

Le suivi post-thérapeutique

Objectifs pédagogiques

- Expliquer à grands traits l'évolution habituelle des cancers
- Expliquer quel est le but du suivi post-thérapeutique pour le malade
- Expliquer quel est le but du suivi post-thérapeutique pour la connaissance du cancer
- Comprendre la psychologie du malade lors du suivi post-thérapeutique
- Expliquer les différents types de rechute et leur signification pour le rattrapage
- Expliquer le rôle potentiel éventuel des marqueurs biologiques
- Connaître et pouvoir expliquer quelques protocoles de surveillance
- Expliquer quels sont les acteurs de la surveillance
- Connaître les modalités d'expression des résultats
- Savoir ce qu'est une survie actuarielle, une médiane de survie, une réponse clinique
- Connaître la méthodologie des études thérapeutiques
- Connaître les conditions éthiques des études thérapeutiques
- Connaître les pièges des publications des résultats
- Connaître la différence entre résultats d'essais thérapeutiques et résultats observés dans une population générale
- Avoir une idée approximative des principaux résultats dans notre pays et en comparaison avec l'Union Européenne

La surveillance post-thérapeutique des cancers constitue un des facteurs de progrès essentiels de la cancérologie et de la médecine, en général. C'est parce qu'on étudie les résultats obtenus que l'on peut progresser, modifier les thérapeutiques, proposer de nouveaux traitements.

Evolution des cancers

Nous ne guérissons malheureusement pas un certain nombre de malades atteints de cancer.

Guérison

Dans beaucoup de cas, après le traitement initial, le malade est en rémission complète apparente : aucune trace de cancer n'est visible et le malade est apparemment guéri.

Un tel **aspect de 'guérison'** s'observe après de nombreux cancers :

- cancer du sein (après la chirurgie, la radiothérapie et l'hormonothérapie ou la chimiothérapie),
- cancers ORL (après l'exérèse chirurgicale et la radiothérapie complémentaire),
- cancer de l'œsophage, (après un traitement chirurgical ou une radiothérapie)
- cancer du rectum, (après l'exérèse chirurgicale)
- cancer de la prostate, etc..

Ce temps libre, sans aucune symptomatologie, est de durée variable.

Suivant le type de cancer, pour la proportion de malades qui sont vraiment guéris (les fameux x% à 5 ans ou plus), ce temps va être très long voire durer jusqu'à la fin de la vie.

Rechute

Pour les autres, apparemment guéris, ce temps va se terminer par la **mise en évidence d'une rechute**

- soit à partir d'examens biologiques plus ou moins spécifiques,
- soit par l'examen systématique de surveillance (cf. plus loin),
- soit par un examen complémentaire de dépistage,
- soit en raison de troubles fonctionnels plus ou moins importants : reprise de la symptomatologie initiale, douleurs osseuses, etc.

Cette récurrence fait passer (pour la quasi totalité des cancers) d'une phase de traitement à visée curative (on veut guérir le patient et on utilisera tous les moyens pour obtenir cette guérison) à une phase de **traitement à visée palliative** (on sait qu'on ne va pas pouvoir guérir le patient).

Les objectifs du traitement dans cette période vont être

- de prolonger la durée de vie du patient,
- de soulager le malade de toute symptomatologie,
- d'améliorer la qualité de vie du patient, le plus longtemps possible.

Mais, le choix du traitement n'est pas facile :

- on ne connaît pas la durée de vie du patient en face de nous, même si nous avons maintenant une connaissance raisonnablement précise de la durée moyenne de vie après rechute,
- il existe des cas où l'évolution est très rapide,
- il existe des cas où l'évolution est lente et prolongée, avec une bonne qualité de vie,
- certaines réponses thérapeutiques sont inhabituelles par leur bonne qualité voire leur durée inattendue,
- certaines complications entraînent une altération majeure de la qualité de la vie, mais pas forcément de la quantité de vie (exemple : une paraplégie est une infirmité importante, mais qui ne préjuge pas d'une mort rapide).

On se trouvera devant un **double écueil** (et il faudra passer au milieu dans un chenal plus ou moins étroit) :

- celui de sous-traiter le patient et ne pas lui offrir toutes ses chances,
- celui de sur-traiter le patient et lui imposer des complications iatrogènes peu utiles compte tenu du pronostic.

Les buts du suivi

En cancérologie, la surveillance thérapeutique a plusieurs buts :

Dans la phase immédiate de traitement :

- De connaître l'efficacité immédiate des traitements,
- De mieux ajuster l'application pluridisciplinaire de chacune des techniques,
- De dépister rapidement les principales complications observées avec le traitement, et d'y apporter si possible des remèdes efficaces
- De prévenir les séquelles tardives par des mesures adaptées et précoces,

Après le traitement immédiat

- De connaître l'efficacité à long terme de la séquence thérapeutique utilisée,
- De dépister les complications chroniques observées, afin, si possible, d'en diminuer la gravité pour le malade, mais aussi d'affirmer la pertinence de la poursuite de l'utilisation du schéma thérapeutique en cause,
- De diagnostiquer le plus rapidement possible les rechutes, dans la mesure où on pourra appliquer un nouveau traitement efficace,

De façon plus générale :

Pour connaître les résultats thérapeutiques des différents traitements,

- Soit dans le cadre des traitements standards (amélioration des techniques, meilleures connaissances des médecins),
- Soit dans le cadre des essais thérapeutiques.

On remarquera d'emblée qu'il existe deux aspects dans la surveillance des cancers :

- Un **aspect individuel** pour le traitement du malade envers lequel chaque thérapeute a pris une responsabilité. C'est l'aspect prévention des complications, dépistage rapide d'une rechute. Cet aspect est en général bien compris de tous les médecins, car il correspond parfaitement à l'enseignement traditionnel de notre métier.
- Un **aspect 'collectif'** pour l'amélioration des techniques et les progrès de la connaissance, aspect souvent méconnu, notamment dans l'exercice libéral individuel, mais qui, compte tenu de la toxicité majeure de la plupart des traitements anticancéreux et des sommes de plus en plus importantes investies dans la santé, deviendra de plus en plus un aspect obligatoire pour justifier et valider les nouvelles orientations thérapeutiques.

Aspects psychologiques du suivi

La surveillance post-thérapeutique fait naître des sentiments très contradictoires pour le malade.

A la fin du traitement

La fin du traitement marque pour les malades un moment souvent difficile à vivre, surtout si les étapes du traitement ont été longues (radiothérapie, chimiothérapie, séquences alternées). Le malade n'est plus surveillé comme pendant tout le traitement ; il ne trouve plus les interlocuteurs attentionnés qui le conseillaient pendant la phase active du traitement. Il se sent abandonné et demande fréquemment une surveillance rapprochée, ne serait ce que pour le rassurer sur le plan psychologique.

Le plus souvent, cette frustration initiale disparaît très rapidement. La récupération d'un bon état physique permet un retour à une vie quasi normale, ce d'autant que la famille a su accompagner le patient dans un esprit positif, en évitant deux écueils fréquents

- faire le deuil de son malade trop précocement, en le séparant du monde 'des vivants' (le malade ne retrouve plus sa place dans sa communauté usuelle une fois la rémission obtenue)
- lui prodiguer une surprotection qui infantilise le malade et le rend inapte à reprendre son rôle normal dans la société.

A distance du traitement

Lorsque la vie normale – ou semi-normale – a repris son cours, chacune des visites de surveillance va être vécue comme une période d'angoisse. L'ancien malade ressent à la fois le besoin et la crainte de savoir. La répétition des examens diagnostiques (radiographies, scanners, prélèvements sanguins) font retour à une période passée de tension et d'angoisse. La consultation, au cours de laquelle les résultats sont annoncés, est ainsi vécue comme un drame dont le patient ressort soit libéré soit de nouveau enchaîné.

Motivations de la surveillance

On remarquera aussi la nuance mise dans la notion de détection des rechutes : on a parlé de rechutes ayant une chance d'être améliorées par un nouveau traitement. Une rechute, qui ne peut aboutir à aucune thérapeutique curative ou palliative de bonne qualité, n'a aucune raison d'être détectée tôt.

Plus la rechute est détectée tôt, sans aucun signe fonctionnel, plus vite le patient est inquiet de son avenir. Le cas le plus difficile à gérer est celui des **augmentations de marqueurs** sans aucune symptomatologie. Peu d'études permettent de juger si un traitement précoce (uniquement basé sur les marqueurs) est meilleur qu'un traitement débuté lors de signes fonctionnels.

Sauf s'il s'agit d'un désir authentique du malade de connaître à tout moment la vérité (cf. aspects psychologiques), pour la plupart des malades ainsi confrontés à une rechute asymptomatique, on sait que la qualité de vie (au moins psychologique) après l'annonce de la rechute sera moins bonne qu'en cas d'ignorance de cette rechute.

Lors des essais thérapeutiques, il convient d'établir un jugement balancé entre l'intérêt scientifique de connaître avec le plus d'exactitude possible la durée de la rémission obtenue et l'intérêt physique et psychologique du malade.

Qu'est-ce qu'une rechute

La réponse à cette question n'est pas aussi simple qu'il y paraît au premier regard. La maladie cancéreuse met des années à se dévoiler (cf. chapitre sur l'histoire naturelle). Bien que l'évolution spontanée des rechutes (et notamment des métastases) soit parfois plus rapide, la récurrence cancéreuse passe par plusieurs stades :

- **Un stade microscopique**, où rien ne peut s'observer sinon si on fait des examens microscopiques systématiques (exemple : le frottis du fond vaginal pratiqué systématiquement, les biopsies multiples du péritoine pratiquées lors d'une seconde laparotomie –second 'look'- pratiquées de façon systématique). A priori, aucun examen simple ne permet de détecter une telle rechute.
- **Un stade préclinique**, où un examen de dépistage permet de définir des anomalies (exemple : les marqueurs tumoraux dans un grand nombre de cancers, la cytologie urinaire dans le suivi des cancers de vessie).
- **Un stade clinique macroscopique mais asymptomatique**, où l'examen clinique ou paraclinique systématique (l'examen au miroir, les touchers pelviens, l'endoscopie systématique, la radiographie pulmonaire) permet de faire le diagnostic de récurrence.
- **Jusqu'à cette étape – et y compris cette étape – le patient ne se plaint habituellement d'aucun symptôme.**
- **Un stade clinique symptomatique**, qui correspond souvent à des consultations en dehors des consultations habituelles de surveillance.

Bien entendu, la rechute a commencé dès le stade microscopique. Cependant, cliniquement, la signification est très variable. Jusqu'à l'apparition des symptômes, le malade se sent guéri. Il convient de ne le soustraire à cette fausse certitude qu'à bon escient, et notamment pour

lui proposer un traitement efficace, et dont l'efficacité est plus marquée si le traitement est commencé tôt (sinon on peut attendre les signes cliniques pour l'instituer).

Pour beaucoup de cancers, il n'existe pas de traitements de seconde intention à visée curative. On verra plus loin que les traitements apportent un certain nombre de réponses :

- pour les malades répondeurs, cela se traduit généralement par une prolongation de la survie avec assez souvent une amélioration de la qualité de la vie, mais aucune guérison sauf quelques très rares cancers,
- pour les non-répondeurs, cela se traduit par un traitement inutile avec son lot habituel de complications, une diminution de la qualité de vie voire une réduction de la durée de vie (accident thérapeutique).

Pour certains traitements (exemple, l'hormonothérapie), il n'est pas sûr que la précocité du traitement soit importante : l'absence d'études randomisées sur le sujet permet à chacun d'affirmer fort une opinion qui n'a pas plus de justification scientifique que l'opinion opposée.

En général, pour tout ce qui concerne le suivi, l'absence pour de nombreux cancers de recherche clinique authentique aboutit à des recommandations par consensus d'experts, c'est-à-dire par impression partagée.

Surveillance simple

La surveillance clinique

L'examen clinique est le moyen le plus simple de surveiller son patient. Sauf pour les cancers profonds, il permet déjà de bien connaître l'évolution de la maladie.

L'interrogatoire, centré souvent sur la détection des complications, permet de soupçonner bon nombre de récurrences :

- Céphalées d'hypertension intracrânienne,
- Vomissements, dysphagie récidivante, troubles du transit,
- Troubles mictionnels, etc.

L'examen clinique garde beaucoup de valeur :

- Palpation des aires ganglionnaires, et notamment des aires sus-claviculaires, du cou,
- Percussion et auscultation pulmonaires à la recherche d'un épanchement,
- Palpation de l'abdomen,
- Examen ORL,
- Examens pelviens

L'examen clinique, par le caractère méthodique et tranquille du médecin, rassure le patient qui lui signale souvent des symptômes dont il n'aurait pas parlé spontanément, en face à face. Il permet au praticien de poser des questions plus personnelles (sexualité, troubles urinaires, etc.) comme des éléments naturels d'un examen bien conduit.

La surveillance par examens paracliniques

La surveillance radiologique comprend des examens systématiques qui diffèrent selon les localisations :

- Radiographie pulmonaire,
- Scanner abdomino-pelvien, scanner thoracique
- Mammographie du sein traité et du sein controlatéral.

Ce dépistage radiologique des récurrences présente de **l'intérêt si une thérapeutique même palliative est à envisager** (exemple : radiothérapie à visée antalgique ou décompressive)

ou dans le cas d'un suivi thérapeutique précis pour juger de l'efficacité d'une thérapeutique (exemple : les essais phase II, cf. plus loin).

Dans le même registre des surveillances paracliniques systématiques, on peut aussi citer :

- Les endoscopies de surveillance,
- Les scintigraphies de dépistage (métastases osseuses notamment, qui sont positives de 3 à 6 mois avant l'apparition de signes radiologiques) ou de surveillance (thyroïde)

Un certain nombre de travaux ont montré l'efficacité de ces examens pour dépister les récurrences. Mais, là encore, peu d'études ont montré l'intérêt de ce dépistage précoce et donc in fine l'intérêt d'une surveillance rapprochée pour la survie des malades.

Surveillance biologique

On veut parler ici essentiellement de la surveillance des marqueurs biologiques.

On a déjà évoqué plus haut (cf. chapitre sur les marqueurs biologiques) l'intérêt des marqueurs pour suivre la thérapeutique.

Marqueurs peu utiles pour la surveillance

Il est clair que les marqueurs permettent aussi un dépistage plus rapide des récurrences :

- Elévation des **Ca 15-3**, 3 à 12 mois avant l'apparition de métastases parenchymateuses ou osseuses d'un cancer du sein,
- Elévation des **Ca 125**, 3 à 6 mois avant l'apparition d'une ascite ou de masses abdominales dans les cancers de l'ovaire,
- Elévation du taux de **PSA** avant l'apparition de métastases osseuses.

Cependant, on peut s'interroger sur l'utilité d'un tel dosage et d'un tel dépistage précoce.

Certains auteurs le préconisent pour éviter le risque de survenue de complications graves (compression médullaire) par un traitement commencé dès l'élévation des marqueurs. Cet argument ne tient pas compte du nombre d'événements qui se dérouleront entre deux dosages de surveillance (récurrences d'intervalle, cf. plus bas), et qui ne peuvent être prévenus par la multiplication des dosages. En outre, certaines récurrences surviennent sans augmentation significative des marqueurs.

Il n'a pas été démontré que le traitement précoce des récurrences des cancers du sein modifiait en quoi que ce soit l'évolution réelle de la maladie.

Les chimiothérapies dites de 'seconde ligne' dans les cancers de l'ovaire n'ont qu'un intérêt limité : taux de réponses assez faible, durée de la réponse brève (6 mois à un an) . Seules quelques malades, récidivant très à distance du traitement initial et sous forme limitée, bénéficient d'un traitement local ou général entraînant une prolongation majeure de leur survie.

Il en est de même quant au rôle de la précocité de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate métastatique. Certains auteurs l'ont préconisé très tôt (même en prévention pour une étude récente), mais cela revient à proposer les inconvénients d'une castration à des malades qui n'ont encore aucune symptomatologie. D'autres auteurs préfèrent attendre l'apparition de signes cliniques.

En fait, il s'agit la plupart du temps d'un faux problème : les malades, très informés de leur maladie, réclament ces dosages et trouvent un médecin, qui ne se préoccupera pas trop des suites thérapeutiques envisagées, pour les prescrire.

Cancers de la thyroïde

La thyroglobuline, protéine qui permet la synthèse de la thyroxine dans les follicules thyroïdiens et son stockage dans la thyroïde, constitue un marqueur très intéressant. Après thyroïdectomie, son taux sérique doit devenir nul, sauf s'il persiste du tissu thyroïdien normal

ou cancéreux (ganglions, métastases à distance). La prescription de thyroxine, nécessaire pour éviter l'hypothyroïdie, diminue le taux de thyroglobuline circulante.

L'arrêt de la prescription de thyroxine, combiné au dosage de la thyroglobuline et à la scintigraphie à l'Iode, permet de détecter des récidives que l'on peut traiter par curiethérapie métabolique grâce à une dose importante d'Iode 131 (150 à 300 mCi). Pour certains auteurs, le dosage de la thyroglobuline est plus sensible que la scintigraphie pour détecter une récidive.

Le choriocarcinome

De même, le dosage des β HCG, au décours d'une môle hydatiforme, permet de détecter la survenue soit d'une récidive locale soit d'une évolution vers un choriocarcinome. Il s'agit d'un dosage très sensible, dont la surveillance régulière après retour à la normale, pendant les 6 premiers mois, permet de confirmer la persistance de la rémission clinique.

En général, on conseille un dosage hebdomadaire, jusqu'à ce que trois dosages soient revenus strictement à la normale, puis un dosage mensuel. (Ne pas oublier cependant que cette hormone peut augmenter pour une cause physiologique plus fréquente : la grossesse, d'où la prescription constante d'une contraception. Une élévation confirmée du taux de β HCG doit faire entreprendre une chimiothérapie.

Les tumeurs testiculaires

Dans les tumeurs localisées du testicule, la surveillance très régulière des marqueurs (β -HCG, α -FP) constitue, avec la pratique d'exams scannographiques pulmonaires et abdominopelviques réguliers, la meilleure façon de détecter la survenue d'une évolution nécessitant une chimiothérapie curatrice.

Autrefois, (il y a déjà 10 ans !), dans ces tumeurs apparemment limitées au testicule, on proposait un curage iliaque et lomboaortique systématique pour détecter les formes avec évolution ganglionnaire non visible en radiologie. Cependant, un tel curage ganglionnaire pouvait aboutir, même dans les meilleures mains, à des troubles de l'éjaculation (anéjaculation ou éjaculation rétrograde) par atteinte des plexus nerveux et donc à une stérilité quasi définitive.

Maintenant, il a été démontré que la possibilité de surveiller par les marqueurs une évolution péjorative et surtout la possibilité de 'rattraper' les évolutions par une chimiothérapie active permettait de transformer l'attitude thérapeutique.

Il en est de même pour les récidives plus tardives après chimiothérapie. Le dosage des marqueurs (β -HCG, α -FP), tous les mois puis tous les deux mois, au cours des deux premières années est indispensable. Il permet de dépister une récidive, de faire pratiquer des examens complémentaires radiographiques ou scannographiques et d'instituer un traitement de rattrapage, qui sera efficace, de façon prolongée dans plus de la moitié des cas.

Tumeurs recto-coliques

La surveillance des ACE (ou pour certaines équipes des Ca 19-9) après résection d'une tumeur recto-colique permet également de dépister une récidive pouvant avoir un intérêt thérapeutique majeur, surtout si la récidive est tardive.

Deux situations relativement fréquentes et intéressantes du point de vue thérapeutique peuvent se rencontrer :

- Récidive locale (ou au niveau du colon restant) : l'exploration endoscopique permet de faire le diagnostic et de proposer une nouvelle résection
- Récidive au niveau du foie sous forme d'une métastase unique, accessible à une résection.

D'autres situations cliniques peuvent également se rencontrer : métastase ganglionnaire unique, métastase pulmonaire, de survenue tardive, pouvant donner lieu à une exérèse chirurgicale et à une survie de bonne qualité et de longue durée.

La détection d'une récurrence précoce ou multiple a en pratique moins d'intérêt, la chimiothérapie (quoique le plus souvent peu agressive dans ses complications) n'ayant souvent qu'une efficacité modeste.

Protocoles de surveillance

Principes généraux

Au total, l'ensemble des examens à notre disposition pour la surveillance des malades cancéreux doit être ordonné dans une stratégie cohérente avec les possibilités thérapeutiques offertes par la découverte précoce de rechutes locales ou métastatiques.

Même si la détection des récurrences n'a pas d'influence sur la thérapeutique ultérieure, certains malades ont besoin, pour des raisons personnelles (situation professionnelle particulière de responsabilité, situation familiale, situation sociale, philosophie personnelle), d'être au courant le plus vite possible de l'évolution même mauvaise de leur cancer.

C'est la discussion personnelle entre le médecin et son malade qui permet au médecin d'adapter la surveillance au mieux des intérêts et des désirs de son malade. Il n'y a pas de situation standard à appliquer pour tout le monde.

En outre, il n'existe pas véritablement d'études scientifiques montrant l'efficacité de cette surveillance, ou permettant de proposer un rythme 'idéal' de surveillance. On va donc souvent avoir recours à des accords d'experts (cf. la rédaction des 'Standards, Options et Recommandations' de la Fédération des Centres) pour établir un calendrier de surveillance et éviter la multiplication d'examens inutiles, coûteux et souvent pénibles pour le malade.

Exemples de calendrier

Les exemples suivants ne sont pas à prendre comme des vérités absolues, puisqu'il n'y a pas d'études montrant l'utilité de tel ou tel protocole de surveillance.

Ils sont issus des Standards Options et Recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer, et clairement résultent d'accords d'experts : il n'existe pas d'études cliniques randomisées ayant permis de mettre en évidence un bénéfice clair de la surveillance rapprochée.

Cependant, certaines attitudes simples permettent, au cas par cas, d'améliorer la survie des patients grâce à une découverte plus précoce des récurrences.

Surveillance d'un cancer invasif du col traité

Le tableau ci-dessous explicite une sorte de consensus pour la surveillance des cancers du col de l'utérus, après le traitement actif (par chirurgie, radiothérapie ou la combinaison des deux).

Examens	Première année	Deuxième année	> 2 ans
Examen clinique	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans
Ex gynécologique	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans
Frottis fond vaginal	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans
Radiographie des Poumons	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans

Il n'y a pas d'argument particulier formel pour justifier une telle surveillance. Si le traitement a comporté de la radiothérapie, l'interprétation du frottis du fond vaginal doit être faite par un cytologiste ayant une grande expérience des réactions particulières entraînées par la radiothérapie.

La détection d'une récurrence centrale, sans atteinte latérale des paramètres, peut conduire à des interventions de rattrapage lourdes (pelvectomie) avec des séquelles majeures (poches de Bricker et/ou de colostomie), mais pouvant apporter une survie prolongée et de qualité. Lorsque la récurrence atteint les parois pelviennes, un geste chirurgical à visée curatrice n'est plus possible.

La détection de métastases pulmonaires ou d'autres métastases à distance a beaucoup moins d'intérêt : les chimiothérapies ont une efficacité modeste, ne produisant que de rares réponses sans signification sur la survie des malades.

Surveillance d'un cancer colique opéré

Le protocole de surveillance suivant (proposé dans le cadre des SOR) tient compte du risque de récurrence local (d'où la pratique des coloscopies), mais aussi de la pénibilité de certains de ces examens. Ainsi, à l'inverse de la coloscopie, la radiographie pulmonaire ou l'échographie hépatique sont pratiquées facilement.

On remarquera aussi que la surveillance implique différents acteurs : radiologue, gastro-entérologue, laboratoires et cliniciens non spécialisés.

Examen	1 ^{ère} Année	2 ^{ème} année	3 ^{ème} année	4 ^{ème} , 5 ^{ème} années
Examen clinique	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois
ACE	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois
Coloscopie	Une fois par an	Une fois par an	Une fois par an	Tous les 2 ans
Echo hépatique	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans
Radio pulmonaire	Une fois par an	Une fois par an	Une fois par an	Tous les ans

Surveillance d'un cancer du testicule localisé n'ayant subi aucune chimiothérapie

La surveillance doit être rapprochée au début de la découverte de la maladie, puisque s'il existait une rechute une chimiothérapie doit être entreprise rapidement. Les marqueurs jouent un rôle prédominant.

Comme il s'agit de dépister une petite lésion métastatique ganglionnaire ou parenchymateuse, on préfère dans ce cas utiliser un scanner thoracique qui donne une image plus fine qu'une radiographie pulmonaire.

Examens	1 ^{ère} année	2 ^{ème} année	3 ^{ème} – 5 ^{ème} année
Examen clinique	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans
α FP, β -HCG, LDH	Tous les 6 mois (6 mois) puis tous les 2 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois (3 ^{ème}), puis tous les ans
Scanner thoracique	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans
Scanner abdomino-pelvien	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans

Surveillance d'un cancer testiculaire avancé avec un bon pronostic après la fin de la chimiothérapie

La surveillance a pour but de confirmer que la rémission complète se poursuit. On sait qu'une rechute survient en général dans les 12 premiers mois.

Examens	1 ^{ère} année	2 ^{ème} année	3 ^{ème} – 5 ^{ème} année
Examen clinique	Tous les 2 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans
α FP, β -HCG, LDH	Tous les 2 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans
Radiographie pulmonaire	Tous les 2 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans
Scanner abdomino-pelvien	Tous les 4 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans

Comme la rechute signifiera l'utilisation d'une chimiothérapie très agressive, il paraît suffisant d'utiliser une radiographie pulmonaire pour faire le diagnostic de rechute (on ne doit pas démarrer une chimiothérapie intense sur un doute au scanner).

Surveillance d'un cancer testiculaire avancé de mauvais pronostic après la fin de la chimiothérapie

Il s'agit d'une forme qui peut récidiver très rapidement.

La surveillance, juste après la fin de la chimiothérapie, est donc très rapprochée et utilise les méthodes simples (radiographie pulmonaire). En effet, là aussi, une rechute nécessiterait l'utilisation de chimiothérapies très intensives (avec autogreffe de cellules souches) dont la toxicité est importante : il faut donc être sûr de la récurrence.

Examens	1 ^{ère} année	2 ^{ème} année	3 ^{ème} – 5 ^{ème} année
Examen clinique	Tous les mois, pendant 6 mois, puis tous les 2 mois	Tous les 3 mois	Tous les ans
α FP, β -HCG, LDH	Tous les mois, pendant 6 mois, puis tous les 2 mois	Tous les 3 mois	Tous les ans
Radiographie pulmonaire	Tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 2 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans
Scanner abdomino-pelvien	Tous les 2 mois pendant 6 mois, puis tous les 4 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans

Beaucoup d'autres exemples de schémas de surveillance pourraient être explicités.

Les rechutes d'intervalle

Le meilleur calendrier d'examens de surveillance ne permettra jamais d'éviter la survenue de rechutes dont les manifestations cliniques vont survenir entre deux consultations de surveillance : c'est ce qu'on appelle les 'rechutes d'intervalle'.

Les rechutes d'intervalle ne sont ni plus faciles ni plus difficiles à soigner que celles détectées par la surveillance systématique.

Souvent, le malade s'imagine qu'on peut détecter facilement une récurrence et que la consultation, avec ou sans les examens complémentaires, est une sorte d'assurance de non rechute. Ce n'est malheureusement pas le cas. Il convient donc d'être prudent mais encourageant dans ses conclusions.

Les acteurs de la surveillance

Qui doit effectuer la surveillance ?

Le médecin

La notion de réseau de soins et la formation permanente continue des médecins qui en découlera, permettra d'envisager de plus en plus une délégation dans la surveillance des malades traités : seuls les malades pour lesquels un acte technique est nécessaire devront être surveillés par un spécialiste. Les autres malades pourront être surveillés par leur médecin traitant, ayant suivi la formation nécessaire et connaissant le protocole utile (évitant ainsi les prescriptions abusives ou inutiles).

Les informations utiles

Ce qui est important dans la surveillance, et ce qui constitue la raison pour laquelle les grands centres de cancérologie convoquent systématiquement les malades qu'ils ont traités,

c'est la nécessité de colliger l'information, tant en ce qui concerne le résultat brut (survie, évolution, décès) qu'en ce qui concerne les complications du traitement.

L'élaboration de fiches de suivi, comportant les informations nécessaires, et en particulier, la liste des examens complémentaires avec leur calendrier de réalisation, permet aux médecins traitants d'assumer pleinement leur rôle de médecin personnel du malade, à condition qu'ils renvoient l'information, et que cette information soit de bonne qualité.

L'absence de transmission d'information doit faire reconvoquer le malade par l'institution ayant traité le malade.

Les essais thérapeutiques

Une seule exception à cette délégation habituelle pour la surveillance est constituée par la participation des malades aux études thérapeutiques. Généralement, les promoteurs de l'étude obligent les investigateurs à revoir eux-mêmes les malades, et à noter sur des feuilles spéciales les constatations faites lors de ces divers examens.

Expression des résultats

Guérison et survie

Le but du traitement est de guérir le plus grand nombre de malades.

Tout homme étant mortel, et le cancer survenant souvent à un âge avancé de la vie, on appellera guérison une espérance de vie identique entre un malade cancéreux et celle d'un sujet du même âge et du même sexe mais n'ayant pas eu le cancer.

La durée de survie constitue le critère majeur du traitement du cancer. On l'étudie grâce à la constitution de courbes de survie, estimant à partir de la découverte de la maladie (ou tout autre événement choisi comme origine), la probabilité pour les sujets d'être vivants lors de délais successifs.

Les courbes de survie

Les courbes de survie ont un triple intérêt :

Descriptif

Elles décrivent le groupe de sujets étudiés : ainsi une courbe chutant rapidement est caractéristique des cancers graves, comme par exemple les cancers de l'œsophage, alors que les courbes plates traduisent des cancers plus bénins, soit spontanément, soit grâce à la thérapeutique.

A chaque temps t , suivant l'allure de la pente, on peut juger de l'évolution probable de la maladie.

Certaines tumeurs évoluent rapidement, mais au bout d'un certain temps, la courbe devient quasi horizontale, et ce plateau constitue la proportion de malades qui vont survivre à leur cancer.

A l'inverse une courbe qui chute sans aucun plateau traduit la survenue continue de récurrences et l'absence de guérison possible.

Prédictif

La connaissance des courbes de survie pour tel ou tel groupe de populations permet de prédire quel va être l'avenir du malade que nous avons à traiter.

Comparatif

La survie est un critère objectif. La comparaison des courbes permet d'étudier si une caractéristique des malades constitue ou non un facteur de pronostic, et si le mode de traitement envisagé est meilleur ou moins bon qu'un autre

Calcul des résultats

A partir de la date d'origine et de la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts), et de la date du point (moment où on trace la courbe), on calcule un recul et un temps de participation.

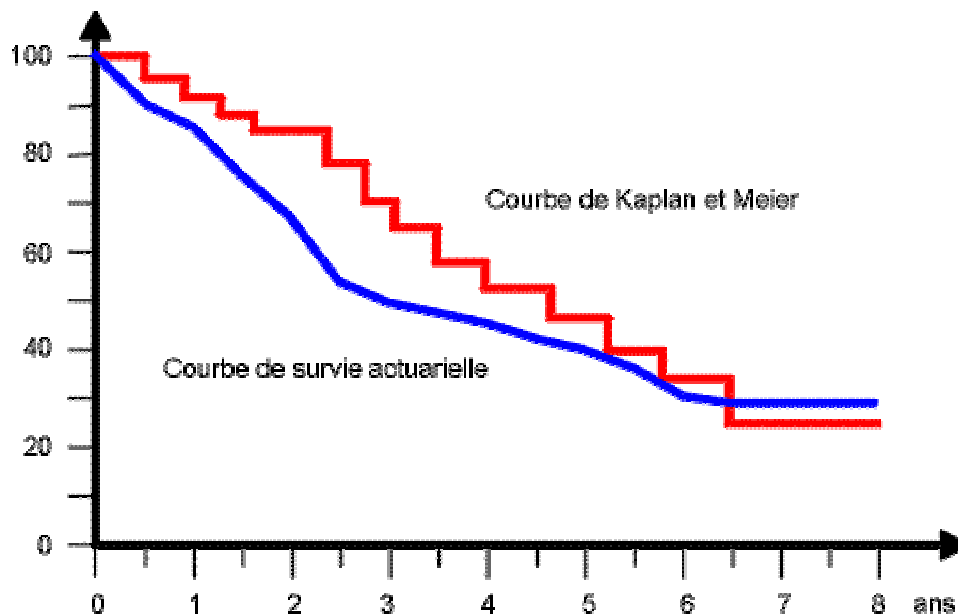
Certaines données sont 'censurées' : soit que les sujets aient été perdus de vue, soit qu'ils soient vivants à la date du point (exclus vivants).

Deux méthodes de calcul sont utilisées :

- la **méthode de Kaplan et Meier** estime les probabilité de survie à partir de chaque événement (sujets décédés)
- la **méthode actuarielle** ne fixe pas a priori les espaces.

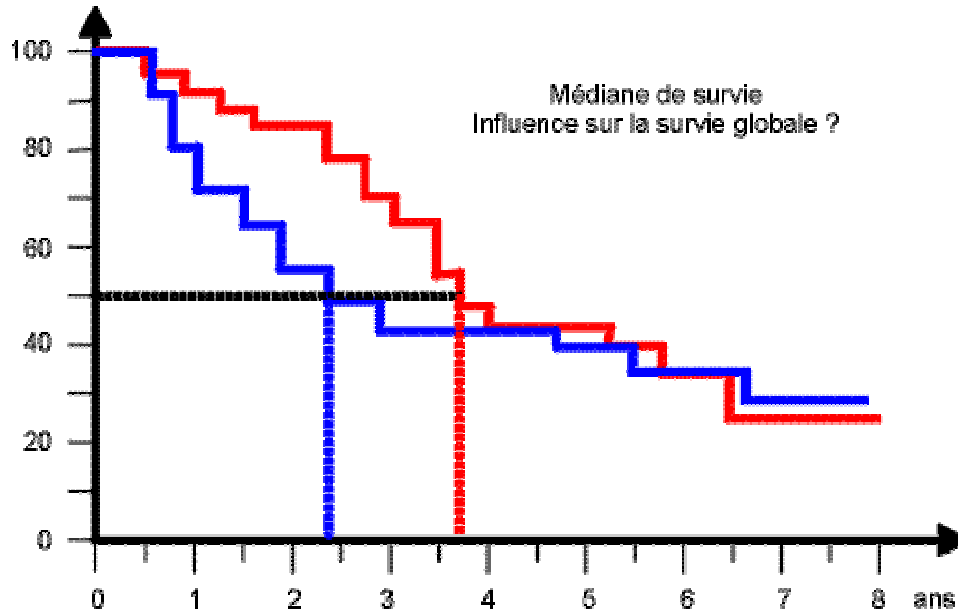
On peut aussi évaluer :

- la **survie spécifique** (on ne considère comme décédés que les sujets morts du cancer ou d'une complication du traitement),
- la **survie globale** (quelle que soit la cause de la mort),
- la **survie sans évolution** (certains cancers ont une durée de survie longue après la première rechute, comme par exemple le cancer du sein).



On estime aussi souvent le **taux de survie à 5 ans**, car pour la plupart des cancers, la courbe de survie devient plate quatre à cinq ans après la découverte du cancer (vraies guérisons). Sur la figure ci-dessous, la survie à 5 ans pour la courbe bleue est à 42% et de la même valeur pour la courbe rouge. Le schéma montre malheureusement des décès jusqu'à 7-8 ans et nécessite une surveillance prolongée pour savoir combien de malades seront 'guéris' : même survie que les sujets sans cancer.

Plus récemment, on utilise aussi la méthode de **survie médiane** (c'est-à-dire la durée de suivi pour laquelle la moitié des sujets sont décédés). Cette méthode de calcul, qui permet d'évaluer rapidement une nouvelle thérapeutique, ne permet pas de préjuger combien de sujets seront réellement guéris grâce à cette technique.



Notion de réponse

Cette façon d'exprimer les résultats s'observe de plus en plus dans la littérature.

La notion de réponse tumorale est liée à la notion d'étude thérapeutiques phase II : dans ces études, on cherche à définir une efficacité d'un nouveau médicament anti-cancéreux.

Mais elle n'a pas grand sens en pratique quotidienne, en dehors des essais thérapeutiques phase II, pour lesquels elle a été créée (cf. plus bas). Une simple comparaison avec les deux autres méthodes majeures de traitement du cancer permet de relativiser la notion de réponse.

Ainsi, pour un **acte chirurgical**, elle n'a aucun sens (on observe une réponse parfois complète, puisque le chirurgien enlève de la tumeur). Cependant, même si l'ablation chirurgicale a été complète, cette réponse 'complète' n'a pratiquement aucune influence sur la survie du sujet traité, tout au plus parfois une amélioration de ses conditions de survie.

Elle n'a que peu de sens en **radiothérapie** (peu de tumeurs ne sont pas au moins un peu sensibles aux rayons). Faire diminuer une tumeur grâce à la radiothérapie n'a que peu de sens clinique, compte tenu des effets secondaires observés, sauf si cette diminution permet une décompression efficace (sur les nerfs : disparition d'une paralysie ou sur l'œdème sous-jacent à la tumeur, ou encore sur la douleur engendrée par la compression). Il n'y a aucune efficacité réelle sur la survie du sujet.

En raison des **intérêts économiques considérables** mis en jeu, en chimiothérapie, on a tendance à passer d'un jugement objectif (la survie, la survie sans récurrence) à un jugement plus subjectif, dépendant des critères utilisés pour mesurer la réponse et n'ayant pas toujours une réelle signification pour le patient, ni sur la survie, ni parfois même sur la qualité de vie offerte au patient (la chimiothérapie induit toujours une certaine toxicité, ne serait-ce que la fatigue engendrée par le traitement). Il est rare de voir une décompression ou une disparition de la douleur engendrée par la seule chimiothérapie.

Le grand public a tendance à prendre les réponses observées comme une chance thérapeutique importante pour leur patient : en fait, l'effet sur la survie est quasiment nul. Le médecin doit donc être **prudent dans la lecture de ces résultats** et les interpréter comme des données préliminaires 'encourageantes' mais n'ayant pas de signification particulière en pratique quotidienne.

En général, les malades qui répondent à un traitement vont mieux, mais parfois les complications induites par le traitement sont plus importantes que l'effet positif induit ou espéré par le traitement. De même, dire que les malades répondeurs ont une survie plus longue est une lapalissade qui n'a aucun intérêt pour les malades qui ne répondent pas.

Cette façon d'exprimer les résultats a du sens dans les études thérapeutiques phase II (cf. plus loin) avec les restrictions qui s'imposent.

Etudes thérapeutiques

On distingue généralement quatre types d'essais thérapeutiques :

Les phases I

Elles ont pour but de déterminer la dose thérapeutique utilisable en clinique, en définissant la dose maximale tolérable. La dose initiale d'étude, les examens spécifiques à pratiquer, les toxicités potentielles sont déduites des études animales.

Le passage aux études chez l'homme nécessite de définir une dose initiale de départ. On se sert du rapport du poids et de la surface corporelle Km. Il est égal à 3.0 pour la souris (qui pèse en moyenne 20 g pour une surface corporelle de 66 cm²) et de 37 chez l'homme adulte (poids de 60 kg pour une surface corporelle de 1,6 m²). On utilise une dose de 1/10ème de la LD-10 de la souris (dose qui tue 10% des souris) , en corrigeant avec les Km décrits plus hauts.

Dose initiale chez l'homme = 1/10 * Dose LD-10 souris * Km homme / Km souris.

En général, des études sur d'autres animaux ont été faites auparavant à la recherche d'une toxicité (extra-hématologique), non retrouvée chez la souris, particulière à cette espèce pour la rechercher systématiquement chez l'homme lors de l'expérimentation phase I

On augmente progressivement la dose initiale par paliers, une fois l'absence de toxicité majeure d'un palier affirmée. Le même principe s'applique pour la mise au point de techniques chirurgicales ou radiothérapeutiques.

Les malades inclus dans les phases I sont des malades ayant malheureusement épuisés toutes les ressources thérapeutiques habituelles, présentant des pathologies diverses et pour lesquelles est proposé un traitement 'pouvant présenter une certaine efficacité' mais en expérimentation. Il est clairement indiqué au patient que cette recherche bénéficiera surtout aux autres malades : cet aspect donne souvent un sens important pour les malades en fin de vie.

En pratique, seuls quelques centres pratiquent en France des phases I. On peut en déduire, outre la dose maximale tolérable, les principales toxicités cliniques et biologiques, avec éventuellement les mesures préventives à utiliser.

Etudes de Phase II

Les essais phase II ont pour but d'évaluer l'efficacité potentielle d'un médicament pour une pathologie particulière (exemple : un antimitotique nouveau pour un type de cancer). Ils s'effectuent sur des malades ayant épuisé toutes les chances thérapeutiques usuelles, donc après une ou plusieurs lignes de traitements standards. En principe, il faut prouver l'évolutivité des lésions cibles sur lesquelles portera l'évaluation clinique ou radiologique.

On étudie, en général, le résultat grâce à la notion de réponse clinique :

- la **réponse complète** est la disparition de tout signe de maladie cancéreuse, (une durée minimale est souvent exigée - 2 mois - pour pouvoir parler de réponse complète authentique),
- la **réponse partielle** est la diminution de 50% des dimensions des tumeurs - cibles, sans augmentation ou apparition d'autres tumeurs, (de même une durée minimale de cette réponse est exigée),

- la **réponse mineure** (inférieure à 50%) n'a aucune signification réelle, (elle fait plaisir au clinicien et laisse espérer une activité éventuelle réelle)
- la **stabilisation** doit être exclue des résultats positifs, et ne signifie pas grand chose, sinon que la tumeur n'était peut-être pas évolutive au moment du traitement,
- la **progression**.

Les arrêts précoces (pour toxicité) ou les décès toxiques doivent figurer au dénominateur des résultats.

Selon les études de Gehan, on inclut, en général, dans un premier temps **14 malades** : si aucune réponse n'est observée, il est peu probable qu'une réponse intéressante sera observée, et il est inutile de poursuivre l'étude. Le médicament testé est déclaré ne pas avoir d'efficacité sur ce type de tumeur.

En cas d'observation de réponse(s), on augmente le nombre de malades inclus pour avoir une estimation précise de l'efficacité potentielle. On qualifiera le médicament de moyennement actif (15 à 30 % de réponses) ou de très actif (> 30% de réponses), sur le type tumoral testé, surtout si on observe des réponses complètes.

Un point essentiel doit rester à l'esprit : **la constatation d'une réponse ne permet pas de juger de l'intérêt réel du médicament** pour le malade et encore moins pour l'ensemble des malades dans cette situation.

On constate, en général, que les 'répondeurs' vivent plus longtemps que les 'non - répondeurs', mais cela n'a guère de signification :

- on ne peut exclure que **les 'répondeurs' ont eu la chance de vivre assez longtemps** pour qu'on puisse observer la réponse (argument faux si la réponse observée survient rapidement). A contrario, plus on regarde de près les réponses et l'état clinique ou biologique du patient, plus vite on détecte une évolution, et plus vite on arrête le traitement.
- **les répondeurs ont, peut-être, des facteurs pronostiques différents** et non connus, ou simplement non pris en considération. Ainsi, il y aura - le plus souvent - peu de réponses dans une population de malades déjà lourdement traités, ou rechutant de façon précoce après la première rémission, alors que des malades peu ou pas traités, ou récidivant longtemps après leur traitement initial ont beaucoup plus de chances de répondre.
- il se peut que **les non - répondeurs aient vécu moins longtemps que des témoins non traités**, du fait d'effets toxiques du traitement (effets toxiques - qualité de vie détériorée - moindre résistance des patients).

Le nombre de médicaments permettant d'obtenir une réponse en phase II et sans réel impact sur la survie des malades est assez grand. C'est l'utilisation des médicaments dans des études comparatives qui va permettre d'estimer à leur juste valeur les nouvelles thérapeutiques.

Les CHU et les CRLCC participent à de nombreuses études phase II, en général patronnées par l'industrie pharmaceutique ou des groupes nationaux (GTMC de la Fédération) ou internationaux (' Early Screening Group' de l'OERTC). Des vérifications très précises des dossiers médicaux impliquent toute une équipe de contrôle (à la fois clinicien expert – attachés ou techniciens de recherche clinique - statisticien).

Etudes de phase III

Ce sont des **essais comparatifs**. Ils ont pour but de montrer la supériorité d'un traitement par rapport à un traitement de référence. Alors que les phases II s'intéressent à la réponse, **les essais phases III s'intéressent à la survie**. Les études de survie sans récurrence ont moins d'intérêt : plus on recherche une récurrence (nombreux examens cliniques, radiologiques ou biologiques), plus vite on la trouve.

Dans ces études, il y a donc toujours un **bras contrôle**.

Contrôles historiques

Peut-on utiliser des **contrôles historiques** ?

En théorie, oui à condition de faire un appariement précis entre les sujets témoins anciens et les sujets traités. Cependant, sauf en cas de traitement innovant très actif (une rareté), il n'y aura pas une différence substantielle (du simple au double par exemple), et bien des artefacts viendront réduire à néant la différence soi-disant 'significative'. On peut citer notamment des **facteurs pronostiques** peu ou mal connus antérieurement, des différences dans la sélection des patients (d'habitude, les patients dans les essais sont en meilleur état général que les autres), et enfin des différences dans les traitements associés, (chirurgie, radiothérapie, soins palliatifs) qui peuvent modifier considérablement la survie.

Un autre aspect très important et limitatif pour les essais avec contrôle historique est la modification éventuelle des classifications avec le temps. La **migration d'un stade à l'autre** peut nuire considérablement à la valeur de ces contrôles historiques avec une apparente amélioration des résultats pour des stades de début. Ainsi, dans le cancer de l'ovaire, la pratique systématique des laparotomies et des biopsies péritonéales a transformé de soi-disant stades I en stades IIIa. A-t-on réellement amélioré les stades I (ancien style) qui comprenaient des stades I (de bon pronostic) et des stades IIIa (de pronostic plus réservé) avec la nouvelle thérapeutique T ? Déjà une meilleure classification a permis un progrès.

Randomisation

Le **tirage au sort (ou randomisation)** est la seule méthode objective intéressante quand les différences entre les bras du traitement seront relativement peu importantes (5 à 15% de survie). Que signifie ce tirage au sort ? Tout d'abord, cela signifie que **les malades inclus dans le bras témoin recevront le meilleur traitement** que l'on peut proposer actuellement. On ne fait courir aucun risque particulier nouveau aux malades dans ce bras.

Ensuite, cela signifie que les études phases II (ou pré-phases III) permettent de penser que le traitement du bras étudié est vraisemblablement au moins aussi efficace (en principe, plus efficace), ou moins toxique que le bras témoin. On espère ainsi donner une chance nouvelle supplémentaire à ces malades, mais **on ne le sait pas**.

Il n'est pas éthique de comparer un bras inefficace à un bras efficace, et un tel protocole (si jamais il était proposé) ne 'passerait' pas au travers de la critique du Comité de Protection des Personnes (Comité d'Éthique) institué en 1988 par la loi HURIET.

En réalité, **le tirage au sort est la solution éthique** (et scientifique) pour le malade, car **il lui propose toujours une bonne solution**. C'est la seule méthode valable pour affirmer un nouveau standard, mais surtout pour éliminer des thérapeutiques toxiques mais sans efficacité supérieure. Ce sont les médecins qui ne pratiquent aucun essai qui n'ont pas une attitude éthique. Ils se réfugient derrière de pseudo arguments de liberté de prescription ou de conscience professionnelle. En réalité, ils se voilent la face et ne veulent pas admettre, vis à vis d'eux-mêmes et des malades, leur (notre) ignorance habituelle du meilleur traitement pour nos malades.

Dans le cas des essais, science et éthique sont intimement liées. Hors des essais et hors des traitements standards validés, c'est l'ignorance, la croyance et l'orgueil du médecin qui risquent de guider son intelligence.

Aspects pratiques

Comment vivre et annoncer le tirage au sort ? C'est difficile mais non impossible. On n'est pas obligé d'annoncer - tout de go - que le traitement est tiré à pile ou face. Le malade, à juste titre, prendra le médecin pour un joueur. Mais, on peut annoncer les deux options thérapeutiques (surtout si elles sont très différentes) et dire qu'on va en choisir une, qui sera, de toute façon, un bon traitement pour le cas particulier.

Il convient d'obtenir un consentement éclairé écrit et signé.

Un cas pour l'instant très difficile est le choix entre un traitement (peut-être inutile et de toute façon toxique) et l'absence de traitement (exemple : hormonothérapie immédiate sur marqueurs ou seulement après l'apparition de signes cliniques). En effet, les médecins partisans du traitement (ils y croient et ont du mal à proposer l'abstention thérapeutique) et les médecins partisans de la surveillance (ils ne croient pas au traitement) se partagent en général le recrutement des malades, mais doivent présenter les deux possibilités. D'autre part, une explication très précise peut être difficile à vivre pour le malade, notamment lorsque la rechute surviendra. La non annonce de la randomisation (projet à l'étude) faciliterait la réalisation de tels essais (indispensables pour la santé publique).

Un exemple classique de l'importance d'un tel essai : la **prescription de distilbène** à 5 mg vs 3 mg vs placebo dans les cancers de la prostate métastatique. Le groupe 3 mg a une survie supérieure au groupe placebo, mais le groupe 5 mg a une survie très nettement inférieure du fait du nombre de complications thromboemboliques observées. Les partisans du distilbène à fortes doses (plus on traite, plus on a de chances de guérir) ont donc dû modifier leur attitude.

Un point essentiel : **le malade cherche avant tout à être rassuré**, et si le médecin croit dans la valeur de l'essai, il persuade assez facilement le malade d'y participer. S'il n'y croit pas, on peut supposer que l'essai n'est pas bon, ou bien que le médecin n'est pas un scientifique, car **l'éthique est toujours présente dans l'essai**. L'attitude du médecin fait beaucoup pour la confiance du malade. On peut aussi affirmer que le malade sera mieux suivi à l'intérieur d'un essai qu'en dehors d'une étude thérapeutique. De toute façon, il ne s'agit jamais de contrainte (cf. loi HURIET), et le médecin ne doit pas être perturbé par le refus de participation du malade.

Pour être valide, une étude phase III doit inclure un nombre suffisant de malades permettant de conclure qu'un bras est statistiquement plus efficace. Il convient donc de s'assurer d'un recrutement suffisant (en général, par la participation de nombreuses institutions, et en évitant un sous-groupe de patients particulièrement rares). De nombreuses études sont arrêtées en cours de route (participation insuffisante - nouveaux traitements plus efficaces - phénomène de mode) et ne permettent pas de conclure. La publication de ces études insuffisantes ou qui concluent négativement est aussi importante que celle des études positives.

Les CHU et les CRLCC, mais aussi d'autres structures cancérologiques publiques ou privées, participent à de très nombreuses études phases III au sein de groupes internationaux, nationaux ou pour l'industrie pharmaceutique.

Etudes de Phase IV

Il s'agit d'un terme quasi spécifiquement français.

On appelle ainsi les enregistrements de traitements en dehors de tout tirage au sort. Elles permettraient d'affirmer l'efficacité du traitement et de confirmer les toxicités observées. L'argument essentiel à leur réalisation est que les essais phase III sélectionnent des populations de malades particuliers, et ne répond pas à la réalité de l'utilisation quotidienne.

Si cet argument est vrai, il faut bien convenir que les études phases IV (à différencier de la pharmacovigilance) n'apportent que peu de renseignements. Il est rare, en effet, qu'elles intéressent des malades jugés trop fragiles pour entrer dans l'étude phase III.

Tout au plus, peut-on tester ainsi la capacité d'une structure de soins à traiter les malades. En fait, le plus souvent aucune conclusion n'est tirée de ces pseudo études.

Fréquemment, le but plus ou moins avoué (en dehors des procédures d'ATU : Autorisations transitoires d'utilisation, qui permettent d'utiliser les médicaments juste avant leur

commercialisation) est de pouvoir se procurer une molécule nouvelle plus ou moins gratuitement.

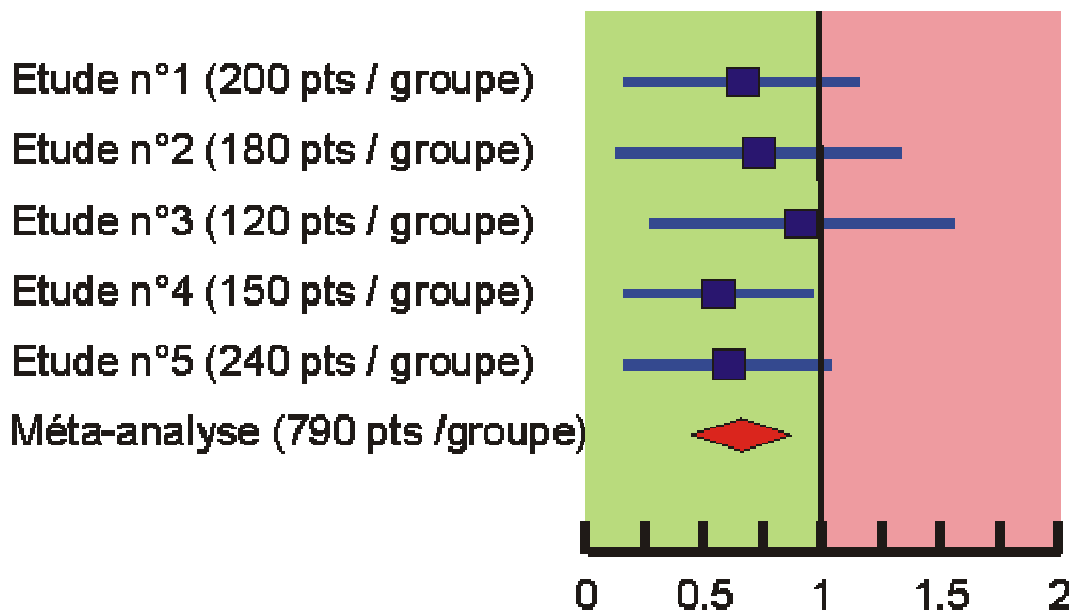
Méta-analyses

Souvent, les résultats observés dans les essais sont peu ou pas significatifs du fait du nombre réduit de malades inclus.

On peut essayer, en regroupant toutes ces études insuffisantes, de tirer un enseignement, grâce à la méthode des méta-analyses : elle consiste à **reprendre toutes les données** des essais relatifs à la question, et à les rassembler en deux groupes simples.

Ainsi, en regroupant toutes les études comparant la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein incluant dans un bras une anthracycline(quelle qu'elle soit, et quelle qu'en soit la dose) et dans un autre bras un traitement standard sans anthracycline, on peut démontrer que la présence d'une anthracycline est favorable.

Les méta-analyses représentent un apport statistique nouveau intéressant.



Exemple de méta-analyse : effet de l'hormonothérapie dans le cancer du sein. A gauche, effet positif de l'hormonothérapie. A droite : effet négatif . Au milieu : aucun effet. Cinq études sont regroupées : aucune n'a suffisamment de cas pour permettre de conclure. L'écart type est trop important (nombre insuffisant de patientes). Le type d'hormono-thérapie est différent d'une étude à l'autre (les différents groupes n'ont pu se mettre d'accord sur la meilleure hormonothérapie), mais chaque étude a un groupe sans hormonothérapie et un groupe avec hormonothérapie. La méta-analyse constitue des groupes importants et permet de conclure à l'effet positif.

Cependant, il convient d'être très prudent dans leur interprétation.

Il faut se méfier qu'aucun malade n'ait été exclu (notamment en raison de toxicité).

De plus, **la plupart des auteurs n'ont tendance à publier que les résultats positifs**, les résultats négatifs leur semblent peu intéressants. Il en est de même des revues internationales, qui, en bons journalistes, cherchent l'événement et ne veulent pas publier des 'non - informations'. Enfin, les résultats d'une étude peuvent ne pas avoir été publiés en raison de la difficulté à la réaliser (nombreux patients exclus, toxicités importantes, etc.) : l'absence de tous ces résultats fausse la méta-analyse.

De toute façon, en raisonnant simplement, des études qui nécessitent un très grand nombre de malades (plus d'un millier parfois) pour mettre en évidence une différence 'statistiquement significative' entre deux options thérapeutiques, montrent surtout que **ces deux options sont proches l'une de l'autre** (il existe même 1% ou 5% de chances qu'elles soient identiques !).

Il faut donc **ne pas prendre des risques importants** pour un bras soit disant meilleur, ni persécuter un malade qui refuserait un traitement toxique dans ces conditions. Les très bons traitements n'ont pas besoin de méta-analyses pour prouver leur efficacité (cf. les médicaments anti-tuberculeux ou la pénicilline !).

Qualité de vie – Réinsertion

Le but des traitements est bien sûr la guérison des cancers.

Ces traitements comportent cependant une iatrogénicité plus ou moins importante, aboutissant à une dégradation de la qualité de vie qui peut exister pendant le traitement, mais même après le traitement sous forme de séquelles.

Il existe maintenant des méthodes pour étudier la **qualité de vie**.

Une fois la guérison obtenue, de nombreux problèmes peuvent subsister où toute une série de professionnels vont être indispensables pour améliorer le confort des patients : assistants sociaux, sexologues, stomathérapeute, phoniatre, etc.

Ceci est développé succinctement dans la feuille suivante concernant la **Réhabilitation physique et fonctionnelle**

Enfin, un certain nombre de problèmes sont à connaître en rapport avec l'excellente protection sanitaire et sociale habituelle dont nous bénéficions pour la prise en charge des soins. Les conditions d'arrêt de travail, de son indemnisation, de reprise du travail, de mise en invalidité, et les séquelles sociales tardives telles que les difficultés pour s'assurer sont autant de sujets nécessitant la présence d'assistantes sociales spécialisées dans le domaine du cancer.

On lira avec intérêt sur le sujet le site de la Fédération des Centres consacré au **Guide de réinsertion des malades**.

Exemples de résultats thérapeutiques

Résultats des 'bonnes équipes'

Un certain nombre de centres spécialisés dans le traitement du cancer publient leurs résultats thérapeutiques. Ceux-ci sont souvent bien meilleurs que ceux observés au niveau d'une population générale.

Il existe, indiscutablement, un effet taille des centres de soins et nombre de malades traités.

Plus un centre est spécialisé, plus il traite de malades, meilleurs sont ses résultats. Ceci a été démontré de façon claire pour pratiquement toutes les tumeurs cancéreuses.

Cependant, il faut être sûr que ces résultats reflètent bien la situation réelle : les difficultés économiques (coût de traitement dans une institution spécialisée), l'âge (qui fait que le médecin généraliste ne confie pas des malades trop âgés à des services spécialisés, car il redoute l'agressivité des traitements), la non prise en charge des malades trop graves (l'institution spécialisée peut 'oublier' de compter certains patients dits 'non suivis' et renvoyés chez eux parce qu'en trop mauvais état général), tous ces arguments peuvent fausser les statistiques.

La comparaison entre certains instituts de cancérologie gynécologique, à travers l'étude de la FIGO, montre bien ces biais : certaines institutions n'ont pratiquement aucun T4 (donc toujours de meilleurs résultats), l'âge des sujets traités varie, etc.

Résultats des essais thérapeutiques

Les essais thérapeutiques donnent toujours des résultats meilleurs que ce qu'on observe quotidiennement.

La population des essais thérapeutiques est une population choisie, répondant à des critères précis, excluant des patients ayant une pathologie associée.

Les résultats publiés sont, en général, les résultats positifs. Les **résultats négatifs**, qui ne montrent pas d'amélioration, ne sont pas publiés ou dans des petites revues, car cela n'intéresse pas autant les média.

Résultats des traitements du cancer au niveau d'une population

Ces résultats sont sensiblement différents de ceux qui sont publiés par les bonnes équipes. Ils sont accessibles à travers les registres de population lorsque ceux-ci étudient la survie. Le regroupement des registres européens au sein du groupe Eurocare a publié récemment des résultats fort intéressants montrant des différences importantes entre pays.

Les tableaux dans les pages suivantes montrent que de grandes inégalités existent entre les différents pays d'Europe, même à l'intérieur de la Communauté Européenne et traduisent l'efficacité des politiques de santé de nos différents pays.

Survie à 5 ans des tumeurs digestives						
1985-1989	Œsophage	Estomac	Colon		Rectum	
			Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Pologne	13%	9%	25%	23%	21%	22%
Estonie	-	16%	37%	38%	34%	36%
Royaume Uni	9%	11%	41%	41%	40%	41%
Italie	8%	23%	47%	47%	43%	44%
Espagne	-	26%	50%	49%	43%	43%
Finlande	8%	20%	48%	50%	49%	46%
Pays Bas	-	19%	59%	56%	52%	54%
Danemark	2%	13%	39%	43%	38%	41%
France	9%	25%	52%	54%	48%	48%
Suède	-	17%	52%	55%	49%	52%
Allemagne	-	26%	50%	50%	44%	44%

Le pronostic des cancers de l'œsophage et de l'estomac sont encore très médiocres : les séries hospitalières sont optimistes et ne concernent que des populations sélectionnées.

Les différences entre pays suggèrent :

- Des différences importantes dans le stade de diagnostic (possibilité de consulter rapidement des spécialistes)

- Des différences de prise en charge thérapeutique (mortalité opératoire), comme en témoignent les différences observées à 1 an.

Au Japon, où l'incidence du cancer gastrique est très grande, une politique systématique de dépistage endoscopique a été mise en place permettant des taux à 5 ans de 47%.

Pour les cancers recto-coliques, la même impression de diversité entre les pays semble répondre à des différences majeures dans les stades (possibilités de diagnostic) et dans la mortalité post-opératoire. Une étude antérieure des mêmes auteurs avait démontré que 50% de la variabilité entre les pays pouvait s'expliquer à partir des dépenses consacrées à la santé.

Tumeurs gynécologiques				
1987-1989	Sein	Col utérin	Corps utérin	Ovaires
Pologne	56%	49%	65%	26%
Estonie	58%	58%	66%	25%
Royaume Uni	68%	62%	73%	30%
Italie	79%	63%	74%	29%
Finlande	79%	59%	76%	37%
Pays Bas	76%	68%	83%	32%
Danemark	71%	64%	76%	31%
France	83%	63%	76%	38%
Suède	81%	69%	83%	44%
Allemagne	70%	65%	73%	32%

Cancer du sein

Il existe de grandes différences entre les pays pour les résultats des traitements du cancer du sein.

Le retard au diagnostic, la non conformité des traitements aux protocoles établis expliquent une grande partie de ces différences.

Dans les pays où les registres ne couvrent que quelques départements (comme la France), ces départements sont, en outre, souvent le siège de campagnes organisées de dépistage.

Cancer de l'ovaire

Les différences de survie des cancers de l'ovaire provient en grande partie des progrès de la chirurgie beaucoup plus systématique dans certains pays (dont la France) et de l'introduction de la chimiothérapie

Cancer du col utérin

Les différences importantes dans la survie des cancers du corps et du col de l'utérus font aussi penser à des retards de diagnostic (temps pour accéder aux soins), mais également à des différences de mortalité péri-opératoire.

Variation dans le temps

Les variations de survie à 5 ans au cours du temps sont aussi très intéressantes à noter et permettent de juger de l'efficacité des campagnes de dépistage.

Pour le col de l'utérus, il n'y a aucune amélioration en France, aucune campagne de dépistage digne de ce nom n'ayant été mise en place. En Angleterre, on note une lente amélioration.

Cancer du col de l'utérus				
Pays étudiés	1978-1980	1981-1984	1984-1986	1987-1989
Angleterre	55%	58%	60%	62%
France	68%	65%	68%	63%
Islande	63%	60%	84%	80%

Mais surtout en Islande, à partir de 1980, lorsqu'une femme devint Présidente de la République et milita pour le dépistage des cancers féminins, on remarque une **amélioration considérable des résultats** : en Islande, 85% des femmes sont suivies par un dépistage régulier par frottis.

Pour le **cancer du sein** (tableau ci-dessous), on notera que dans tous les pays, une amélioration progressive des résultats est observée. Elle est plus nette dans les pays qui ont développé le dépistage systématique ou 'sauvage', comme la France, et où la pluridisciplinarité permet des prises en charge plus suivies des malades.

Cancer du sein				
Pays étudiés	1978-1980	1981-1984	1984-1986	1987-1989
Pologne	30%	52%	56%	56%
France	69	73%	76%	83%
Angleterre	62%	63%	65%	68%
Allemagne	69%	68%	72%	70%

Cancers liés au tabac

Sous cette rubrique, nous regroupons les cancers du poumon et des voies aéro-digestives supérieures.

Pour le cancer du poumon, il existe quelques différences entre pays, mais de toute façon les résultats sont particulièrement pauvres.

Les différences de survie pour les cancers ORL traduisent peut-être un état général souvent plus affecté ou un stade plus avancé (en France par rapport aux autres pays). L'alcoolisme important qui accompagne nos cancers ORL se traduit peut-être par un nombre plus important de seconde localisation ORL ou de pathologie alcoolique associée.

Survie à 5 ans des cancers liés au tabac en Europe			
1987-1989	Poumons	Bouche-Pharynx	Larynx
Pologne	6%	20%	44%
Estonie	5%	17%	43%
Royaume Uni	7%	37%	66%
Italie	9%	35%	67%
Finlande	10%	35%	60%
Pays Bas	12%	47%	76%
Danemark	6%	33%	60%
France	12%	32%	51%
Suède	9%	50%	74%
Allemagne	9%	37%	72%

Tumeurs urologiques

Trois tumeurs ont été sélectionnées.

Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate montre des différences importantes entre les pays.

Il existe des controverses importantes entre spécialistes pour savoir quand il faut traiter les cancers de la prostate, et les bons résultats observés en France ou dans les pays scandinaves sont critiqués comme le traitement de cancers de la prostate sans signification clinique.

Pour pouvoir se faire une idée plus précise, il faudrait avoir les données brutes de mortalité par cancer de la prostate, c'est à dire le nombre total de morts par cancer de la prostate.

Cancer du rein

Le cancer du rein a un pronostic variable selon les pays, ce qui traduit les capacités diagnostiques et thérapeutiques des pays concernés.

Cancer du testicule

Le cancer du testicule n'est presque plus un problème de santé publique puisque tous les malades peuvent être guéris, à condition que le pays ait accès aux thérapeutiques modernes de chimiothérapie, ce qui n'était pas le cas en Estonie, en 1989.

Survie à 5 ans des cancers urologiques en Europe			
1987-1989	Prostate	Rein	Testicule
Pologne	33%	33%	83%
Estonie	43%	30%	51%
Royaume Uni	43%	39%	91%
Italie	53%	53%	93%
Finlande	63%	48%	92%
Pays Bas	56%	50%	95%
Danemark	40%	35%	94%
France	69%	50%	87%
Suède	67%	48%	94%
Allemagne	68%	50%	93%

L'étude des variations du cancer de la prostate traduit bien la différence d'attitude entre les pays.

Le tableau des variations dans le temps de la survie montre qu'en France, l'attitude thérapeutique a changé récemment, le cancer de la prostate étant diagnostiqué et traité rapidement. Il n'y a pas eu de changement au Royaume Uni. Ceci ne signifie pas obligatoirement une amélioration dans notre pays : il est possible que nous traitions des cancers très précoces et peu dangereux

Evolution de la survie du cancer de la prostate en Europe				
Pays concernés	1978-1980	1981-1984	1984-1986	1987-1989
Allemagne	72%	70%	64%	68%
Angleterre	44%	44%	44%	43%
Islande	63%	60%	84%	80%
France	56%	50%	54%	69%
Suède	60%	60%	62%	67%

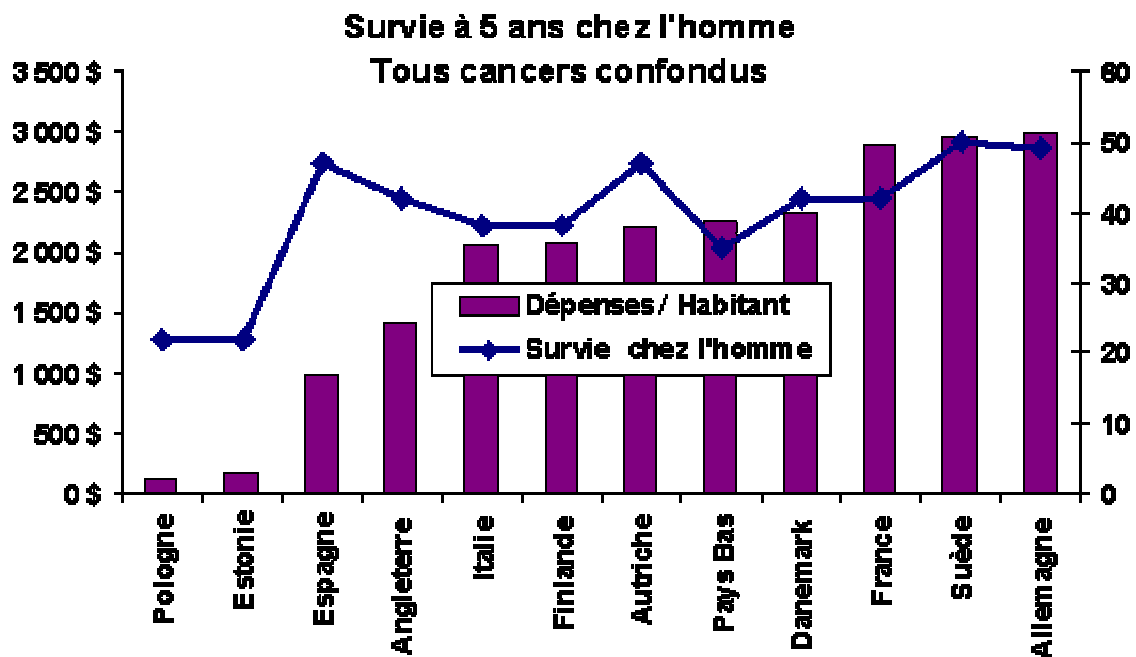
L'étude des variations de survie du cancer du testicule montre l'avance qu'ont pris les Etats Unis et l'Australie grâce à la participation à des études thérapeutiques et peut-être aussi à l'information des jeunes.

Evolution de la survie du cancer du testicule dans 3 continents différents				
Continents concernés	1978-1980	1981-1984	1984-1986	1987-1989
Europe	79%	85%	86%	92%
USA	87%	92%	91%	95%
Australie	84%	93%	93%	94%

Dépenses et résultats thérapeutiques

Le schéma suivant, issu des mêmes données des études Eurocare, compare les résultats globaux de survie après cancer avec la consommation moyenne en soins médicaux par habitant.

Il existe une **corrélation hautement significative** entre la quantité d'argent dépensée et les résultats obtenus : ceci doit inspirer une politique de santé publique.



La corrélation est particulièrement significative chez la femme qui est moins atteinte par les cancers liés au tabac pour lesquels nous ne disposons, à l'heure actuelle, que de peu de thérapeutiques véritablement efficaces. Par contre, pour la femme, une politique de dépistage actif est facile à mettre en œuvre, et devrait permettre encore de meilleurs résultats.

