plus le groupe prostatectomie, avec 18 à 24% nécessitant des serviettes, contre 9 à 11% dans le groupe de surveillance active et 3 à 8% dans le groupe radiothérapie ($p < 0,001$). Le groupe prostatectomie a également signalé le plus de dysfonction sexuelle/érectile : 18% avaient des érections suffisantes pour un rapport sexuel à 7 ans, contre 30% dans le groupe de surveillance active et 27% dans le groupe radiothérapie. Les fuites fécales touchaient deux fois plus de personnes dans le groupe radiothérapie (12%) que dans les autres groupes (6%) à la 12^{ème} année. Ce sont des informations importantes à partager avec le patient dans la décision thérapeutique et il eut été bon de les trouver dans l'article analysé.

Que disent les guides de pratique clinique?

Les recommandations n'ont pas changé depuis les analyses rapportées dans Minerva en 2020. Rappelons celles du KCE et du collège d'Oncologie (15) qui recommandent pour les patients atteints d'un cancer localisé de la prostate à risque faible n'optant pas pour une stratégie à visée curative, d'envisager une surveillance active en tenant compte de leurs préférences et de l'état de leurs fonctions urinaire, sexuelle et digestive (niveau de preuve faible ; forte recommandation).

Conclusion de Minerva

Les auteurs concluent qu'après 15 ans de suivi, la mortalité spécifique au cancer de la prostate était faible quel que soit le traitement attribué. Ainsi, le choix du traitement implique de peser les compromis

entre les avantages et les inconvénients associés aux traitements du cancer localisé de la prostate. Le choix en cas de cancer prostatique localisé de faible risque avec donc un taux de mortalité faible se fera avec le patient entre 3 possibilités : surveillance active, prostatectomie radicale, radiothérapie prostatique curative.

Références

1. Chevalier P. Traitement conservateur versus traitement immédiat du cancer de la prostate. Minerva Analyse 28/01/2011.
2. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. JAMA 2009;302:1202-9. DOI: 10.1001/jama.2009.1348
3. Moris L, Van den Broeck T, Claessens F, Joniau S. Cancer de la prostate localisé : suivi actif, chirurgie ou radiothérapie ? Minerva Analyse 15/03/2017.
4. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:1415-24. DOI: 10.1056/NEJMoa160622
5. Sculier JP. Prostatectomie ou surveillance active pour un cancer localisé de la prostate à faible risque ? Minerva Analyse 15/09/2018.
6. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. N Engl J Med 2017;377:132-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1615869
7. Chevalier P. Prostatectomie radicale versus temporisation (traitement conservateur). Minerva Analyse 28/01/2012.
8. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2011;364:1708-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1011967
9. Sculier JP. La prostatectomie radicale améliore la survie à très long terme en cas de cancer prostatique diagnostiqué au stade précoce dans un contexte clinique. Minerva Analyse 15/2/2020.
10. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer - 29-year follow-up. N Engl J Med 2018;379:2319-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1807801
11. Lane JA, Donovan JL, Davis M, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1109-18. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70361-4
12. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med 2016;375:1415-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220
13. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med 2023;388:1547-58. DOI: 10.1056/NEJMoa2214122
14. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-reported outcomes 12 years after localized prostate cancer treatment. NEJM Evid 2023;2. DOI: 10.1056/EVIDoa2300018
15. Tombal B, Desomer A, Jonckheer P, et al. Recommandations nationales de bonne pratique pour la prise en charge du cancer localisé de la prostate : seconde partie – Résumé. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) [Internet]. Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) 2014. KCE Reports vol 226Bs. D/2024/10.273/51. URL : kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_226Bs_cancer%20de%20la%20prostate_partie2_synthese.pdf