

## Suivi du cancer de la prostate

Pierre RICHAUD, Jean-Luc MOREAU, Philippe BEUZÉBOC, Xavier RÉBILLARD, Arnaud VILLERS, Michaël PEYROMAURE, François CORNUD, Michel SOULIÉ, Jean-Louis DAVIN

*Comité Prostate du CCAFU*

---

### RESUME

**Le suivi du cancer de la prostate est d'autant plus justifié que des possibilités thérapeutiques efficaces existent en cas de récurrence. Les conditions du suivi du cancer de la prostate varient selon l'âge, les morbidités compétitives du patient, le stade de la tumeur, les facteurs pronostiques au diagnostic et la séquence thérapeutique réalisée au préalable.**

---

Le suivi du cancer de la prostate permet de détecter les récurrences pouvant bénéficier d'un traitement. Il est également important de surveiller l'apparition et de prendre en charge les éventuels effets secondaires induits par les traitements.

Seront abordés successivement les principes et les outils de la surveillance puis les recommandations de suivi en fonction du stade de la maladie et du type de traitement initial.

#### BUTS DE LA SURVEILLANCE

La surveillance a pour objectif de :

- Mettre en évidence d'éventuels effets secondaires ou complications des traitements effectués, notamment lors des premières consultations de suivi et les prendre en charge.
- Aider le patient à s'adapter à une situation nouvelle après un traitement.
- Le rassurer.
- Diagnostiquer précocement les récurrences : si elle est locale avec la possibilité d'un traitement curatif ; si elle traduit une extension métastatique avec la mise en œuvre d'un traitement précoce dont l'efficacité est supérieure à un traitement différé en termes de qualité de vie et de survenue de complications graves [1].
- Mettre en évidence une évolution de la maladie, notamment pour

les patients pour lesquels l'option d'abstention-surveillance avec traitement différé en cas de progression aura été retenue ou ceux qui sont sous traitement hormonal et d'assurer une prise en charge globale du patient [3, 30].

- Évaluer les résultats d'une attitude thérapeutique notamment pour les patients inclus dans des essais thérapeutiques qui devront concerner dans le cadre du plan cancer 10 à 15% des patients et qui souvent nécessitent une surveillance particulière [42]. La liste des essais thérapeutiques est consultable sur les sites [www.uro-france.org](http://www.uro-france.org) et [www.fnclcc.fr](http://www.fnclcc.fr).

- Déterminer la valeur de facteurs pronostiques, notamment la concentration du PSA et son temps de doublement.

#### COMMENT DIFFERENCIER UNE RÉCIDIVE LOCALE D'UNE EXTENSION MÉTASTATIQUE APRES TRAITEMENT À VISEE CURATIVE ?

La perception d'une anomalie au toucher rectal, le délai entre le traitement local et l'élévation du PSA, les facteurs pronostiques pré- et per-thérapeutiques (stade et PSA initial, stade pathologique et état des marges, score de Gleason, atteinte des vésicules séminales), le temps de doublement du PSA permettent une

---

Adresse pour correspondance : Dr. P. Richaud, Service de Radiothérapie, Institut Bergonié, 180, rue Saint Genès, 33076 Bordeaux.  
e-mail : [richaud@bergonie.org](mailto:richaud@bergonie.org)

Ref : RICHAUD P., MOREAU J.L., B EUZÉBOC P., RÉBILLARD X., VILLERS A., PEYROMAURE M., CORNUD F., SOULIÉ M., DAVIN J.L. Prog. Urol., 2005, 15, 586-592

évaluation du risque respectif de récurrence locale ou à distance. En général, la récurrence biologique précède presque toujours la récurrence clinique.

### Après prostatectomie totale

La récurrence locale est vraisemblable en cas d'élévation tardive du PSA après le geste chirurgical (délai > 1 an), si le temps de doublement du PSA est supérieur à 6 mois et la vélocité inférieure à 0,75 ng/ml par an [35]; elle l'est d'autant plus que la pièce opératoire montre une atteinte capsulaire ou des limites d'exérèse (marges) positives (R1) et l'absence de grade de Gleason 4 majoritaire) [18, 33, 38].

Une évolution métastatique est plus probable lorsque le PSA augmente précocement après la prostatectomie (dans la première année), que le temps de doublement du PSA est inférieur à 6 mois, la vélocité > 0,75 ng/ml par an ; ce d'autant que l'examen anatomopathologique objective un envahissement des vésicules séminales ou des ganglions, et/ou une faible différenciation tumorale (grade de Gleason 4 majoritaire) [17, 33].

### Après radiothérapie à visée curative

Il est difficile de distinguer une récurrence locale d'une récurrence métastatique, car les biopsies de la prostate restent positives chez plus de 40% des patients deux ans après la fin de la radiothérapie [15] ou peuvent être faussement négatives. Les patients présentant une récurrence locale après radiothérapie ont un temps de doublement du PSA d'environ 12 mois versus 3 mois en cas de récurrence locale et/ou métastatique [23]. Après traitement, un délai court avant progression biologique est associé à une évolution métastatique [17].

### Après curiethérapie prostatique

Près d'un tiers des patients ont une augmentation temporaire du PSA ("spike" ou "bounce"), le plus souvent de 0,2 à 3 ng/ml, parfois plus importante et pouvant dépasser la valeur du PSA initial. Ce phénomène de rebond, qui traduirait une prostatite inflammatoire radio-induite, survient entre 12 et 24 mois et peut simuler une récurrence biologique. La régression est progressive et des biopsies ne peuvent être réalisées au-delà de 2 ans que si l'augmentation du PSA est confirmée sur plusieurs dosages [28].

### Après ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)

Il apparaît à l'analyse des premières séries que le risque de récurrence biologique est faible lorsque la valeur du PSA à 3 mois est inférieure à 1 ng/ml [36] chez un patient traité par HIFU pour un cancer localisé de la prostate de bon pronostic ou pronostic intermédiaire, qui représente l'indication de traitement retenue dans les recommandations du CCAFU [39].

## MOYENS DE LA SURVEILLANCE

### Clinique

- Interrogatoire à la recherche de symptômes d'évolution de la maladie (signes d'obstruction vésico-prostatique, signes compressifs pelviens, vasculaires, troubles rectaux, douleurs osseuses).
- Évaluation des effets secondaires et des complications des traitements effectués ainsi que du retentissement psychologique.
- TR au moins annuel.

- Examen général (aires ganglionnaires, palpation abdominale, examen du squelette).

### Biologique

#### Modalités du dosage du PSA dans le suivi après traitement

La mesure de la concentration du PSA 2-3 mois après le traitement puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans est recommandée. En cas d'élévation du PSA, il est recommandé de pratiquer un nouveau contrôle avant 3 mois pour certifier l'anomalie et estimer le temps de doublement de la valeur du PSA [6, 34, 38].

Le dosage du PSA ultra-sensible permet de dépister la récurrence biologique plus précocement (de 9 mois à 1 an) chez des patients traités avec une intention curative mais n'a d'intérêt que si un traitement de rattrapage peut être proposé [21, 44].

Le dosage du PSA libre n'a pas d'indication dans la surveillance ou le suivi après traitement sauf pour certains patients pour lesquels l'indication d'un traitement curatif se pose après abstention-surveillance [5].

Le rappel des valeurs antérieures du PSA sur le compte rendu par le biologiste donne une information importante. Les re-dosages sur le même automate du PSA sur les sérums antérieurs conservés n'apportent pas de bénéfice pour la comparaison avec le sérum du jour dans le suivi après traitement et ne sont pas recommandés.

**Le dosage de la créatininémie** est recommandé en cas de tumeur localement évoluée d'autant plus qu'existent des signes d'envahissement ou de compression urétérale.

**Le dosage de la testostéronémie** ne concerne que les patients sous traitement hormonal, qu'il s'agisse du traitement de première intention d'un cancer avancé ou après échec d'un traitement local. Classiquement, une castration efficace est définie par une testostéronémie inférieure à 50 ng/dl (soit 0,17 nmol/dl) [32]. Cette définition est valable après orchidectomie, sous blocage androgénique complet et sous agoniste de la LH-RH seul. Cependant, elle ne s'applique pas aux patients qui reçoivent un anti-androgène seul, car la testostéronémie peut alors être augmentée [24]. Le dosage systématique de la testostéronémie n'est plus recommandé. Il est indiqué seulement dans deux situations : en cas de doute quant à l'observance du traitement, et en cas d'élévation du PSA sous traitement hormonal. Le dosage de la testostéronémie permet alors de s'assurer que le traitement a bien été pris et/ou administré.

**Les transaminases** sont dosées en cas de traitement par un anti-androgène non stéroïdien (flutamide) 1, 3 et 6 mois après le début du traitement ou en cas de symptomatologie digestive.

### Anatomo-pathologique

**Biopsie de l'anastomose après prostatectomie totale** : elles peuvent être proposées pour rechercher une récurrence locale, mais n'est pas recommandée en routine en raison du nombre de faux négatifs et parce que sa positivité n'exclut pas une maladie systémique. Le stade pathologique, le score de Gleason, le temps de doublement du PSA sont des facteurs prédictifs de récurrence intervenant dans la décision de biopsie. Elle n'est envisagée que si elle a une incidence thérapeutique ; le taux de positivité des biopsies est très faible pour un PSA < 0,5 ng/ml et augmente avec l'existence d'une modification du TR et la découverte échographique d'une lésion péri-anastomotique [4].

*Biopsie de la prostate après RTE* : son intérêt et ses performances sont très controversées. Une positivité des biopsies 18 à 24 mois après une radiothérapie est corrélée avec un risque de rechute plus important [15]. Cela ne justifie pas cependant la réalisation systématique de biopsie chez tous les patients. Il n'est pas recommandé de réaliser de biopsie si le PSA reste bas ou stable et si le TR est sans modification. Lorsqu'une rechute locale est suspectée et peut faire l'objet d'un traitement radical de rattrapage (rechute locale et PSA < 10 ng/ml) une biopsie peut être envisagée.

*Biopsie de la prostate après Ablatherm* :

Des biopsies prostatiques peuvent être réalisées pour évaluer l'efficacité du traitement par HIFU, associées au dosage du PSA. Ces biopsies étaient proposées de principe jusqu'alors pour confirmer l'efficacité du traitement dans la phase d'évaluation initiale de cette technologie innovante. Il apparaît à l'analyse des premières séries que le risque de récurrence biologique est faible lorsque la valeur du PSA à 3 mois est inférieure à 1 ng/ml chez un patient présentant un cancer localisé de la prostate de bon pronostic ou pronostic intermédiaire, qui représente l'indication de traitement recommandée. La réalisation de biopsies n'est désormais proposée que chez les hommes présentant une valeur du PSA supérieure à 1 ng/ml après HIFU ou en cas de progression biologique à 3 dosages successifs [39].

### Imagerie

Echographie après prostatectomie totale : l'interprétation des images échographiques endo-rectales est soumise aux variations anatomiques de l'anastomose uréthro-vésicale post prostatectomie et à l'absence d'image spécifique de la récurrence. Après chirurgie, radiothérapie externe ou curiethérapie l'échographie prostatique n'est donc pas recommandée en routine.

Une échographie rénale pourra être réalisée en cas de lésion clinique initiale T3-4 et/ou de symptômes évoquant un retentissement de la maladie sur le haut appareil urinaire

La scintigraphie osseuse n'est pas recommandée dans le suivi d'un patient asymptomatique mais sur des bases individuelles lorsque de son résultat dépendra une décision de traitement, notamment lorsqu'un traitement de rattrapage à visée curative est envisagé. Elle est indiquée s'il existe des symptômes ou si on observe une élévation rapide du PSA [20]. En l'absence d'autre

critère une scintigraphie osseuse à la recherche d'une dissémination métastatique n'est pas indiquée lorsque le PSA est inférieur à 5 ng/ml pour les patients traités par PR ou RT et lorsque le PSA est inférieur à 20 ng/ml pour les patients non traités [12]. Le contrôle scintigraphique d'une maladie métastatique traité par hormonothérapie n'est pas recommandé en l'absence de symptomatologie clinique ou pour des valeurs du PSA inférieures à 20 ng/ml.

Un scanner abdomino-pelvien sera effectué à la recherche d'une évolution ganglionnaire en cas de rechute biologique après prostatectomie totale si on envisage un traitement de rattrapage ou avant la mise en route d'un traitement médical si une cible mesurable est nécessaire pour évaluer l'efficacité du traitement.

Une IRM rachidienne peut être réalisée en cas de suspicion d'atteinte vertébrale.

La réalisation d'une densitométrie osseuse est recommandée dans le bilan initial des patients susceptibles de recevoir un traitement de longue durée par blocage androgénique complet. Un contrôle densitométrique après 3 à 5 ans est souhaitable

### RYTHME DE LA SURVEILLANCE

Il dépendra des facteurs pronostiques liés au patient et au cancer et de la prise en charge thérapeutique initiale.

On surveillera différemment un patient traité pour une tumeur intracapsulaire de bas grade avec une valeur de PSA initiale peu élevée et un patient opéré d'un cancer peu différencié avec des marges positives [18].

### RECOMMANDATIONS DE SUIVI

#### Après traitement à visée curative

##### Après prostatectomie totale

##### Valeur sérique du PSA total après prostatectomie totale

Après prostatectomie totale, un premier dosage du PSA total sérique est recommandé avant 3 mois ; le deuxième dosage est

### PRINCIPES DU SUIVI DU CANCER DE LA PROSTATE

#### Clinique

- Toucher rectal annuel.

#### Biologique

- PSA total sérique : 1er dosage avant 3 mois, 2ème dosage à 6 mois, puis semestriel pendant 3 ans puis annuel.

- Transaminases : en cas de traitement par anti-androgène non stéroïdien à 1, 3 et 6 mois après le début du traitement ou en cas de symptomatologie digestive.

- Créatininémie : en cas de tumeur localement évoluée, de signes d'envahissement ou de compression urétérale.

#### Imagerie et biopsies

- Scintigraphie osseuse si évolution biologique (PSA > 5 ng/ml après PT ou RT ou PSA > 20 si surveillance) ou clinique.

- Échographie rénale si lésion clinique T3-T4 symptomatique.

- TDM abdomino-pelvienne si suspicion d'atteinte ganglionnaire ou IRM en cas de suspicion d'atteinte vertébrale.

- Pet-scan : pas d'indication reconnue.

- Échographie et biopsies de la région péri-anastomotique après prostatectomie ou de la prostate après radiothérapie ou curiethérapie : non recommandées en routine.

- Biopsies prostatiques après Ablatherm si PSA > 1 ng/ml après traitement ou si élévation continue de la valeur du PSA sur 3 dosages successifs à 3 mois.

recommandé à 6 mois, puis si le PSA total est indétectable, un dosage semestriel pendant les 3 premières années et ensuite annuel [6, 38]. Le PSA peut être dosé plus fréquemment en fonction de facteurs de risque de récurrence ou dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Quand il n'y a pas de cancer résiduel, le PSA s'abaisse rapidement après l'intervention jusqu'à un taux indétectable ( $<0,1$  ng/ml).

Il n'y a pas de consensus sur la valeur du seuil pour signifier l'échec biologique : il faut noter cependant que le nadir optimal est  $< 0,1$  ng/ml (ou  $< 0,07$  ng/ml qui représente la limite de détection biologique) pour les différentes méthodes de dosages ; il est estimé à  $0,4$  ng/ml pour AMLING [2]. Les patients dont la valeur du PSA est comprise entre  $0,1$  et  $0,2$  ng/ml ne présentent pas tous une progression clinique ou biologique [43] ; la persistance de tissu bénin résiduel pourrait expliquer la détectabilité du PSA.

Un seuil supérieur à  $0,2$  ng/ml est actuellement recommandé pour définir l'échec biologique. La progression ou la récurrence du cancer est définie par une élévation de la valeur du PSA supérieure à  $0,1$  ng/ml sur 2 (ou 3) dosages successifs [43].

La récurrence biologique ainsi définie correspond à 2 situations distinctes :

- le PSA ne s'abaisse pas jusqu'à un taux indétectable après prostatectomie totale. Ceci est en faveur, soit de la persistance de tissu prostatique résiduel, soit de l'existence de métastases asymptomatiques et infra-cliniques au moment du diagnostic ;
- le PSA s'élève après un période d'indétectabilité. Le délai de la récurrence et la vitesse d'élévation définie par le temps de doublement du PSA (PSADT) ont une valeur pronostique importante [18].

L'intérêt du toucher rectal dans le suivi carcinologique de la prostatectomie totale est faible ; une anomalie au TR est toujours accompagnée d'une augmentation de la valeur du PSA. Le TR après prostatectomie totale n'est recommandé qu'en cas de PSA détectable, s'il s'agit d'une tumeur de grade élevé ou si le risque de rechute locale est important [27,31].

#### *Après radiothérapie externe*

Après une radiothérapie externe (RTE), il n'y a pas de valeur seuil définie contrairement à ce qu'il se produit après une chirurgie. Un nadir  $< 1$  ng/ml ou même  $< 0,5$  ng/ml est corrélé avec une meilleure probabilité de survie [14, 22].

L'obtention du nadir peut cependant être très tardive après radiothérapie (jusqu'à 36 mois) [16, 22, 47].

On définit la rechute biologique après radiothérapie par trois dosages successifs en élévation à un mois d'intervalle [7].

Le temps de doublement de la valeur du PSA lors de la rechute est un facteur pronostique important et permet d'évoquer préférentiellement une rechute locale (s'il est long) ou une dissémination à distance (s'il est court) [10, 16, 17, 23, 37,47].

En cas d'hormonothérapie néo-adjuvante ou associée à une radiothérapie la cinétique du PSA est modifiée de façon prolongée. Un traitement hormonal de trois mois peut repousser d'un an la rechute biologique. On peut penser qu'un traitement adjuvant de 3 ans (comme effectué dans le protocole de l'EORTC) a une influence encore plus grande limitant la valeur du PSA comme outil du suivi.

Un rebond du PSA ("PSA bounce") correspondant à une re-élévation transitoire du PSA, supérieure à 15% de la valeur de PSA précédente, sur 6 mois, dans les 60 mois suivant le traitement initial par radiothérapie externe ou interstitielle [14]. Ce rebond survient en moyenne 9 mois après le traitement [40], et n'a pas de valeur prédictive défavorable, même si on observe un plus grand risque de récurrence biologique chez les patients présentant des fluctuations importantes du PSA [22].

Après radiothérapie le TR est effectué systématiquement de façon annuelle ou en cas de symptomatologie urinaire ou d'élévation du PSA pour déceler une récurrence locale clinique.

#### *Après curiethérapie exclusive à l'I 125*

- Le suivi repose sur le dosage du PSA total et sur la pratique du TR pendant une durée qui a moins bien été définie qu'après PR ou RTE mais globalement est calquée sur la radiothérapie externe.
- La régression du PSA est lente, permettant l'obtention du nadir entre 2 et 4 ans, voire la 5ème année ; le nadir optimal est inférieur à  $1$  ou  $0,5$  ng/ml (même  $0,3$  ng/ml) [41] ; la durée du nadir est également corrélée à un pronostic favorable ; l'échec biologique est défini par les critères du consensus de l'ASTRO (3 élévations successives du PSA après l'obtention du nadir) [7] ; cette définition est cependant difficile à appliquer en raison du phénomène de rebond [28].
- Après curiethérapie il n'y a pas de consensus actuel sur la fréquence des dosages même s'il est habituel de doser le PSA tous les 6 mois pendant plus de 10 ans.
- L'indication de biopsies prostatiques dans le cas d'augmentation du PSA après curiethérapie doit tenir compte du phénomène de rebond et reposer sur la possibilité de traitement de rattrapage local. Elles ne sont habituellement pas proposées dans les 2 années suivant la curiethérapie pour minimiser le risque de complications locales.
- Après curiethérapie comme après radiothérapie externe la biopsie rectale doit être évitée dans le cas de rectite radique en raison du risque de fistule prostatorectale [46].

#### *Après ultrasons de haute fréquence (HIFU)*

##### *Facteurs pronostiques d'évolution tumorale après HIFU*

La progression après traitement par HIFU est définie dans les protocoles d'évaluation :

- par la positivité d'une biopsie de contrôle, quelle que soit la valeur du PSA ;
- ou pour les patients présentant des biopsies négatives, 3 augmentations successives de la valeur du PSA avec une vélocité sur un an  $> 0,75$ .

La persistance d'un foyer cancéreux sur les biopsies après une première séance HIFU peut faire proposer la réalisation d'une seconde séance de traitement par HIFU ou une radiothérapie.

##### *Suivi après HIFU*

Le suivi après traitement par HIFU repose sur le dosage du PSA et dans certaines situations, des biopsies de la prostate. Un dosage du PSA est réalisé 3 mois après l'application des ultrasons. Le nadir du PSA après traitement est un facteur pronostique majeur.

- Si la valeur du PSA est inférieure à  $1$  ng/ml à 3 mois, le risque de récurrence est jugé faible. Une surveillance semestrielle du PSA peut être proposée pendant 3 ans. Il n'y a pas de nécessité à réaliser des biopsies de la prostate.

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES RECOMMANDATIONS DE SUIVI DU CANCER DE LA PROSTATE****Abstention surveillance**

- PSA semestriel pendant 4 ans, puis annuel

**Surveillance active**

- PSA tous les 3 à 6 mois
- Bilan local

**Après prostatectomie radicale**

- Premier dosage du PSA total sérique avant 3 mois ; deuxième dosage à 6 mois, puis si le PSA est indétectable, dosage semestriel pendant 3 ans et ensuite annuel.
- Un seuil  $\geq 0,2$  ng/ml est actuellement recommandé pour définir l'échec biologique.
- La progression ou la récurrence du cancer est définie par une élévation du PSA  $> 0,1$  ng/ml sur 2 (ou 3) dosages successifs.
- Le délai de la récurrence et la vitesse d'élévation définie par le temps de doublement du PSA (PSADT) ont une valeur pronostique importante.
- Le TR est recommandé en cas de PSA détectable ou s'il s'agit d'une tumeur de grade élevé ou si le risque de rechute locale est important.

**Après radiothérapie externe**

- Après RTE un dosage sérique du PSA est recommandé tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans.
- Il n'y a pas de valeur seuil définie.
- Un nadir  $< 1$  ng/ml ou même  $< 0,5$  ng/ml est corrélé avec une meilleure probabilité de survie.
- L'obtention du nadir peut être très tardive ( $> 36$  mois).
- On définit la rechute par 3 dosages successifs à un mois d'intervalle en élévation (consensus de l'ASTRO).
- En cas d'hormonothérapie associée la cinétique du PSA est modifiée et ces critères ne sont plus applicables.
- Un rebond du PSA peut survenir dans les mois qui suivent le traitement sans valeur prédictive défavorable.
- Un TR annuel est recommandé.
- Le délai d'apparition de la rechute et le temps de doublement du PSA ont une valeur pronostique importante.

**Après curiethérapie par implants permanents**

- Il n'y a pas de consensus sur le rythme et la durée du suivi : un dosage du PSA tous les 6 mois et un TR annuel sont habituellement réalisés pendant une durée de 10 ans.
- Un nadir  $< 0,5$  ng/ml est corrélé à une meilleure probabilité de survie.
- Les critères de l'ASTRO sont difficiles à appliquer dans les premières années en raison du phénomène de rebond.
- L'indication de biopsies de prostate en cas d'augmentation du PSA doit tenir compte du phénomène de rebond et repose sur les possibilités de traitement de rattrapage local.

**Après traitement par ultra sons de haute fréquence (HIFU)**

- Un dosage du PSA est réalisé 3 mois après l'application des ultrasons.
- Un nadir de PSA inférieur à 1ng/ml (voire 0,5ng/ml) à 3 mois est corrélé à un risque de récurrence faible.
- La réalisation de biopsies prostatiques de contrôle est proposée de principe pour une valeur de PSA nadir  $> 1$ ng/ml, ou en cas d'augmentation continue de la valeur du PSA sur 3 prélèvements successifs, ou si la vélocité annuelle du PSA dépasse  $> 0,75$
- Une surveillance semestrielle du PSA peut être proposée pendant 3 ans, puis annuelle.
- L'échec du traitement par HIFU est définie par la positivité d'une biopsie de contrôle ou pour les patients présentant des biopsies négatives, 3 augmentations successives de la valeur du PSA avec une vélocité sur un an  $> 0,75$

- Si la valeur du PSA est supérieure à 1 ng/ml à 3 mois, des biopsies prostatiques sont réalisées (3 à 6 mois après l'application des ultrasons).

Les biopsies peuvent être renouvelées en cas d'élévation significative du PSA ou sur 3 augmentations successives de sa valeur.

En cas de foyer tumoral résiduel prostatique révélé par la biopsie :

- Les patients présentant un cancer résiduel (biopsie positive) et une valeur du PSA ascendante sont habituellement retraités par une nouvelle séance d'HIFU.
- Les patients porteurs d'un foyer cancéreux résiduel associé à une valeur du PSA basse (inférieur à 2 ng/ml), avec une vélocité faible peuvent faire l'objet d'une surveillance. Un retraitement reste possible à tout moment au cours du suivi.
- Les patients présentant un PSA ascendant isolé, sans biopsie positive objectivée, font l'objet d'une surveillance incluant la recherche de foyers métastatiques.

La date optimale pour réaliser le retraitement se situe au-delà du sixième mois après le traitement initial.

**En cas d'abstention surveillance**

Deux approches différentes sont décrites : l'abstention surveillance et la surveillance active [29]. Historiquement, l'abstention-surveillance consistait en la recherche de signes de progression clinique avec instauration d'une hormonothérapie à l'apparition de symptômes liés à l'évolution tumorale ; un dosage du PSA était réalisé tous les 6 mois pendant 4 ans, puis annuellement [6, 8, 11, 25, 45].

Plus récemment, a été décrite l'approche de "surveillance active" [13] reposant sur le suivi du PSA tous les 3 à 6 mois et de l'extension locale avec mise en œuvre d'un traitement actif (et parfois à visée curative) dans le cas de progression avérée.

La définition de la progression du PSA chez les patients sous surveillance active est variable suivant les auteurs: critères de l'ASTRO, PSA  $> 20$  ng/ml, vélocité du PSA. Le temps de doublement du PSA est de 10,1 ans dans les cancers à faible risque évolutif. Lorsque le temps de doublement est inférieur à 3 ans, un traitement à visée curative peut être discuté [26].

## En cas de traitement hormonal

Après l'initiation d'un traitement hormonal, la valeur du PSA nadir est corrélée au temps de survie sans récurrence. L'abaissement du PSA est observé pendant une durée moyenne de 18 mois puis peut survenir une réaugmentation du taux, ce qui définit l'hormono-indépendance.

Après traitement hormonal, un premier dosage du PSA est recommandé à 3 mois pour déterminer le nadir après traitement. La date d'obtention du nadir du PSA est un facteur pronostique. Un dosage des transaminases est recommandé dans le cadre d'un traitement par anti-androgène non stéroïdien (flutamide) à 1, 3 et 6 mois après le début du traitement ou en cas de symptomatologie digestive. Une numération sanguine régulière est souhaitable en cas de traitement hormonal prolongé par BAC pour vérifier l'absence d'anémie sévère. Chez les patients à risque (antécédents de fracture, sous-poids, intoxication alcool-tabagique, corticothérapie, comorbidités, antécédents familiaux d'ostéoporose) la réalisation d'une ostéodensitométrie est recommandée [6,19].

En cas d'utilisation du zolédronate, une surveillance régulière de la fonction rénale et de la calcémie est indiquée selon les recommandations récentes des agences de régulation.

On ne parle d'échappement hormonal qu'après échec d'une hormonothérapie bien conduite, vérification d'une testostéronémie effondrée et confirmation de l'absence de syndrome de retrait défini par la poursuite de l'ascension du PSA, 4 semaines après l'arrêt de l'anti-androgène (6 semaines avec le bicalutamide). L'indication d'une chimiothérapie est envisagée; elle est de règle en cas de métastases symptomatiques et de métastases viscérales et est discutée dans les autres cas. Un nouveau bilan par scintigraphie osseuse (complétée par radiographies standard, IRM au besoin) et scanner abdomino-pelvien permet d'évaluer l'extension tumorale et d'anticiper la survenue de complications osseuses ou urologiques pouvant bénéficier d'un traitement spécifique.

Le but du traitement est avant tout d'améliorer les symptômes et la qualité de vie. Très récemment le docetaxel a montré une amélioration modeste de survie. La surveillance doit être essentiellement clinique pour apprécier le bénéfice et les effets secondaires des traitements

Il faut avant tout distinguer deux situations :

- Pour les patients traités par chimiothérapie dans le cadre d'essais cliniques, une baisse confirmée de 50% du PSA représente le critère de réponse biologique reconnu internationalement pour pouvoir évaluer les résultats thérapeutiques [9]. Le PSA y est dosé de façon protocolaire avant chaque cycle de chimiothérapie.

- Dans la pratique courante, un contrôle biologique aussi étroit ne se justifie pas.

La radiothérapie métabolique (strontium, samarium), du fait de sa myélotoxicité impose de respecter un intervalle d'au moins un mois avec la chimiothérapie et une surveillance hématologique. Les toxicités potentielles des irradiations à visée symptomatiques (essentiellement des métastases osseuses douloureuses) dépendent de la localisation, de l'importance des champs et des réserves médullaires du patient.

Enfin cette phase palliative (médiane de survie de 12 à 18 mois) nécessite une prise en charge et un suivi de la douleur et des soins de support par des équipes spécialisées.

*Travail réalisé par le sous-comité Prostate du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) Philippe BEUZEBOC, François CORNUD, Pascal ESCHWEGE, Vincent MOLINIE, Pierre MONGIAT-ARTUS, Jean Luc MOREAU, Michel PENEAU, Michael PEYROMAURE, Vincent RAVE-RY, Xavier REBILLARD, Pierre RICHAUD, Alain. RUFFION, Laurent SALOMON, Michel SOULIE, Frédéric STAERMAN, Arnauld VILLERS.*

## REFERENCES

- ADOLFSSON J., STEINECK G., HEDLUND P.O. : Deferred treatment of clinically localized prostate cancer. *Urology*, 1997 ; 50 : 722-726.
- AMLING C.L., BERGSTRAHL E.J., BLUTE M.L., SLEZAK J.M., ZINCKE H. : Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy : what is the most appropriate cut point ? *J. Urol.*, 2001 ; 165 : 1146-1151.
- ANONYMOUS : Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Working Party Investigators Group. *British J. urol.*, 1997 ; 79 : 235-246.
- ANAGNOSTOU T., DOUMAS K., REMZI M., DJAVAN B. : Postradical prostatectomy TRUS-guided anastomotic biopsy. Where do we stand today ? *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2004 ; 7 : 302-310.
- AUS G., HUGOSSON J., NORLÉN L. : Long term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J. Urol.*, 1995 ; 154 : 460-465.
- AUS G., ABBOU C.C., BOLLA M., HEIDENREICH A., VAN POPPEL H., SCHMID H-P, WOLFF J.M., ZATTONI F. : Guideline on prostate cancer. EAU update march 2005. *European Association of Urology*.
- ASTRO : Consensus statement : guidelines for PSA following radiation therapy. *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1997 ; 37 : 1035-1041.
- BRASSO K., FRIIS S., JUEL K. et AL. : Mortality of patients with clinically localised prostate cancer treated with observation for 10 years or longer: a population based study. *J. Urol.* ; 1999 ; 161 : 524-528.
- BUBLEY G.J., CARDUCCI M., DAHUT W., et AL. : Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer : recommendations from the Prostate Specific Antigen Working Group. *J. Clin. Oncol.* 1999 ; 17 : 3461-3467.
- BUYOUNOUSKI M.K., HANLON A.L., HORWITZ E.M., UZZO R.G. and POLLACK A. : Biochemical failure and the temporal kinetics of prostate specific antigen after radiation therapy with androgen deprivation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2005 ; 61 : 1291-1298.
- CHODAK G.W., THISTED R.A., GERBER G.S., JOHANSSON J.E., ADOLFSSON J., JONES G.W. et AL. : Results of conservative management of clinically localised prostate cancer. *N. Eng. J. Med.*, 1994 ; 330 : 242-248.
- CHODAK G.W., IVERSEN P., MC LEOD D.G., ET AL : Program and abstracts of the American Urological Association Annual Meeting ; May 21-26, 2005 ; San Antonio, Texas. Abstract 1013.
- CHOO R., KLOTZ L., DANJOUX C., MORTON G.C., DEBOER G., SZUMACHER E. ET AL : Feasibility study : watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J. Urol.*, 2002 ; 167 : 1664-1669.
- CRITZ F.A., LEVINSON A.K., WILLIAMS W.H., HOLLADAY D.A., HOLLADAY C.T. : The PSA nadir that indicates potential cure after radiotherapy for prostate cancer. *Urol.*, 1997 ; 49 : 322-326.
- CROOK J.M., BAHADUR Y.A., BOCIEK R.G. et AL. : Radiotherapy for localised prostate carcinoma. The correlation of pre-treatment prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. *Cancer*, 1997 ; 79 : 328-336.
- CROOK J.M., CHOAN E., PERRY G.A., ROBERTSON S., ESCHEW B.A. : Serum prostate-specific antigen profile following radiotherapy for prostate cancer : implications for patterns of failure and definition of cure. *Urology*, 1998 ; 51 : 566-572.
- D'AMICO A.V., WHITTINGTON R., MALKOWICZ S.B., SCHULTZ D., BLANK K., BRODERICK G.A., TOMASZEWSKI J.E., RENSHAW A.A.,

- KAPLAN I., BEARD C.J., ALAN WEIN A. : Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 1998 ; 280 : 969-974.
18. D'AMICO A.V., MOUL J., CARROLL P.R., SUN L., LUBECK D., CHEN M.H. : Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J. Urol.*, 2004 ; 172 : S42-S46.
  19. DIAMOND T.H., HIGANO C.S., SMITH M.R., GUISE T.A., SINGER F.R. : Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy : recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer*, 2004 ; 100 : 892-899.
  20. FERGUSON J.K., OSESTERLING J.R. : Patient evaluation if prostate cancer antigen becomes elevated following radical prostatectomy or radiation therapy. *Urol. Clin. North Am.*, 1994 ; 21 : 677-685.
  21. HAESE A., HULAND E., GRAEFEN M., HAMMERER P., NOLDUS J., HULAND H. : Ultrasensitive detection of prostate-specific antigen in the followup of 422 patients after radical prostatectomy. *J. Urol.*, 1999 ; 161 : 1206-1211.
  22. HANLON A., DIRATZOUIAN H., HANKS G.E. : Posttreatment prostate-specific antigen nadir highly predictive of distant failure and death from prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2002 ; 53 : 297-303.
  23. HANCOCK S.L., COX R.S., BAGSHAW M.A. : Prostate-specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J. Urol.*, 1995 ; 154 : 1412-1417.
  24. HELLMAN L., BRADLOW H.L., FREED S., LEVIN F.J., ROSENFELD R.S., WHITMORE W.F., ZUMOFF B. : The effect of flutamide on testosterone metabolism and the plasma levels of androgens and gonadotropins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1977 ; 45 : 1224-1229.
  25. JOHANSSON J.E., ADAMI H.O., ANDERSON S.O. et AL. : High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA*, 1992 ; 267 : 2191-2196.
  26. KLOTZ L.H., CHOO R., MORTON G., DANJOUX C. : Expectant management with selective delayed intervention for favorable-risk prostate cancer. *Can. J. Urol.*, 2002 ; 9 : 2-7.
  27. LATTOUF J.B., SAAD F. : Digital rectal exam following prostatectomy : is it still necessary with the use of PSA ? *Eur. Urol.*, 2003 ; 43 : 333-336.
  28. MERRICK G.S., WALLNER K.E., BUTLER W.M. : Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland. *J. Urol.*, 2003. 169 : 1643-1652.
  29. MOUL J.W., ANDERSON J., PENSON D.F., KLOTZ L.H., SOLOWAY M.S., SCHULMAN C.C. : Early prostate cancer : prevention, treatment modalities, and quality of life issues. *Eur. Urol.*, 2003 ; 44 : 283-293.
  30. NEWLING D. : Advanced prostate cancer : immediate versus deferred hormone therapy ? *Eur. Urol.*, 2001 ; 39 : 15-21.
  31. OBEK C., NEULANDER E., SADEK S., SOLOWAY M.S. : Is there a role for digital rectal examination in the followup of patients after radical prostatectomy ? *J. Urol.*, 1999 ; 162 : 762-764.
  32. OEFFELEIN M.G., RESNICK M.I. : Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration ? *Urology*, 2003 ; 62 : 207-213.
  33. PARTIN A.W., PEARSON J.D., LANDIS P.K., CARTER H.B., POUND C.R., CLEMENS J.Q., EPSTEIN J.I. and WALSH P.C. : Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology*, 1993 ; 43 : 649-659.
  34. PATEL A., DOREY F., FRANKLIN J., DEKERNION J.B. : Recurrence patterns radical retropubic prostatectomy : clinical usefulness of prostate-specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J. Urol.*, 1997 ; 158 : 1441-1445.
  35. PEARSON J.D. AND CARTER H.B. : Natural History of changes in prostate-specific antigen in early stage prostate cancer. *J. Urol.*, 1994 ; 152 : 1743-1748.
  36. POISSONNIER L., GELET A., CHAPELON J.Y., BOUVIER R., ROUVIERE O., PANGAUD C., LYONNET D., DUBERNARD J.M. : Résultats du traitement par ultrasons focalisés transrectaux du cancer localisé de la prostate (120 patients avec PSA  $\leq$  à 10 ng/ml). *Prog. Urol.*, 2003 ; 13 : 60-72.
  37. POLLACK A., HANLON A., PISANSKI T.M., SANDLER H.M., KUBAN D.A., CATTON, MICHALSKI J.M., ZELEFSKI M.J., KUPELIAN P.A., KESTIN L.L., VALICENTI R.K., DEWEESE T.L. : Which definition of biochemical failure after post-operative radiotherapy predicts best for clinical failure ? A multi-institutional analysis. Program and abstracts of the American Urological Association Annual Meeting ; May 21-26, 2005 ; San Antonio, Texas. Abstract 1136.
  38. POUND C.R., PARTIN A.W., EPSTEIN J.I., WALSH P.C. : Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol. Clin. North Am.*, 1997 ; 24 : 395-406.
  39. REBILLARD X., SOULIE M., DAVIN J.L. et CCAFU : Traitement par HIFU du cancer de la prostate : revue de la littérature et indications de traitement. *Prog. Urol.*, 2003 ; 13 : 1428-1457.
  40. ROSSER C.J., KUBAN D.A., LEVY L.B., CHICHAKLI R., POLLACK A., LEE A.K., PISTERS L.L. : Prostate-specific antigen bounce phenomenon after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *J. Urol.*, 2002 ; 168 : 2001-2005.
  41. SCHACHTER L.R., TEPER E., BROOKLYN N.Y., RABOY A., ALBERT P. : The relationship between PSA nadir and outcome in patients with clinically localized cancer treated with combination radiotherapy. Program and abstracts of the American Urological Association Annual Meeting ; May 21-26, 2005 ; San Antonio, Texas. Abstract 1026.
  42. SCHER H.I., EISENBERGER M., D'AMICO A.V., HALABI S., SMALL F.J., MORRIS M., et AL. : Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of a rising prostate-specific antigen : recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J. Clin. Oncol.*, 2004 ; 22 : 537-556.
  43. SCHILD S.E., WONG W.W., NOVICKI D.E., FERRIGNI R.G. and SWANSON S.K. : Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott IMx PSA assay. *Urology*, 1996 ; 47 : 878-881.
  44. STAMEY T.A., MCNEAL J.E., YEMOTO C.M., SIGAL B.M., JOHNSTONE I.M. : Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA*, 1999 ; 281 : 1395-1400.
  45. STEINBERG G.D., BALES G.T., BRENDLER C.B. : An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J. Urol.*, 1998 ; 159 : 1431-1436.
  46. STONE N.N., STOCK R.G. : Practical considerations in permanent brachytherapy for localized adenocarcinoma of the prostate. *Urol. Clin. N. Am.*, 2003 ; 30 : 351-362.
  47. ZAGARS G.K. AND POLLACK A. : Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother. Oncol.*, 1997 ; 44 : 213-221.

---

## SUMMARY

### **Follow-up of prostate cancer. Association Française d'Uro-Oncologie Committee Guidelines.**

*The follow-up of prostate cancer is especially justified now that effective treatment options are available in the case of recurrence. Conditions of follow-up of patients with prostate cancer vary according to age, comorbidities, tumour stage, prognostic factors at diagnosis and the previous treatment sequence.*