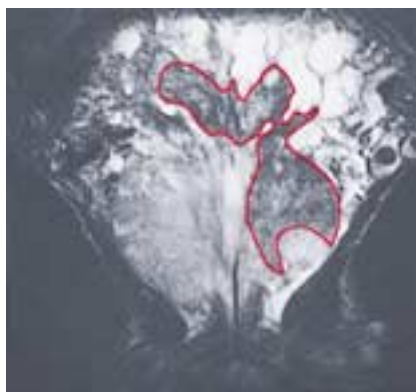
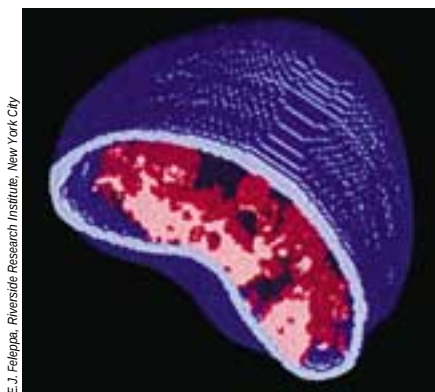


**6. LES NOUVELLES MÉTHODES D'IMAGERIE** montrent mieux l'étendue totale des tumeurs avant le début des traitements. Une technique utilisant au mieux toutes les informations contenues dans l'écho des ultrasons fournit une image tridimensionnelle (*en haut à gauche*), où l'on distingue les tissus normaux 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 ;

or la testostérone, la principale hormone masculine, favorise la croissance des tumeurs de la prostate. Au début du traitement, les agonistes de la GnRH, qui agissent comme elle, augmentent la sécrétion de testostérone, mais, après quelques semaines, ils en inhibent la synthèse, entraînant une régression tumorale. Les anti-androgènes, quant à eux, empêchent la testostérone de stimuler la prolifération des cellules prostatiques cancéreuses. L'ablation chirurgicale des testicules est un moyen de bloquer définitivement la production de testostérone.

Par association d'une hormonothérapie et d'une radiothérapie, d'excellents résultats ont été obtenus : lors d'une étude coordonnée par Michel Bolla, au Centre hospitalo-universitaire de Grenoble, réalisée sur 415 patients, on a observé une amélioration de la survie des malades traités par une radiothérapie et une hormonothérapie adjuvante (prescrite pendant trois ans) par rapport à ceux qui ont été traités par radiothérapie seulement. On estime que 79 pour cent du premier groupe, contre seulement 62 pour cent du second, sont encore en vie cinq ans après le traitement. Au cours de cette étude, aucun homme n'a été traité par une hormonothérapie seule, de sorte que l'on ne peut comparer l'efficacité du traitement combiné et celle de l'hormonothérapie seule.

Des évaluations à long terme des hormonothérapies néoadjuvantes sont en cours, mais des résultats préliminaires indiquent qu'elles sont également intéressantes. Nous avons étudié si ce traitement parvenait à ramener au stade intracapsulaire des tumeurs extracapsulaires (faisant passer le patient du stade T3 au stade T2). Nous avons montré que trois mois de traitement, avant l'intervention chirurgicale, augmentent l'incidence des tumeurs intracapsulaires et diminuent la fréquence d'atteinte des «marges». Il reste à déterminer si l'amélioration du contrôle local de la tumeur entraînera une diminution du nombre des récidives ou de celui des métastases.

D'autres études associant l'hormonothérapie néoadjuvante et la chirurgie n'ont pas révélé d'amélioration de la survie, mais les malades n'ont été suivis que sur une courte période. Des essais sur des périodes plus longues sont en cours. On doit

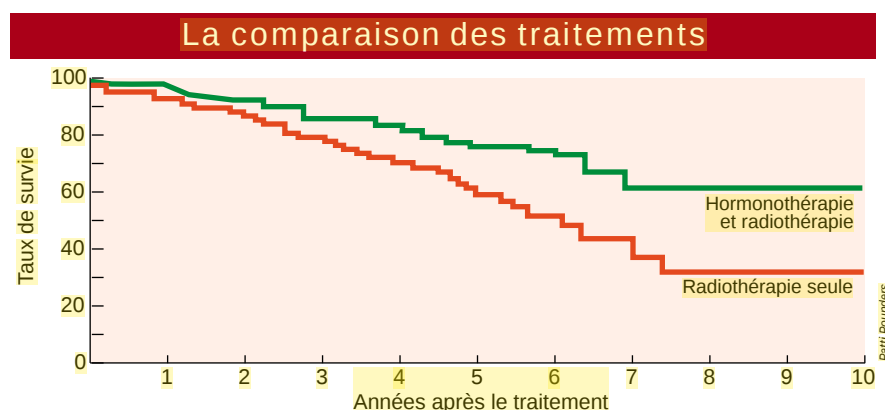
continuer à comparer l'efficacité de la chirurgie et de la radiothérapie seules ou associées à divers traitements, et déterminer les doses et les durées optimales des traitements adjuvants et néoadjuvants.

L'hormonothérapie pourrait trouver d'autres indications, notamment si l'on décide de commencer le traitement encore plus tôt. Ainsi, nous avons vu précédemment que la dysplasie intraépithéliale grave précède parfois le cancer. Une hormonothérapie néoadjuvante prescrite à des hommes ayant une telle dysplasie, avant l'intervention chirurgicale, fait régresser, voire élimine l'anomalie chez beaucoup d'entre eux. Ainsi, un traitement hormonal éviterait peut-être, dans certains cas, l'évolution vers un cancer de la prostate. Néanmoins, on ignore encore si une réduction

des dysplasies se traduit réellement par une diminution des cancers.

Chez les hommes qui ont déjà un cancer métastatique, les traitements hormonaux prolongent généralement l'espérance de vie, mais les tumeurs finissent par échapper au traitement. Des biologistes cherchent les bases moléculaires de cette résistance, espérant trouver des médicaments qui la contourneraient.

Un des principaux inconvénients du traitement hormonal des cancers métastatiques de la prostate pourrait bien être vaincu. Nous avons indiqué que les agonistes de la GnRH commencent par stimuler la production de testostérone avant de l'interrompre. Au cours de cette phase précoce, le médicament stimule la croissance de la tumeur et renforce les symptômes. Pour éviter ces inconvénients, nous testons, avec nos collègues des



**7. L'ASSOCIATION d'une hormonothérapie et d'une radiothérapie est plus efficace qu'une radiothérapie seule.** L'étude dont les résultats sont représentés ici a porté sur 415 hommes traités pour des cancers de la prostate localisés, mais à un stade avancé (T3 ou T4). L'hormonothérapie élimine les cellules cancéreuses résiduelles qui ont échappé à la radiothérapie ou qui ont migré vers des tissus éloignés. Ce traitement inhibe la production ou l'action de la testostérone, une hormone qui favorise la croissance tumorale.

| Les risques des traitements locaux                |                                                 |                                                  |                                                             |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                   | Proportion des hommes qui meurent du traitement | Proportion des hommes qui deviennent impuissants | Proportion des hommes qui souffrent d'incontinence urinaire |
| Radiothérapie                                     | < 0,1                                           | 30-70                                            | 1-2                                                         |
| Curithérapie (Implantation de grains radioactifs) | < 0,1                                           | 30-50                                            | 2                                                           |
| Prostatectomie                                    | 0,6                                             | 30-70                                            | 2-15                                                        |
| Cryochirurgie                                     | 0,1                                             | 30-50                                            | 35                                                          |

**8. LA SURVENUE D'EFFETS SECONDAIRES** a été évaluée chez des hommes qui ont subi une intervention chirurgicale ou une radiothérapie visant à éliminer une tumeur confinée à la prostate. Généralement, les malades qui ont le moins de complications sont les plus jeunes, ceux qui ont des tumeurs peu évoluées et ceux qui sont traités dans des établissements très compétents. L'hormonothérapie, administrée comme adjuvant après une intervention chirurgicale ou une radiothérapie à des personnes atteintes d'un cancer localisé, a aussi des effets secondaires, qui disparaissent souvent à l'arrêt du traitement.

Laboratoires *Praecis Pharmaceuticals*, à Cambridge, une substance qui bloque directement l'activité de la GnRH. La dernière phase des essais cliniques de cet antagoniste, nommé Abarelix, est en cours.

## Les promesses du régime

Alors que l'on améliore le dépistage et les traitements du cancer de la prostate, d'autres approches thérapeutiques, totalement nouvelles, sont envisagées. Elles visent à empêcher les cellules cancéreuses qui auraient échappé au traitement initial de produire des métastases ; on espère ainsi réduire considérablement la mortalité par cancer de la prostate.

La prévention du cancer de la prostate par le régime alimentaire est en cours d'évaluation. Par un régime adapté, pauvre en graisses, on pourrait peut-être empêcher le développement de tumeurs primaires symptomatiques.

Les épidémiologistes qui étudient le rapport entre le nombre de cas de cancers de la prostate, dans diverses populations, et les habitudes alimentaires ont montré que les régimes riches en graisses et, surtout, riches en viande rouge favorisent la croissance des

tumeurs prostatiques. On connaît déjà l'effet promoteur d'une forte consommation de graisses dans les cancers du sein et du colon, mais les effets semblent encore plus marqués dans le cancer de la prostate.

Quand on compare, par pays, le taux de mortalité par cancer de la prostate et la consommation moyenne de graisses par personne, on observe que les pays d'Europe de l'Ouest et les États-Unis, qui consomment le plus de graisses, ont aussi les taux de mortalité par cancer de la prostate les plus élevés. Inversement, les hommes qui consomment le moins de graisses ont des taux de mortalité par cancer de la prostate bien inférieurs.

Diverses expériences animales confirment le lien entre l'absorption des graisses et le cancer de la prostate. Nous avons greffé des tumeurs humaines sur des souris, puis nous avons séparé les animaux en groupes qui avaient des apports alimentaires en lipides différents. Les tumeurs se sont développées plus rapidement dans les groupes qui avaient les régimes les plus riches en graisses.

Au contraire, une protéine du soja, consommée en abondance au Japon, semble réduire les risques de cancer de la prostate. Le soja diminue la

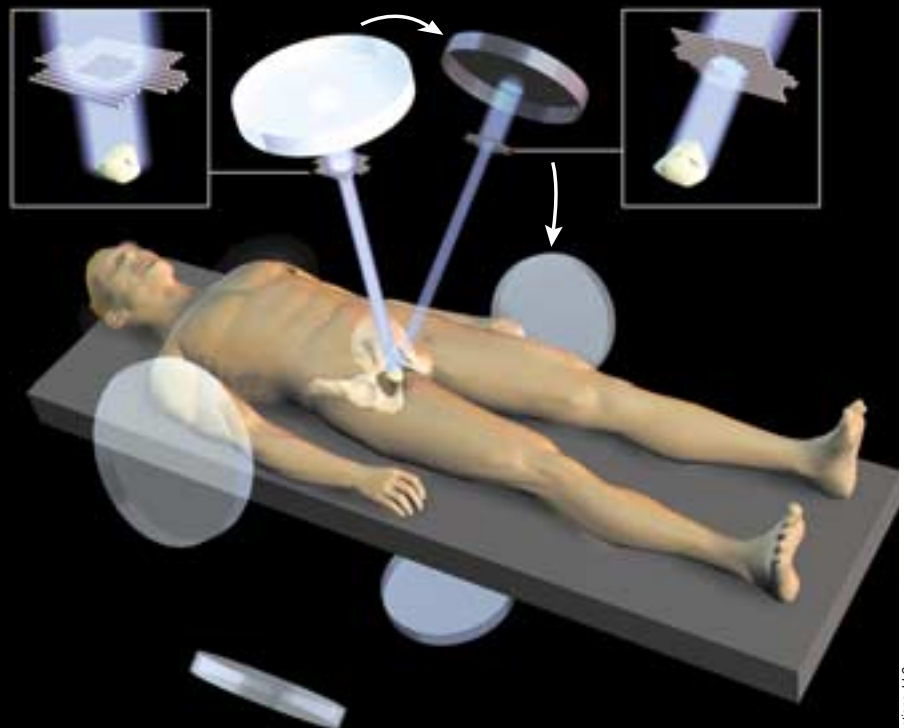
concentration sanguine en testostérone et inhibe aussi une enzyme qui transforme la testostérone en sa forme active dans les cellules prostatiques. Certains constituants de la tomate, la vitamine E et le sélénium, semblent aussi inhiber la croissance tumorale. Plusieurs équipes recherchent des substances contenues dans les aliments qui inhibent la croissance des cancers de la prostate ou qui, au contraire, les favorisent. Pour évaluer l'intérêt des régimes alimentaires dans la prévention du cancer de la prostate ou de sa récurrence, de longues études cliniques devront être entreprises.

Des études animales ont montré qu'un régime alimentaire peut augmenter ou diminuer le développement d'un cancer microscopique en une tumeur maligne, mais qu'il n'agit pas sur les mécanismes à l'origine de la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse. Cela expliquerait pourquoi le nombre des cancers microscopiques quiescents (trouvés lors de l'autopsie des hommes dont le décès n'est pas dû à un cancer de la prostate) est quasi constant dans le monde. Au contraire, les cancers de la prostate qui s'expriment cliniquement présentent une variation géographique notable.

## Un progrès en radiothérapie

La radiothérapie conformationnelle permet aux radiothérapeutes d'augmenter les doses de rayonnement délivrées à la prostate sans endommager davantage les tissus environnants. Comme pour la radiothérapie classique, un accélérateur linéaire de particules tourne autour du patient, bombardant la prostate de rayons X ou gamma.

Dans la radiothérapie tridimensionnelle, des images numériques de la prostate du patient sont enregistrées avant le début du traitement et restituées sous forme d'images virtuelles tridimensionnelles de la prostate, telle que l'accélérateur la « voit » sous les différentes incidences possibles. L'accélérateur façonne alors le faisceau pour que, dans chaque position, sa section soit adaptée à la taille de l'organe (les deux cartouches), de sorte que la quantité de rayonnement qui atteint la vessie, le rectum ou d'autres organes proches est réduite.



Visible Productions, LLC