

SURVEILLANCE ACTIVE ET TRAITEMENTS CURATIFS DES CANCERS DE LA PROSTATE LOCALISÉS

RAPPORT DE VEILLE SCIENTIFIQUE (02-17)

Brigitte Larocque, M.A.
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 réalisé, en collaboration avec un groupe de travail interdisciplinaire, une évaluation portant sur la surveillance active, la prostatectomie radicale (PR), la radiothérapie (RT) externe et la curiethérapie (CuT) pour le traitement des cancers de la prostate localisés [1]. L'UETMIS a également procédé, après la parution de ce rapport, à la publication d'un rapport de veille scientifique portant sur les résultats de deux méta-analyses [2, 3] dans lesquelles certains de ces traitements ont été comparés entre eux [4]. Suite à l'analyse de l'ensemble de ces données probantes, les recommandations de l'UETMIS sont demeurées inchangées, soit 1) de maintenir ces options thérapeutiques dans l'offre de services et 2) d'implanter un processus standardisé pour soutenir une prise décision éclairée et partagée entre le patient et son médecin quant au choix d'un traitement pour les cancers de la prostate localisés.

À ce jour, peu d'essais cliniques randomisés (ECR) ont porté sur l'efficacité et l'innocuité des différents traitements des cancers de la prostate localisés. La PR a été comparée à la CuT dans un ECR, l'étude UMEA 1 [5] et à la surveillance attentive (et non la surveillance active) dans trois autres, soit les études PIVOT [6], SPCG-4 [7] et VACURG [8]. Il est à noter que les études SPCG-4 et VACURG sont peu représentatives de la pratique actuelle puisqu'elles ont débuté avant la généralisation de l'utilisation du dosage de l'antigène prostataque spécifique (APS) pour la détection des cancers de la prostate.

Les résultats issus d'un nouvel ECR, soit l'étude *Prostate Testing for Cancer and Treatment* (Protect), ont été publiés à l'automne 2016. Cette étude a été menée au Royaume-Uni auprès de patients ayant reçu un diagnostic de cancer de la prostate localisé, dépisté à l'aide du dosage de l'APS entre 1999 et 2009. Parmi les 2664 patients éligibles, 1643 ont accepté de participé à l'étude. Les participants ont été assignés à l'une ou l'autre des modalités de prise en charge, soit la surveillance active ($n = 545$), la RT externe ($n = 545$) ou encore la PR ($n = 553$). Les trois groupes étaient semblables en termes d'âge, de

caractéristiques sociodémographiques, du niveau de risque d'évolution de la tumeur de même que pour les fonctions urinaire, sexuelle et intestinale observées avant le traitement.

Un premier article présente les résultats de cette étude, après un suivi d'une période de 10 ans, sur la mortalité et la progression métastatique [9]. Un second porte sur la qualité de vie spécifique, c'est-à-dire les atteintes aux fonctions urinaire, sexuelle et intestinale, et sur la qualité de vie générale observées sur une période de huit ans [10]. Ces résultats sont résumés ci-après.

Efficacité de la surveillance active, de la RT externe et de la PR dans l'étude ProtecT

Dans le cadre de cette étude, la surveillance active comportait une mesure de l'APS aux trois mois la première année et aux six à 12 mois par la suite. Un traitement était envisagé pour un temps de doublement de l'APS inférieur ou égal à un an. Le traitement de RT conformationnelle tridimensionnelle (74 Gy en 37 fractions) était administré en combinaison avec une hormonothérapie néoadjuvante et concomitante pour une période de trois à six mois. Un traitement de rattrapage était envisagé lorsqu'une élévation de 2,0 ng/mL ou plus au-dessus du nadir était observée ou suivant d'autres signes de progression de la maladie. Pour les patients traités par PR, une chirurgie ouverte par voie rétropubienne a été réalisée pour la majorité des patients ($n = 328$), les autres ayant été opérés par laparoscopie ($n = 23$) ou avec l'utilisation d'un robot chirurgical ($n = 25$). La décision de procéder à une intervention avec épargne nerveuse était laissée à la discrétion du chirurgien, après discussion avec le patient. Un traitement de RT adjuvante ou de rattrapage était proposé aux patients dans le cas de marges chirurgicales positives, d'extension extracapsulaire ou d'un niveau d'APS détectable après la chirurgie (0,2 ng/mL ou plus). Le niveau d'APS était mesuré aux trois mois durant l'année suivant la chirurgie, aux six mois pour les deux années subséquentes et annuellement par la suite. Neuf mois après la randomisation, la proportion de patients dans chacun des groupes ayant reçu le traitement pour lequel ils avaient été assignés initialement était de 88 % (482 sur 545) pour la surveillance active, 74 % (405 sur 545) pour la RT externe et 71 % (391 sur 553) pour la PR.

Les taux de mortalité par cancer de la prostate observés dans chacun des groupes étaient peu élevés, 17 décès ayant été rapportés au total pour un taux d'incidence par 1000 personnes-années de 1,5 (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,7 à 3,0) pour la surveillance active, de 0,9 (IC à 95 % : 0,4 à 2,2) pour la PR et de 0,7 (IC à 95 % : 0,3 à 2,0) pour la RT externe [9]. Les différences entre les groupes n'étaient pas statistiquement significatives. Le taux de mortalité de toutes causes de décès

confondues par 1000 personnes-années n'était pas non plus différent entre les options thérapeutiques : 10,9 (IC à 95 % : 8,5 à 14,1) pour la surveillance active, 10,1 pour la PR (IC à 95 % : 7,8 à 13,2) et 10,3 (IC à 95 % : 7,9 à 13,4) pour la RT externe. Par contre, le taux de progression métastatique par 1000 personnes-années était plus élevé dans le groupe de patients suivis à l'aide de la surveillance active (6,3; IC à 95 % : 4,5 à 8,8) comparativement à la RT externe (3,0; IC à 95 % : 1,9 à 4,9) et à la PR (2,4; IC à 95 % : 1,4 à 4,2). La différence entre les groupes était statistiquement significative ($p = 0,004$). Le nombre de patients à traiter pour éviter un cas de progression métastatique dans le groupe de la surveillance active a été estimé à 27 avec la PR et à 33 avec la RT externe.

Impacts de la surveillance active, de la RT externe et de la PR sur la qualité de vie dans l'étude ProtecT

Les impacts des traitements pour le cancer de la prostate sur les fonctions urinaire, sexuelle et intestinale et la préoccupation associée à ces atteintes ont été évalués dans l'étude ProtecT. Un questionnaire validé, soit l'EPIC (*Expanded Prostate Cancer Index Composite*), a été utilisé pour évaluer chacun de ces indicateurs. Le degré d'atteinte à la fonction urinaire a également été mesuré à l'aide de deux autres questionnaires validés, soit *l'International Continence Society Male Short-Form (ICSmaleSF)* et *l'International Consultation Incontinence Questionnaire (ICIQ)* [10]. La qualité de vie générale a été évaluée avec le questionnaire développé par *l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* et le SF-12 alors que les niveaux d'anxiété et de dépression ont été mesurés avec *l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*.

Les résultats indiquent que, dans l'ensemble des interventions étudiées, c'est la PR qui a eu un plus grand impact négatif sur les fonctions urinaire et sexuelle à six mois. Bien qu'un certain niveau de rétablissement ait été observé à partir de 12 mois, les degrés d'incontinence urinaire et de problèmes érectiles dans le groupe PR sont demeurés plus élevés que ceux rapportés dans les groupes RT et surveillance active, et ce, tout au long du suivi ($p < 0,001$). La prévalence de l'incontinence, définie par l'utilisation d'une serviette d'incontinence ou plus par jour, était similaire entre les groupes avant l'intervention (surveillance active et RT externe : 0, PR : 2 %). Chez les patients traités par PR, la prévalence à six mois est passée à 46 % comparativement à 4 % et 5 % avec la RT externe et la surveillance active, respectivement. Ce taux d'incontinence s'était amélioré au suivi à six ans mais il demeurait plus élevé avec la PR (17 %) qu'avec la RT (4 %) et la surveillance active (8 %). L'impact de l'incontinence urinaire sur la qualité de vie était pire dans les deux premières années suivant la PR mais était similaire aux deux autres groupes par la suite.

Pour les trois groupes, la prévalence de dysfonctionnement érectile, défini comme une érection insuffisante pour avoir une relation sexuelle, diminuait après l'intervention. Alors que 67 % des hommes rapportaient initialement pouvoir maintenir une érection assez ferme pour avoir une relation sexuelle, ce taux à six mois s'établissait à 52 % avec la surveillance active, 22 % avec la RT et 12 % avec la PR. Une amélioration était par la

suite observée aux autres périodes subséquentes de suivis dans l'ensemble des groupes mais le taux de dysfonctionnement érectile demeurait toujours supérieur à six ans avec la PR (33 %) en comparaison avec la RT (27 %) et la surveillance active (30 %). Les auteurs avancent comme raison pour expliquer la détérioration des fonctions urinaire et sexuelle observée avec la surveillance active, le recours aux traitements radicaux en cours de suivi et les changements reliés à l'âge. L'ajout d'une d'hormonothérapie adjuvante ou concomitante au traitement de RT externe pourrait avoir contribué à la détérioration de la fonction sexuelle observée à six mois chez les patients traités par RT externe. Par ailleurs, le niveau de préoccupation associé à la fonction sexuelle, et dans une moindre mesure à la fonction urinaire, était et demeurait plus élevé chez les patients traités par PR.

À l'exception des patients traités par RT externe chez qui une détérioration a été observée particulièrement à six mois, les scores attribués à la fonction intestinale et au niveau de préoccupation associé à cette fonction sont demeurés inchangés pour le reste des suivis avec la PR, la RT externe et la surveillance active. La présence de sang dans les selles demeurait cependant un peu plus fréquente chez les patients traités par RT externe. Peu d'impacts sur la qualité de vie générale et sur les niveaux d'anxiété et de dépression ont été observés, et ce, pour les trois options thérapeutiques.

Commentaires

En résumé, les résultats de l'étude ProtecT suggèrent que la surveillance active, la PR et la RT externe ne sont pas associées à des risques différents de mortalité par cancer de la prostate et de mortalité de toutes causes de décès confondues. La PR serait toutefois associée à une diminution du risque de progression métastatique. Par ailleurs, les atteintes aux fonctions sexuelle et urinaire sont en général plus importantes suite à une PR, et ce, pour l'ensemble des périodes de suivi.

En comparaison avec les études précédentes, les approches thérapeutiques évaluées dans le cadre de cet ECR reflètent davantage les pratiques actuelles pour la prise en charge des patients ayant un cancer de la prostate. Toutefois, l'étude ProtecT n'a pas porté sur l'efficacité et l'innocuité de la CuT, un autre traitement de radiations fréquemment utilisé. De même, on remarque que la population étudiée est majoritairement composée de patients ayant un cancer à faible risque d'évolution, 76 % étant à un stade T1c de la maladie avec un score de Gleason de 6, ce qui limite la généralisation des résultats à l'ensemble des patients ayant un cancer de la prostate localisé. Cependant, contrairement aux ECR précédents, les résultats de l'étude ProtecT ajoutent de nouvelles connaissances qui permettent de jeter un regard critique sur l'efficacité et l'innocuité de la surveillance active dans une population susceptible de bénéficier de cette option. En effet, la surveillance active demeure une option intéressante pour les cancers de la prostate à faible risque d'évolution puisqu'elle pourrait réduire le risque d'avoir un traitement non nécessaire et de subir les effets indésirables qui lui sont associés. De plus, cette option n'écarte pas la possibilité de

recevoir un traitement curatif en cas de progression de la maladie [11, 12].

Les résultats de l'ensemble des ECR et des études observationnelles revus dans le cadre de l'évaluation de l'UETMIS suggèrent également une détérioration des fonctions sexuelle et urinaire après un traitement pour le cancer de la prostate, et ce, pour toutes les options thérapeutiques. Tel qu'observé dans l'étude ProtecT, le rapport de l'UETMIS avait souligné l'impact négatif plus grand sur la prévalence de dysfonctionnement érectile et d'incontinence urinaire associé à la PR. Cependant, les études observationnelles recensées dans le rapport de l'UETMIS, réalisé avant la parution de l'étude ProtecT, suggèrent que la PR est associée à un niveau plus faible de risque de mortalité par cancer de la prostate (*hazard ratio* (HR) entre 0,32 et 0,72) et de toutes causes de décès confondues (HR entre 0,49 à 0,74) que la RT externe. Les résultats de l'étude ProtecT ne suggèrent pas de différence de risque de mortalité par cancer de la prostate (HR : 0,80, IC à 95 % : 0,22 à 2,99) et de toutes causes de décès confondues (HR : 1,0) entre la PR et la RT externe. La puissance statistique de cette étude était toutefois limitée en raison des faibles taux de mortalité observés.

Conclusion

La publication des résultats de cette étude ne modifie pas les conclusions générales émises par l'UETMIS. L'ensemble des données disponibles sur les traitements à visée curative pour le cancer de la prostate ne permet pas d'établir avec certitude la supériorité d'un traitement par rapport à un autre, pas plus que d'écartez de l'offre de services du CHU de Québec l'une ou l'autre des options thérapeutiques. Pour faire un choix éclairé, un patient devrait obtenir des informations quant à son profil individuel de risque, aux options thérapeutiques possibles de

même qu'aux bénéfices et effets indésirables associés à ces options. De plus, les valeurs et préférences des patients devraient être considérées dans le choix de l'approche thérapeutique offrant la balance bénéfices-risques la plus favorable.

Références

- [1] UETMIS du CHU de Québec - Université Laval. Les options thérapeutiques au CHU de Québec pour les cancers de la prostate localisés : amélioration du processus décisionnel partagé, rapport d'évaluation 07-14, 2014, XVII-215 p.
- [2] Xiong T et al. *BMJ Open*. 2014; 4(5): e004285.
- [3] Wallis CJ et al. *Eur Urol*. 2016; 70(1): 21-30.
- [4] UETMIS du CHU de Québec - Université Laval. Le traitement des cancers de la prostate localisés, rapport de veille scientifique 07-16, 2016.
- [5] Giberti C et al. *World J Urol*. 2009; 27(5): 607-12.
- [6] Wilt TJ et al. *N Engl J Med*. 2012; 367(3): 203-13.
- [7] Bill-Axelson A et al. *N Engl J Med*. 2014; 370(10): 932-42.
- [8] Iversen P et al. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1995; 172: 65-72.
- [9] Hamdy FC et al. *N Engl J Med*. 2016; 375 (15): 1415-24.
- [10] Donovan JL et al. *N Engl J Med*. 2016; 375 (15): 1425-37.
- [11] Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). Algorithme d'investigation, de traitement et de suivi. Cancer de la prostate. 2015.
- [12] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and treatments. Full guidance. Developed by the National Collaborating Centre for Cancer. 2014.