

Nouvelles évaluations de l'agressivité tumorale

Ces évaluations sont fondées sur des études cliniques : Peter Albertsen et ses collègues de l'Université du Connecticut ont déterminé les taux de survie à 15 ans de plus de 750 hommes qui semblaient avoir un cancer localisé. Cette étude a montré que les hommes ayant une tumeur avec un score de Gleason compris entre 2 et 4 ont un risque faible (entre quatre et sept pour cent) de mourir d'un cancer de la prostate au cours des 15 ans qui suivent le diagnostic, tandis que les hommes, même âgés de plus de 70 ans, ayant une tumeur dont le score de Gleason est compris entre 8 et 10 ont un risque élevé (entre 60 et 87 pour cent) de mourir de ce cancer.

Ainsi, les hommes dont le score de Gleason est bas et dont la tumeur semble localisée à la prostate ont des chances de ne pas souffrir de leur cancer, à condition d'être bien surveillés ; ceux qui ont un score de Gleason élevé devront être traités. Entre ces deux extrêmes, toutes les situations sont possibles. Avec un score de Gleason égal à 5, le risque de mourir d'un cancer de la prostate au cours des 15 ans qui suivent le diagnostic, en l'absence de tout traitement, est compris entre 6 et 11 pour cent ; avec un score égal à 7, les risques sont compris entre 42 et 70 pour cent.

Des outils de classification fondés sur la biologie moléculaire permettent l'évaluation de l'évolution des tumeurs. Ils dépistent des anomalies génétiques ou des modifications de la structure de certaines protéines ou de leur concentration, plus spécifiques des cancers prostatiques métastatiques que des tumeurs localisées ou du tissu prostatique normal. Des anomalies de certains gènes dans une biopsie, sont parfois liées au risque métastatique et à la rapidité de la progression tumorale.

Le gène *p53*, qui, normalement, est un gène suppresseur de tumeurs, est souvent muté dans les tumeurs malignes. Les formes mutées du gène, rares dans les tumeurs primaires de la prostate, apparaissent parfois dans les métastases. Ainsi la présence de gènes *p53* anormaux dans une biopsie de tumeur primaire ou dans la prostate, après ablation chirurgicale, indique que le cancer ne restera probablement pas quiescent, même s'il est encore microscopique et assez bien différencié. Parmi les autres

modifications moléculaires qui reflètent l'agressivité d'une tumeur, on peut étudier l'élévation des concentrations en protéines Bcl-2 ou Bcl-6, et la présence d'une enzyme nommée télomérase. Ces trois molécules semblent aider les cellules cancéreuses à survivre bien plus longtemps qu'elles ne le devraient.

L'étude d'autres molécules associées au cancer améliore aussi la localisation des métastases. On envisage ainsi d'employer des molécules marquées (généralement des anticorps) qui, circulant dans l'organisme, repèreraient les cellules prostatiques ayant migré hors de l'organe. Les cellules prostatiques normales ne pouvant survivre hors de cet organe, la présence de cellules prostatiques dans le sang ou dans la moelle osseuse indique qu'elles sont cancéreuses et ont peut-être commencé à se multiplier, créant des métastases. Un test utilisant un anticorps qui reconnaît une protéine nommée antigène spécifique de la membrane prostatique est déjà utilisé, et d'autres sont à l'étude.

L'amélioration des traitements

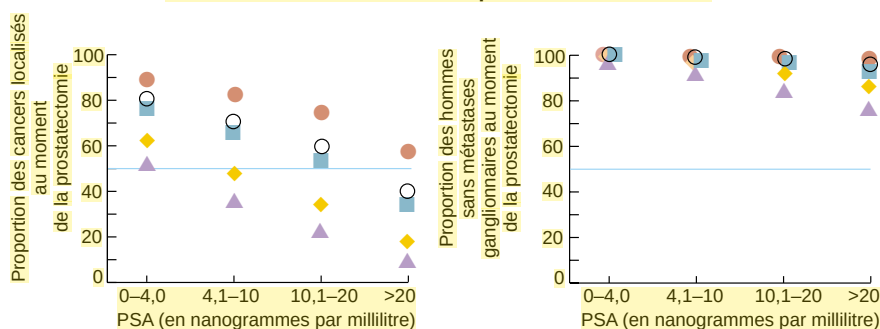
Les oncologues perfectionnent aussi les traitements du cancer de la prostate. L'amélioration des radiothérapies et les nouvelles hormonothérapies augmentent notablement les chances de survie de nombreux malades.

Dans les radiothérapies classiques, on fait tourner un accélérateur de particules linéaire autour du malade afin de bombarder la prostate de rayons X ou gamma sous différents angles d'incidence. La rotation limite l'irradiation des tissus sains situés sur le trajet du faisceau tout en concentrant une forte dose de rayons X sur la tumeur ; les tissus sains proches de la prostate reçoivent, toutefois, des doses potentiellement délétères de rayonnement.

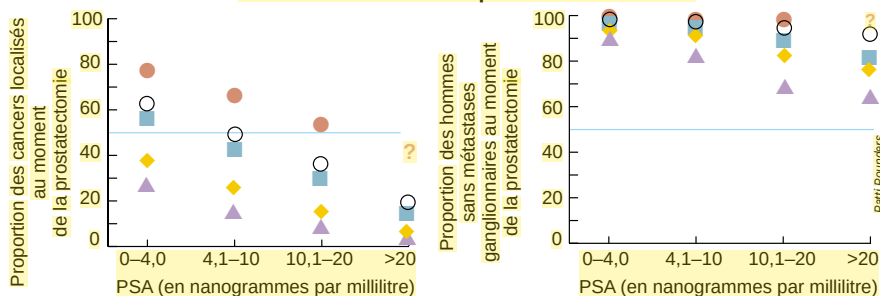
Le suivi de malades pendant cinq ans a montré que cette technique donne d'aussi bons résultats que la prostatectomie quand les tumeurs sont petites et localisées. En revanche, quand la tumeur est volumineuse, les

Prévoir le stade réel d'une tumeur

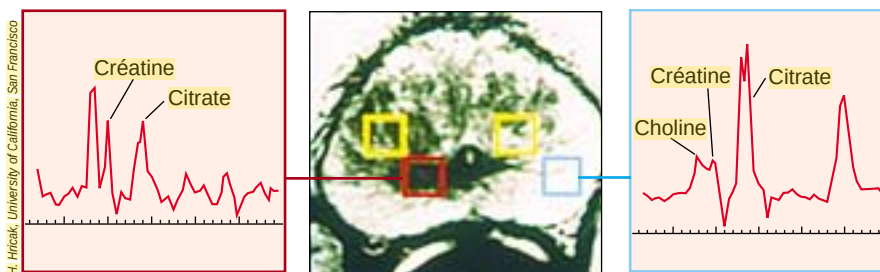
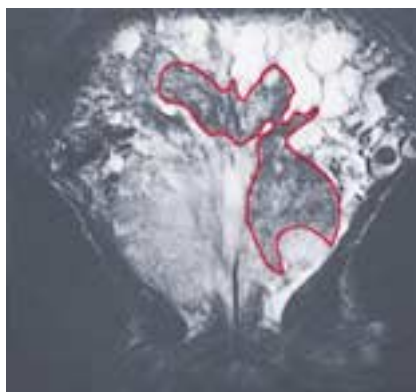
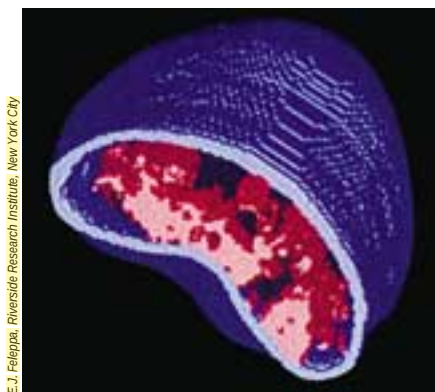
Tumeurs évaluées cliniquement au stade T1c



Tumeurs évaluées cliniquement au stade T2c



5. L'ÉVALUATION DU STADE d'une tumeur nécessite un examen clinique et différents tests. On a estimé la validité d'une telle évaluation en comparant les pronostics posés avant et après l'intervention chirurgicale. Ces graphiques présentent diverses données et classent les malades selon leur score de Gleason (les formes colorées), un indicateur de l'agressivité de la tumeur ; ils montrent que, pour un homme dont l'examen clinique indique une tumeur confinée à la prostate, la probabilité d'avoir réellement ce type de tumeur (à gauche) qui n'a pas encore métastasé vers les ganglions lymphatiques pelviens (à droite) diminue généralement à mesure que le stade clinique, le dosage du PSA et le score de Gleason augmentent.



6. LES NOUVELLES MÉTHODES D'IMAGERIE montrent mieux l'étendue totale des tumeurs avant le début des traitements. Une technique utilisant au mieux toutes les informations contenues dans l'écho des ultrasons fournit une image tridimensionnelle (*en haut à gauche*), où l'on distingue les tissus normaux et la tumeur (*en rouge*). En introduisant dans le rectum du malade un petit émetteur d'ondes électromagnétiques et en utilisant l'imagerie par résonance magnétique classique, on délimite une tumeur (*en haut à droite, le contour rouge a été ajouté*). La spectroscopie par résonance magnétique fournit également des informations intéressantes (*les schémas du bas*) : en évaluant les différences d'activité métabolique sur l'image de la prostate, on distingue le tissu cancéreux (*graphe dans le cadre rouge*) du tissu normal (*graphe dans le cadre bleu*).

doses de rayons X sont trop faibles pour éliminer toutes les cellules cancéreuses, et des doses supérieures endommageraient trop les tissus environnants.

Une technique récente, la radiothérapie conformationnelle, délivre des doses très élevées dans les tumeurs localisées sans endommager les tissus avoisinants : par cette méthode, les radiothérapeutes enregistrent des images scannographiques de la prostate, et un ordinateur transforme ces données en images tridimensionnelles de l'organe tel qu'il sera «vu» par l'accélérateur rotatif. L'ordinateur dirige le faisceau d'irradiation pour que celui-ci soit toujours limité aux dimensions de la prostate de la personne traitée, ce qui réduit l'irradiation des tissus environnants (*voir l'encadré de la page 58*).

Cette méthode semble limiter les effets secondaires, mais elle est plus onéreuse que la radiothérapie classique : on ne l'utilisera à grande échelle que si l'on montre qu'elle est plus efficace.

De nombreux malades sont traités par une autre forme de radiothérapie,

la curiethérapie. Un chirurgien place des implants radioactifs de la taille d'un grain de riz directement dans la prostate, où ils émettent leur rayonnement. Cette technique séduit souvent les patients, car l'implantation est assez simple et ne nécessite qu'une hospitalisation d'un jour ou deux ; les cicatrices sont petites. Quand une tumeur a déjà envahi les tissus environnants, certaines équipes couplent la curiethérapie à une radiothérapie.

Prometteuse à ses débuts, il y a plusieurs dizaines d'années, la curiethérapie n'a pas donné les résultats escomptés, parce que les implants, mis en place sans l'aide d'aucune technique d'imagerie, n'étaient pas toujours bien placés. Aujourd'hui, la curiethérapie est pratiquée avec l'aide d'un repérage, et l'intervention est suivie par échographie, de sorte que les grains sont bien répartis dans l'ensemble de la prostate. Ainsi mieux utilisée, la technique semble aussi efficace que la radiothérapie externe ou que la chirurgie pour les tumeurs localisées (aux stades T1 ou T2) et peu agressives (dont le score de Gleason est inférieur ou égal à 6).

Une autre technique, la cryochirurgie, consiste à détruire la prostate par le froid, à l'aide de sondes contenant de l'azote liquide ou de l'argon. Toutefois, la cryochirurgie a des inconvénients (elle cause souvent une incontinence), et l'on ignore si elle élimine efficacement les tumeurs. Nous ne recommandons pas cette technique comme traitement de première intention, mais en cas d'échec de la radiothérapie.

L'intérêt de l'hormonothérapie

En revanche, l'association de l'hormonothérapie et d'un autre traitement curatif (la chirurgie ou la radiothérapie) semble donner des résultats intéressants. D'après quelques études préliminaires, une association de traitements donne souvent de meilleurs résultats qu'un traitement unique. Lorsque l'hormonothérapie est prescrite avant la radiothérapie ou avant la chirurgie, on la nomme hormonothérapie néoadjuvante ; quand elle accompagne ou qu'elle suit ces traitements, on la nomme hormonothérapie adjuvante.

Pourquoi combine-t-on des traitements ? L'hormonothérapie néoadjuvante réduit la taille des tumeurs, ce qui facilite leur contrôle par radiothérapie ou par chirurgie. Dans le cas de la curiethérapie, par exemple, l'introduction de grains radioactifs dans une glande encombrée par une tumeur volumineuse est difficile ; quand on réussit à réduire préalablement la tumeur avant le dépôt des implants, l'opération est plus facile, et l'on augmente les chances de succès, tout en réduisant les effets secondaires. La thérapie adjuvante, quant à elle, vise à éliminer les cellules qui n'ont pas été détruites par le premier traitement et les cellules qui ont migré et qui risquent de donner des métastases. De surcroît, des études animales ont montré que l'hormonothérapie prescrite avant une radiothérapie, ou en même temps, augmente la sensibilité des tumeurs prostatiques à la radiothérapie.

Au cours d'une hormonothérapie, on associe généralement deux types de médicaments : des «agonistes de la GnRH» et des «antiandrogènes». La GnRH est une hormone libérée par l'hypothalamus qui commande la sécrétion testiculaire de testostérone ;