



**A**gence **N**ationale  
d'**A**ccréditation et  
d'**É**valuation en **S**anté

# **LES TRAITEMENTS DU CANCER LOCALISÉ DE LA PROSTATE**

Janvier 2001

**Service évaluation des technologies  
Service évaluation économique**

## L'AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE (ANAES)

*L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) est un établissement public administratif créé par l'ordonnance du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée et le décret n° 97-311 du 7 avril 1997. Cette nouvelle agence poursuit et renforce les missions de l'ANDEM et s'enrichit de nouvelles activités telle la mise en place de la procédure d'accréditation dans les établissements de santé publics et privés français.*

*Administrée par le Conseil d'administration, l'ANAES est dirigée par le Professeur Yves Matillon, directeur général. Par ailleurs, un Conseil scientifique est réparti en deux sections : « Evaluation » et « Accréditation ». Les missions de l'ANAES sont d'établir l'état des connaissances à propos des stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques en médecine, et de contribuer à l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins à l'hôpital et en médecine libérale.*

*A la demande officielle de différents partenaires (tutelles, institutions, associations professionnelles...) ou à l'initiative de son Conseil scientifique, l'Agence poursuit la conduite d'études d'évaluation à partir de méthodes et principes explicites qu'elle a mis en place et qui s'appuient, entre autres, sur l'analyse rigoureuse de la littérature scientifique et sur l'avis des professionnels de santé. Ce travail doit permettre tant aux institutionnels qu'aux professionnels de santé de faire reposer leurs décisions sur les bases les plus objectives possible.*

JANVIER 2001

# **LES TRAITEMENTS DU CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE**

## **AVANT-PROPOS**

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts dans le cadre d'une étude d'évaluation technologique et économique.

Professeur Yves MATILLON  
Directeur général

## Synthèse

L'ANAES a réalisé, à la demande de la CNAMTS, une revue des données disponibles sur l'efficacité et la sécurité des traitements des cancers localisés de la prostate.

De nombreuses données sont disponibles pour les stratégies thérapeutiques principales : prostatectomie radicale, radiothérapie (conventionnelle, conformationnelle, curiethérapie), abstention-surveillance ; elles sont plus rares pour la prostatectomie par voie laparoscopique, la cryochirurgie, les ultrasons focalisés et l'hormonothérapie.

Pour ce qui concerne la **prostatectomie** radicale, la voie ouverte rétropubienne est la référence technique en l'absence de résultats suffisants concernant les autres techniques (voie périnéale et voie laparoscopique) que ce soit pour les effets secondaires ou l'efficacité. Il n'existe pas d'étude randomisée ayant comparé les différentes techniques en termes d'efficacité et de sécurité.

L'incidence des effets secondaires observés apparaît faible. Toutefois, des séries hétérogènes montrent que l'impuissance postopératoire surviendrait chez 41 à 80,1 % des patients et l'incontinence postopératoire chez 7 à 25 % selon les séries hétérogènes retenues.

Sur le plan de l'efficacité, la survie spécifique absolue à 10 ans est de 90 % environ.

La qualité de vie globale ne semble pas altérée d'après les études dont la qualité méthodologique est discutable. L'incontinence postopératoire semble davantage retentir sur la qualité de vie que l'impuissance.

La **radiothérapie** localisée est un terme relativement large qui recouvre la radiothérapie conventionnelle qui est la référence mais également la radiothérapie conformationnelle où le champ d'irradiation est plus focalisé ou encore la curiethérapie (ou radiothérapie interstitielle). Ces deux dernières techniques présentent l'avantage théorique d'améliorer le contrôle local en permettant d'augmenter les doses d'irradiation administrées localement sans augmenter l'incidence d'effets secondaires au traitement.

Les complications de la radiothérapie externe conventionnelle ont diminué avec le temps. Cependant, selon les séries hétérogènes retenues, il persiste des complications intestinales, urinaires, sexuelles tardives significatives : rectites (2 à 29 % des patients), complications intestinales autres (0,6 à 36 % des patients), troubles urinaires (3 à 36 % des patients), impuissance (4 à 35 % des patients).

Sur le plan de l'efficacité, les revues structurées de la littérature rapportent une survie spécifique absolue à 10 ans de 70 % environ chez les patients traités par radiothérapie externe. Les patients porteurs de tumeurs intracapsulaires et bien différenciées ont une survie meilleure et un taux de progression moindre que les patients porteurs de tumeurs extra-capsulaires et peu différenciées.

La radiothérapie conformationnelle serait susceptible de réduire les taux de complications urinaires et digestives précoces et tardives. Les complications gastro-intestinales tardives sont observées dans 0,1 à 22 % des cas selon les séries et les grades retenus, des troubles urinaires dans 2 à 43 % des cas, l'impuissance dans 30 à 60 % des cas.

Sur le plan de l'efficacité, peu d'études sont disponibles pour la radiothérapie conformationnelle et le recul des études sélectionnées est insuffisant. Les taux de survie sans récurrence biologique varient de 35 à 100 % à 5 ans en fonction du stade de la tumeur, du grade de Gleason, et du taux de PSA avant traitement.

Les données recueillies pour l'évaluation de la sécurité de la curiethérapie sont plutôt divergentes. Parmi les effets retrouvés dans les séries, on observe des effets urinaires tardifs

(0 à 18 % des patients), des sténoses uréthrales (1 à 18 %), des incontinences urinaires (1,4 à 12,5 %), des rectites (0,6 à 15 %), des cas d'impuissance (5 à 51 %).

Pour ce qui concerne l'efficacité de la curiethérapie, la survie sans récurrence biologique varie de 63 à 94 % à 5 ans et de 44 à 83,5 % à 10 ans en fonction du stade de la tumeur et du grade de Gleason.

Aucun élément de la littérature ne permet de conclure formellement quant à d'éventuelles différences en termes de morbidité, d'efficacité sur les principaux critères de jugement ou de qualité de vie entre les différentes techniques de radiothérapie étudiées.

Les données de la littérature sont concordantes en ce qui concerne les taux de survie élevés à 5, 10 ou 15 ans dans les cancers localisés de la prostate non traités (survie spécifique à 10 ans de 85 % environ). Cependant, les résultats des séries doivent être comparés en tenant compte de l'âge moyen de la cohorte analysée et des caractéristiques tumorales (stade et grade).

Il n'existe ni morbidité, ni altération prouvée de la qualité de vie en relation avec cette stratégie.

Des essais cliniques ont eu pour objectif de comparer ces approches thérapeutiques sur les plans de l'efficacité, de la sécurité ou de la qualité de vie induite : aucun essai n'est de qualité méthodologique satisfaisante pour permettre de différencier les modalités thérapeutiques les unes par rapport aux autres. Des modélisations mathématiques et méta-analyses suggèrent le bénéfice, pour les patients de moins de 70 ans porteurs de tumeur moyennement ou peu différenciée, d'un traitement par prostatectomie radicale ou par radiothérapie par rapport à la surveillance-traitement différé.

L'efficacité comparée de la radiothérapie externe et de la prostatectomie radicale ne peut être appréciée en l'absence de conclusions convergentes des différentes études non randomisées et devant les nombreux biais de sélection des patients pour l'un ou l'autre des traitements (principalement âge et caractéristiques clinico-pathologiques de la tumeur).

La prostatectomie et la curiethérapie pourraient donner une survie sans récurrence biologique identique sur les tumeurs de faibles risques.

La littérature disponible sur le sujet ne permet pas d'établir des conclusions fiables et pertinentes sur le sujet traité en terme de rapport coût-avantage des stratégies comparées. Afin d'être le plus proche possible des pratiques françaises, les différentes étapes de la prise en charge des patients en France ont été décrites avec l'aide du groupe d'experts. Quatre techniques ont été retenues pour cette analyse : la prostatectomie radicale, la radiothérapie externe standard, la radiothérapie externe conformationnelle, et la curiethérapie.

L'hospitalisation semble être un poste déterminant en termes de coûts dans le traitement par prostatectomie radicale, la durée de séjour apparaissant plus prolongée. Deux postes semblent en défaveur du traitement par radiothérapie (pour les trois techniques) : les coûts en matériel nécessaire (matériel lourd, radioélément, etc.) ou liés au transport du patient pour les séances de radiothérapie).

Lorsqu'une décision de traitement d'un cancer localisé de la prostate a été prise, il n'existe pas d'argument formel de supériorité du traitement par prostatectomie radicale ou par radiothérapie externe localisée pour utiliser un traitement plutôt qu'un autre. Le patient doit avoir au moins 10 ans d'espérance de vie pour tirer un bénéfice d'un des deux traitements. Pour une espérance de vie inférieure, la surveillance-traitement différé semble être préférable. En raison de ces incertitudes et des séquelles possibles des différents traitements, le patient doit être intégré dans la décision thérapeutique après information sur les avantages et inconvénients de chacune des alternatives. Les traitements de référence pour le cancer localisé de la prostate sont la prostatectomie radicale rétropubienne par voie ouverte et la radiothérapie externe conventionnelle. Les études à type d'escalade de doses en irradiation conformationnelle n'ont pas permis à ce jour de prouver un bénéfice de celle-ci par rapport à la radiothérapie conventionnelle. Le recul insuffisant des traitements par curiethérapie prostatique ne permet pas de conclure quant à son efficacité et à sa sécurité comparées à celles des traitements conventionnels. Les données concernant la chirurgie par voie coelioscopique sont encore insuffisantes pour la proposer au patient comme l'équivalent du traitement chirurgical de référence. Les autres approches émergentes telles que la cryochirurgie ou les ultrasons focalisés restent également du domaine de l'expérimentation.

## PERSPECTIVES

Les résultats de l'analyse des données de la littérature suggèrent plusieurs points critiques à discuter:

- **La nécessité d'études comparatives à haut niveau de preuve scientifique**

Le manque de données comparatives pose le problème des essais randomisés à grande échelle. D'autres méthodologies pourraient être encouragées: études prospectives comparatives longitudinales de bonne qualité avec effectif et suivi suffisants. Les résultats des études devraient porter non seulement sur les résultats carcinologiques, mais également sur les résultats fonctionnels.

Aux études cliniques devraient être associées des études économiques incluant l'analyse de la qualité de vie et permettant de relier à l'efficacité obtenue un niveau de ressources consommées, toujours dans le cadre d'essais prospectifs comparatifs.

- **La nécessité d'un suivi des nouvelles technologies**

La place dans la stratégie thérapeutique et les modalités de réalisation de la curiethérapie et de la radiothérapie conformationnelle devront être précisées à la lumière des résultats des essais prospectifs randomisés en cours ou prévus: comparaison de la curiethérapie avec la prostatectomie radicale, comparaison de doses d'irradiation en radiothérapie conformationnelle.

La création d'un registre de suivi prospectif des patients traités par curiethérapie avec surveillance des incidents tels que définis dans le cadre de la matériovigilance des dispositifs médicaux serait souhaitable. Ce suivi pourrait dépasser le cadre de la matériovigilance et intégrer des données d'efficacité et de morbidité.

Une évaluation comparative clinique et économique de la prostatectomie radicale par voie laparoscopique est nécessaire, cette technique n'ayant été rapportée que par quelques équipes, avec un suivi insuffisant.

Les techniques de traitement par ultrasons focalisés ou la cryochirurgie restent également expérimentales.

- **La qualité de l'information du patient**  
L'information du patient doit permettre de lui présenter les bénéfices et risques attendus de chacune des alternatives thérapeutiques proposées. Le patient doit comprendre et accepter le risque des thérapeutiques qui sont les moins solidement évaluées si une telle option est retenue avec lui, ainsi que le caractère expérimental de certaines d'entre elles.
- **La prise en charge du patient**  
Les patients présentant des cancers localisés de la prostate sont vus en France principalement par les urologues. Des structures multidisciplinaires doivent être disponibles (établissements publics, privés, réseaux de santé).
- **La formation des opérateurs**  
Les différents traitements du cancer localisé de la prostate, chirurgie ou traitements par agents physiques, font appel à un savoir-faire technique impliquant des équipes entraînées et compétentes. Le seuil d'activité à partir duquel un praticien est considéré comme qualifié est cependant difficile à définir. Pour certaines techniques comme la prostatectomie radicale (incluant les techniques par laparoscopie) et la curiethérapie, l'apprentissage de l'opérateur est capital.
- Enfin, les protocoles de traitement par radiothérapie devraient faire l'objet de **travaux de standardisation** par les professionnels concernés.

Le rapport complet  
(ISBN :            Prix net : F)

est disponible à l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service Communication et Diffusion  
159, rue Nationale  
75640 Paris Cedex 13

Adresser votre demande écrite accompagnée du règlement par chèque à l'ordre de « l'agent comptable de l'ANAES ».

L'ANAES ASSUME LES POSITIONS ET LES RECOMMANDATIONS EXPRIMEES DANS CE DOCUMENT, QUI N'ENGAGENT AUCUN DES EXPERTS CONSULTES, A TITRE INDIVIDUEL.

*L'analyse de la littérature clinique et sa rédaction ont été réalisées par le D<sup>r</sup> Béatrice Cuzin, urologue. L'analyse économique a été effectuée par M<sup>me</sup> Karine Perez-Niddam, économiste. La partie technique a été effectuée par M<sup>lle</sup> Nathalie Samson, ingénieur biomédical. Ce travail a été supervisé par le D<sup>r</sup> Bertrand Xerri, responsable du service évaluation des technologies.*

*La recherche documentaire a été effectuée par M<sup>me</sup> Christine Devaud, documentaliste, avec l'aide de M<sup>me</sup> Nathalie Haslin.*

*Le secrétariat a été assuré par M<sup>lle</sup> Laurence Touati.*

*Nous tenons à remercier les membres du Conseil scientifique de l'ANAES, qui ont bien voulu relire et critiquer ce document.*

Le groupe de travail comprenait les experts suivants :

D<sup>r</sup> Daniel BRUNE, radiothérapeute, CAEN ;  
P<sup>r</sup> Jean-Marc COSSET, oncologue, radiothérapeute, PARIS ;  
D<sup>r</sup> Jean-Louis DAVIN, urologue, AVIGNON ;  
P<sup>r</sup> Guy DELANDE, économiste, MONTPELLIER ;  
D<sup>r</sup> Christophe HENNEQUIN, radiothérapeute, PARIS ;  
D<sup>r</sup> Michel HERY, radiothérapeute, MONACO ;  
D<sup>r</sup> Isabelle MARQUIS, radiothérapeute, NANCY ;  
P<sup>r</sup> Didier PEIFFERT, radiothérapeute, VANDŒUVRE-LÈS-NANCY ;  
D<sup>r</sup> Michel PENEAU, urologue, ORLEANS ;  
D<sup>r</sup> Marc POLO, urologue, METZ ;  
D<sup>r</sup> Vincent RAVERY, urologue, PARIS ;  
P<sup>r</sup> Dominique ROSSI, urologue, MARSEILLE.