



LE TRAITEMENT DES CANCERS DE LA PROSTATE LOCALISÉS

RAPPORT DE VEILLE SCIENTIFIQUE (07-16)

Brigitte Larocque, M.A.
Geneviève Asselin, M.Sc., MBA
Martin Coulombe, M.Sc., MAP
Marc Rhainds, M.D., M.Sc., FRCPC

CONTEXTE

En 2014, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec a publié les résultats d'une évaluation des principales options thérapeutiques pour les cancers de la prostate localisés, soit la surveillance active, la prostatectomie radicale (PR), la radiothérapie (RT) externe et la curiethérapie (CuT) [1]. L'objectif général de la démarche était de déterminer la trajectoire de soins optimale pour soutenir une prise de décision éclairée et partagée pour les patients suivis au CHU de Québec pour un cancer de la prostate localisé. Suite à l'analyse des données disponibles au 24 mars 2014, l'UETMIS a recommandé au CHU de Québec :

1. de maintenir l'offre de services actuelle concernant les options thérapeutiques pour le cancer de la prostate localisé, soit la surveillance active, la PR, la RT externe et la CuT;
2. d'implanter un processus standardisé pour soutenir une prise de décision éclairée et partagée pour sa clientèle quant au choix des options thérapeutiques pour le cancer de la prostate localisé.

Deux méta-analyses portant sur différentes options de traitement des cancers de la prostate localisés ont été publiées depuis [2, 3]. Il s'agit d'études de synthèse de bonne qualité méthodologique. Elles sont décrites ci-après.

Méta-analyse de Xiong *et al.*

Xiong *et al.* (2014) ont utilisé une méta-analyse en réseau pour synthétiser les preuves issues des essais cliniques randomisés (ECR) sur l'efficacité et l'innocuité de la surveillance attentive, de la cryothérapie, de la PR et de la RT externe. Les indicateurs d'efficacité des traitements étaient la mortalité par cancer de la prostate et de toutes causes de décès confondues à cinq ans. Les indicateurs pour le volet innocuité étaient les complications gastro-intestinales et génito-urinaires observées trois ans après le traitement et évaluées à partir de la classification développée par le

Radiation Therapeutic Oncology Group (RTOG). Au total, 21 ECR ont été inclus dans la méta-analyse. Selon les preuves directes (comparaison entre deux traitements dans une même étude) et indirectes (comparaison des traitements en combinant les résultats des études ayant un même comparateur) retenues, aucun traitement ne semblait plus efficace qu'un autre. Seule la PR était associée à un risque de mortalité par cancer de la prostate moins élevé que celui associé à la surveillance attentive (rapport de cotes : 0,60; intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,37 à 0,98). Il n'y avait pas de différence entre les traitements concernant la mortalité de toutes causes de décès confondues. Pour l'innocuité, les auteurs ont rapporté une différence significative avec la cryothérapie qui était associée à moins de complications gastro-intestinales et génito-urinaires que la RT externe. Les auteurs soulignent le peu d'ECR disponibles sur les traitements des cancers de la prostate et l'incertitude qui demeure quant à leur efficacité et innocuité respectives. Ils concluent que les hommes ayant un cancer de la prostate localisé devraient être bien informés de l'état des connaissances afin de prendre une décision éclairée quant au choix du traitement.

Méta-analyse de Wallis *et al.*

Une méta-analyse comparant la PR à la RT externe ou la CuT a été publiée en 2016 [3]. Les indicateurs d'efficacité retenus étaient le risque de mortalité par cancer de la prostate et de toutes causes de décès confondues. Pour être inclus, les risques estimés à l'aide de *hazard ratio* (HR) devaient être ajustés dans les analyses. Toutefois, les auteurs ne précisent pas les cofacteurs devant être évalués. Aucun ECR comparant ces deux traitements n'a été identifié et 19 études observationnelles ont été incluses dans la méta-analyse. À l'exception de l'étude de Jeldrès *et al.* [4], il s'agit d'études recensées dans le cadre du rapport de l'UETMIS. Cette dernière n'avait pas été retenue puisque l'estimation du risque n'est pas ajustée pour le risque d'évolution du cancer, ce qui constituait un critère d'inclusion. De plus, trois études qui n'ont pas été identifiées dans la revue de Wallis *et al.* étaient incluses dans le rapport de l'UETMIS [5-7]. Les résultats de la méta-analyse de Wallis *et al.* combinant tous les types de traitement de radiation, tant la RT externe que la CuT, suggèrent que ces traitements sont associés à un risque plus élevé de mortalité par cancer de la prostate (HR : 2,08; IC à 95 % : 1,76 à 2,47) et de toutes causes de décès confondues (HR : 1,63; IC à 95 % : 1,54 à 1,73) comparativement à la PR. Ces résultats incluent des risques de mortalité observés à différentes périodes de suivi, soit de sept à 15 ans après le traitement. Les auteurs rapportent également les résultats d'une sous-analyse suggérant que la CuT est associée à un risque plus élevé de décès tant pour la mortalité par cancer de



la prostate (HR : 1,58; IC à 95 % : 1,01 à 2,49) que pour la mortalité de toutes causes de décès confondues (HR : 1,70; IC à 95 % : 1,40 à 2,10). Les auteurs ont conclu que le risque de mortalité associé à la RT serait plus élevé que celui associé à la PR. Ils ajoutent que les biais méthodologiques liés aux études observationnelles devraient être considérés dans l'interprétation des résultats.

COMMENTAIRES

Tel que rapporté dans la méta-analyse de Wallis *et al.*, les résultats des études recensées dans le cadre de l'évaluation menée par l'UETMIS suggèrent une réduction du risque de mortalité par cancer de la prostate et de toutes causes de décès confondues après plus de cinq ans de suivi chez les patients traités par PR comparativement à ceux traités par RT externe. Cependant, les différences observées entre la PR et la RT concernant les taux bruts de mortalité par cancer de la prostate étaient de façon générale de faible amplitude [1]. De plus, certaines limites doivent être prises en considération dans l'interprétation de ces résultats. Par exemple, la majorité des études ont été menées en totalité ou en partie avec des patients diagnostiqués avant la généralisation du test d'antigène prostatique spécifique (APS) pour le dépistage du cancer de la prostate. Les techniques de RT dans la majorité des études, incluant l'utilisation concomitante de l'hormonothérapie, ne correspondent pas aux pratiques actuellement en cours dans les établissements de santé. De plus, la durée du suivi était inférieure à 10 ans dans plusieurs études alors que le contrôle des variables pouvant affecter le pronostic, telles que la présence de comorbidités, était incomplet dans plusieurs analyses.

Wallis *et al.* ont méta-analysé l'ensemble des données des études pour comparer la PR aux différents traitements de radiation (RT externe et CuT), alors que cette approche n'a pas été retenue dans le rapport de l'UETMIS en raison de l'hétérogénéité clinique notamment au regard des interventions réalisées et des caractéristiques des patients traités avec l'une ou l'autre des modalités thérapeutiques. Par exemple, les traitements utilisant la radiation varient entre les études et même au cours des suivis dans les études en fonction de l'évolution de la pratique clinique dans ce domaine. Les patients traités par PR sont par ailleurs généralement plus jeunes et ont moins de comorbidités que ceux traités par RT externe. Les études ont aussi porté sur des cancers de différents niveaux de risque d'évolution. Malgré l'utilisation de méthodes variées d'analyses statistiques (ajustement, appariement, scores de propension) pour contrôler l'effet de ces cofacteurs, on ne peut écarter la possibilité que les résultats observés pourraient être en partie expliqués par un niveau résiduel de confusion.

Les ECR et les études observationnelles retenus dans le cadre du rapport de l'UETMIS suggèrent, tel que dans la méta-analyse de Xiong *et al.*, un risque accru de mortalité par cancer de la prostate et de toutes causes de décès confondues avec la surveillance active ou attentive comparativement à la PR. Cependant, dans les résultats des ECR disponibles qui ont porté sur la surveillance attentive, la

réduction du risque de mortalité par cancer de la prostate était statistiquement significative uniquement chez les hommes de moins de 65 ans au moment du diagnostic dans l'étude SPCG-4 [8] et chez ceux ayant un niveau d'APS supérieur à 10 ng/mL dans l'étude PIVOT [9]. Les résultats des études VACURG [10] et PIVOT [9] suggèrent quant à elles qu'il n'y a pas de différence de risque de mortalité de toutes causes de décès confondues entre la PR et la surveillance attentive, tel qu'observé dans la méta-analyse de Xiong *et al.*

En ce qui concerne l'innocuité, selon les résultats des études observationnelles sur la toxicité incluses dans l'évaluation réalisée par l'UETMIS, le taux de complications urinaires aiguës (avant trois mois) et tardives (trois mois et plus) de grade 2 associé à la CuT serait plus élevé que celui observé après un traitement de RT externe. Il n'y avait pas de différence claire pour les complications urinaires de grade 3. Des limites liées à l'évaluation de la toxicité à l'aide d'une échelle objective, comme celle du RTOG, doivent cependant être soulignées. Ainsi, cette échelle ne permet pas d'estimer l'impact des répercussions des traitements sur la qualité de vie du patient ou de tenir compte de sa perception des complications. Par ailleurs, il importe de considérer l'ensemble des effets indésirables associés aux différents traitements du cancer de la prostate localisé, notamment les atteintes aux fonctions sexuelles et urinaires.

En résumé, les données actuellement disponibles sur les traitements à visée curative pour le cancer de la prostate, incluant ces deux méta-analyses récentes, ne permettent pas d'établir avec certitude la supériorité d'un traitement par rapport à un autre, pas plus que d'écarter de l'offre de services l'une ou l'autre des options thérapeutiques. En effet, différents niveaux de risque de mortalité par cancer de la prostate, de mortalité de toutes causes de décès confondues et d'effets indésirables sont associés à la surveillance active, la PR, la RT externe et la CuT.

CONCLUSION

Après la publication de ces deux méta-analyses, la conclusion générale du rapport de l'UETMIS demeure la même. Compte tenu, d'une part, de la difficulté à déterminer quelle approche thérapeutique offre la balance bénéfices-risques la plus favorable du point de vue du patient et, d'autre part, du fait que plusieurs options demeurent généralement envisageables pour les cancers de la prostate localisés à risque faible ou intermédiaire d'évolution, il apparaît pertinent dans ce contexte de mettre l'emphase sur la révision du processus menant à la prise de décision afin de favoriser un choix éclairé et partagé entre le médecin et son patient.



RÉFÉRENCES

- [1] Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ). Les options thérapeutiques au CHU de Québec pour les cancers de la prostate localisés : amélioration du processus décisionnel partagé- Rapport d'évaluation préparé par Brigitte Larocque, Geneviève Asselin, Martin Coulombe, Marc Rhainds avec la collaboration de William Foster, Yves Fradet, Frédéric Pouliot et Éric Vigneault. (UETMIS 07-2014), Québec, XVII-215p. 2014.
- [2] Xiong T, Turner RM, Wei Y, Neal DE, Lyrtzopoulos G, Higgins JP. Comparative efficacy and safety of treatments for localised prostate cancer: an application of network meta-analysis. *BMJ Open*. 2014; 4(5): e004285.
- [3] Wallis CJ, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunasivam R, *et al*. Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016; 70(1): 21-30.
- [4] Jeldres C, Suardi N, Perrotte P, Capitanio U, Walz J, Hutterer GC, *et al*. Survival after radical prostatectomy and radiotherapy for prostate cancer: a population-based study. *Can Urol Assoc J*. 2009; 3(1): 13-21.
- [5] Ferrer M, Guedea F, Suarez JF, de Paula B, Macias V, Marino A, *et al*. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: Cohort study with a 5year follow-up. *Radiother Oncol*. 2013.
- [6] Schymura MJ, Kahn AR, German RR, Hsieh MC, Cress RD, Finch JL, *et al*. Factors associated with initial treatment and survival for clinically localized prostate cancer: results from the CDC-NPCR Patterns of Care Study (PoC1). *BMC Cancer*. 2010; 10: 152.
- [7] Zhou EH, Ellis RJ, Cherullo E, Colussi V, Xu F, Chen WD, *et al*. Radiotherapy and survival in prostate cancer patients: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 73(1): 15-23.
- [8] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, *et al*. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014; 370(10): 932-42.
- [9] Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, *et al*. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012; 367(3): 203-13.
- [10] Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1995; 172: 65-72.