

# Cancer de la Prostate

Michel SOULIÉ,

Philippe BEUZEBOC, François CORNUD, Pascal ESCHWEGE,  
Nicolas GASCHIGNARD, Pascale GROSCLAUDE, Christophe HENNEQUIN,  
Philippe MAINGON, Vincent MOLINIÉ, Pierre MONGIAT-ARTUS,  
Jean-Luc MOREAU, Philippe PAPAREL, Michel PÉNEAU,  
Michaël PEYROMAURE, Vincent RAVERY, Xavier RÉBILLARD, Pierre RICHAUD,  
Laurent SALOMON, Frederic STAERMAN, Arnauld VILLERS



# Cancer de la Prostate

Depuis l'édition des Recommandations 2004, la prise en charge du cancer de la prostate s'est enrichie de nouvelles données tant sur le plan pronostique que thérapeutique.

La diminution constante de la mortalité spécifique du cancer de la prostate observée depuis quelques années aux USA et en France à travers les données des registres de cancer, répond en partie à l'intérêt du dépistage individuel pour les hommes de 50 à 75 ans ayant une longue espérance de vie supérieure à 10 ans.

Parmi les nouveautés, l'utilisation des schémas de 12 biopsies en pratique courante permet d'augmenter la rentabilité et l'interprétation des biopsies par l'expertise des anatomopathologistes. Celles-ci apportent toujours plus d'informations pronostiques par le pourcentage de biopsies positives et de tissu envahi, la présence quantifiée de grade élevé 4 ou 5. Le temps de doublement et la vélocité du PSA sont de nouveaux outils pronostiques utiles dès la phase diagnostique comme dans la phase de récurrence biochimique.

Les explorations radiologiques par IRM et IRM-spectroscopie trouvent progressivement leur place dans la phase diagnostique et dans le bilan d'extension des tumeurs localisées.

La classification des patients dans les groupes à risque de pro-

gression définis par D'AMICO, plus adaptés à la pratique quotidienne que les classiques stades cliniques, a été adoptée pour orienter les décisions thérapeutiques de même, lorsqu'elle est indiquée (risque intermédiaire et haut risque), l'expertise ganglionnaire reste chirurgicale en attendant la validation de la lympho-IRM. Le curage ganglionnaire mérite d'être exhaustif et de s'intéresser à des limites anatomiques plus étendues que la classique aire ilio-obturatrice trop limitée pour apporter les informations pronostiques.

Parmi les propositions thérapeutiques, la surveillance active va progressivement trouver sa place pour les tumeurs à très faible risque de progression chez des patients parfaitement adhérents aux modalités de suivi encore non validées. Les traitements multimodaux surtout pour les tumeurs à haut risque commencent à s'installer au sein des RCPO, lieu de la décision où l'urologue doit rester le pivot de la prise en charge. Des essais thérapeutiques continuent à être initiés régulièrement par l'AFU et GETUG dans les différentes indications de la radiothérapie, de la chirurgie, de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie. Il est capital que les urologues soient les acteurs de cette dynamique qui permettra de répondre à moyen terme aux nombreuses questions en suspens qui intéressent leur pratique quotidienne cancérologique.

## CLASSIFICATION TNM 2002 DU CANCER DE LA PROSTATE

### I. CLASSIFICATION CLINIQUE (cTNM)

#### T Tumeur primitive

**TX** : tumeur primitive non évaluée

**T0** : tumeur primitive non retrouvée

**T1** : tumeur ni palpable ni visible en imagerie

**T1a** : tumeur occupant moins de 5% du tissu réséqué

**T1b** : tumeur occupant plus de 5% du tissu réséqué

**T1c** : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du PSA.

*N.B. : le grade de Gleason n'est pas pris en compte dans la classification de l'UICC. La classification de l'American Joint Committee intègre le score de Gleason pour différencier le T1a du T1b :*

- T1a < 5% du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5

- T1b > 5% du tissu réséqué et/ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5

**T2** : tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

**T2a** : tumeur concernant la moitié d'un lobe ou moins

**T2b** : tumeur concernant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes

**T2c** : tumeur concernant les deux lobes

**T3** : extension au-delà de la capsule

**T3a** : extension extra capsulaire uni- ou bilatérale

**T3b** : extension aux vésicules séminales

**T4** : extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne

#### N Ganglions régionaux

**NX** : ganglions régionaux non évalués

**N0** : absence de métastase ganglionnaire régionale

**N1** : atteinte ganglionnaire régionale

#### Métastases à distance

**MX** : métastases à distance non évaluées

**M0** : absence de métastase à distance

**M1** : métastases à distance

**M1a** : ganglions non régionaux

**M1b** : os

**M1c** : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

## II. CLASSIFICATION PATHOLOGIQUE (pTNM)

### pT Tumeur primitive

**pT2** : tumeur limitée à la prostate

**pT2a** : tumeur limitée à un demi-lobe ou moins

**pT2b** : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe mais pas des deux lobes

**pT2c** : tumeur bilatérale

**pT3** : extension extra prostatique

**pT3a** : extension extra-prostatique

**pT3b** : atteinte des vésicules séminales

**pT4** : envahissement de la vessie ou du rectum

*N.B. : le stade pT1 n'existe pas. Le stade pT0 n'est pas précisé dans la version 2002 (absence de tumeur identifiée sur le spécimen de prostatectomie totale), de même que le stade pTX (stade pathologique non évalué).*

### R Reliquat tumoral post-opératoire

L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après prostatectomie totale (statut des marges chirurgicales) est décrite dans la classification UICC à l'aide du symbole R. Son emploi, facultatif, précise le statut tumoral après le traitement pour une meilleure prédiction du pronostic.

Les marges après prostatectomie totale sont identifiées comme suit :

**Rx** : présence de résidu tumoral non évaluée

**R0** : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique

**R1** : reliquat tumoral microscopique (préciser focal ou étendu)

**R2** : reliquat tumoral macroscopique

## I. CHIMIOPRÉVENTION DU CANCER DE LA PROSTATE

### 1. Introduction

La chimioprévention est l'utilisation de molécules naturelles ou synthétiques dans l'objectif de (i) prévenir l'initiation tumorale, (ii) d'inhiber la promotion des cancers et (iii) de retarder la progression. L'initiation, la promotion et le développement des cancers sont le fruit d'une interaction entre des anomalies génétiques constitutives et l'exposition à des carcinogènes (facteurs épigénétiques). La carcinogenèse est la traduction de ces interactions qui se font au cours de la vie et vont induire des dommages génétiques cumulatifs conduisant au cancer. Les agents chimiopréventifs doivent interrompre la propagation clonale de cellules anormales en protégeant les cellules des dommages qui vont altérer les acides nucléiques, en retardant ou en inversant la malignité ou encore en induisant la mort des cellules endommagées présentes au sein des lésions préneoplasiques. A côté du rationnel biomoléculaire, les agents chimiopréventifs doivent avoir une faible toxicité, car ils seront proposés essentiellement à des sujets non malades (principalement à haut risque de cancer mais non atteints par la maladie).

La chimioprévention peut être effectuée à trois niveaux : niveau primaire, niveau secondaire et niveau tertiaire.

*La chimioprévention primaire* est un concept dont l'objectif est la prévention du cancer chez des patients à haut risque tumoral, *la chimioprévention secondaire* doit permettre de prévenir le cancer chez des patients ayant des lésions pré-neoplasiques et *la chimioprévention tertiaire* a pour objectif de prévenir la récurrence de la maladie chez des malades ayant déjà été traités pour ce cancer. Le cancer de la prostate est donc un bon candidat à la chimioprévention (1-3). Les obstacles au développement d'essais randomisés versus placebo et en double aveugle sont nombreux (4-6). De même, l'évaluation de leurs résultats est proportionnelle à la lenteur d'apparition et de progression du cancer impliquant un long suivi de cohorte de nombreux patients. C'est la raison pour laquelle il existe peu d'essais dans ce domaine pour le cancer de la prostate. D'autre part, la comparaison des résultats des études disponibles est difficile à réaliser, les objectifs finaux étant souvent différents : détection des cancers ou des lésions pré-neoplasiques (PIN) sur des biopsies, variation du PSA, mortalité par cancer (qui est le meilleur marqueur et le plus long à survenir) (7-9).

Les molécules proposées pour la chimioprévention sont issues d'analyses épidémiologiques ou d'études in vitro ou in vivo comme la prise de finastéride, d'inhibiteur de la cyclo-oxygénase, d'agent différenciant (rétinoïdes, ligands des « peroxyosomes proliferator activated receptor »), de molécules réagissant avec les signaux de transduction (inhibiteur de la PKC...), d'agents proapoptotiques... Les analyses nutritionnelles ont permis de proposer des molécules comme le lycopené, les vitamines E et D, le sélénium, les isoflavones...

Des modifications du régime alimentaire permettant de réduire l'absorption de graisses saturées semblent protéger les patients du risque de cancer de la prostate. Les connaissances des mécanismes du développement du cancer de la prostate donnent dès maintenant le substratum scientifique pour développer des essais de chimioprévention (2). Ainsi, les résultats du premier essai de chimioprévention initié en 1994 à large échelle a été rendu en 2003 : il s'agit de l'essai Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) (10).

## 2. La chimioprévention : quelles molécules ?

Les principales molécules candidates à des essais de chimioprévention peuvent être classées selon les mécanismes d'action qu'elles ont (11) :

- les anti-androgènes (12) :
  - inhibiteurs de la 5 alpha réductase (Finastéride) (13, 14)
  - les anti-androgènes non stéroïdiens (Flutamide) (15, 16)
- Les régulateurs de la fonction du récepteur aux androgènes et agents différenciants :
  - Les rétinoïdes (fenretinide, vitamine A, D, ...) (7, 17-21)
  - Les analogues des œstrogènes (tamoxifène) (22)
  - Les glitazones (ligands des Peroxysome Proliferator Activated Receptor)
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :
  - Le sulindac
  - Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2
- Les inhibiteurs de la synthèse des polyamines :
  - Le Difluorométhylornithine (DFMO) (23-25)
- Les thérapeutiques de détoxification des carcinogènes (inducteur du cytochrome P 450) :
  - L'oltipraz\* (qui est un anti-schistosomal)
- Les antioxydants (26, 27) :
  - Vitamine E
  - Sélénium (28, 29)
  - Lycopène
  - Isoflavone (30, 31)
- Les médicaments antiangiogénèse :
  - Le linomide (32)

La vitamine E et le sélénium sont en cours d'évaluation et les résultats des études devraient être connus dans 2 ans environ (essai SELECT).

Les auteurs de l'essai PCPT ont montré que le finastéride modifiait l'histoire naturelle du cancer de la prostate en diminuant le nombre de cas de cancer dans le groupe traité (- 24,8%), sans modifier la mortalité (10). Néanmoins avec le finastéride, le nombre de cas de cancer ayant un potentiel agressif (haut grade) est significativement augmenté comparativement au groupe témoin (6,4% versus 5,1%), même si l'incidence cumulée ne se

modifie pas pendant la période de suivi de l'étude (7 ans). L'explication n'est pas complètement clarifiée (réduction du volume prostatique permettant une meilleure détection des cancers de haut grade, meilleure performance du PSA pour le groupe traité, modifications histo-pathologiques dues au finastéride).

D'autres essais sont prometteurs et méritent une attention particulière tels que ceux utilisant les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 ou d'autres antioxydants. C'est le cas d'un essai de prévention tertiaire comparant les effets du jus de grenade sur la cinétique du PSA après un traitement local à visée curative chez des patients ayant un cancer de la prostate en récurrence biologique. Les auteurs ont montré que le temps de doublement du PSA était 4 fois plus lent dans le groupe traité. Les molécules présentes dans le jus de grenade ont un effet sur la prolifération tumorale et sont probablement des antioxydants.

La chimioprévention peut aussi s'effectuer par une modification des régimes alimentaires comprenant en particulier une baisse d'absorption des graisses et une prise plus importante de fibres. Cet aspect nutritionnel rentre aussi dans le cadre de la prévention des risques cardiovasculaires et de l'obésité. Ainsi, un certain nombre de stratégies d'action peut être proposé et concernera des règles hygiéno-diététiques claires données dans le cadre de l'éducation et de l'information du consommateur permettant ainsi une diminution sensible de la carcinogénèse et donc de l'incidence du cancer de la prostate.

## 3. Les essais actuels de chimioprévention

Les essais actuels ont été initiés pour certains à partir de connaissances issues de la médecine holistique, pour d'autres sur des arguments scientifiques obtenus à partir de modèles parfois éloignés du cancer de la prostate ou encore à partir d'études épidémiologiques (33-42). C'est ainsi que le finastéride module les effets de la testostérone, l'alpha tocophérol et le sélénium modulent les dommages de l'ADN grâce à ses effets antioxydants, que les inhibiteurs de la cyclooxygénase induisent l'apoptose des cellules tumorales et participent à la détoxification de substances carcinogéniques.

Dans l'essai SELECT, où sont étudiés les effets du sélénium et de l'alpha-tocophérol, ce sont des études épidémiologiques qui ont permis son initiation (43). Ces deux molécules ont réduit d'un tiers pour le premier et de deux tiers pour le second le risque de développer un cancer de la prostate lors d'analyse secondaire d'essais randomisés prospectifs et contrôlés étudiés dans d'autres pathologies néoplasiques.

Les essais cliniques de chimioprévention sont spécifiques et leur construction dépend de l'objectif que l'on s'assigne initialement (44-49). Il existe plusieurs options :

- La première consiste à démontrer in vivo la diminution du risque de cancer de la prostate après examen histologique. Tel est le cas pour l'essai PCPT (50, 51). Ces essais ont une durée importante supérieure à 10 ans à l'origine d'un coût financier conséquent. Pour réduire les coûts et la durée de tels essais, le bon exemple serait d'inclure les patients ayant une néoplasie intra épithéliale (PIN) prostatique (52-54), comme dans l'étude 9917 du SWOG, ou ceux ayant un PSA élevé avec des biopsies négatives (55). Les études épidémiologiques ont

montré que ces patients avaient un fort risque de développer un cancer de la prostate en comparaison de la population générale.

- Une autre approche de chimioprévention consiste à étudier les modifications présentes

au sein de la prostate chez les patients relevant d'une prostatectomie totale. Ces patients reçoivent de façon randomisée une chimioprévention ou un placebo. L'impact de ces molécules pourra être étudié au niveau de la glande et du cancer à l'aide d'analyses immunohistochimiques, d'analyses de l'expression des gènes ou d'études électrophorétiques 2 D (analyse du protéome) (56). Il est possible d'évaluer les effets de ces drogues dans les différentes régions de la glande prostatique (sur le cancer lui-même, sur les lésions de PIN ou sur les lésions bénignes), comme dans l'étude 9812 du SWOG.

Dans d'autres études, il serait possible de randomiser des hommes à haut risque de cancer de la prostate susceptibles d'être suivis par des biopsies selon des schémas d'études où seront répétés des examens sanguins tous les 3 mois et des biopsies prostatiques tous les 6 mois : l'objectif étant de déterminer la fréquence d'apparition du cancer et d'évaluer les modifications moléculaires de l'impact thérapeutique du groupe traité.

La population à étudier est aussi un élément intervenant dans la stratégie d'un essai de chimioprévention (45). Idéalement, le patient devrait être sélectionné selon son profil pharmacogénomique. En effet, les mécanismes d'action de l'agent étudié peuvent varier d'un individu à l'autre selon la capacité à activer ou au contraire inactiver le récepteur qu'il est censé reconnaître.

#### 4. Conclusion

L'application de la chimioprévention à la population générale est émergente. Les molécules proposées pour les essais sont de plus en plus nombreuses. Le dépistage individuel du cancer de la prostate étant devenu de plus en plus fréquent, la question du régime ou de la molécule à prendre pour prévenir l'apparition de ce cancer sera plus fréquemment posée. Pour y répondre, la recherche fondamentale aidera à mieux comprendre les mécanismes de la carcinogénèse du cancer de la prostate à travers de nouveaux modèles expérimentaux, à identifier de nouvelles molécules de chimioprévention et les cibles grâce à des essais thérapeutiques adaptés au coût le plus faible possible.

**Il est encore trop tôt pour recommander telle ou telle modalité de prévention à la population masculine à risque de cancer de la prostate.** Pour autant, il est possible d'effectuer à titre individuel des efforts dans l'alimentation, qui si elle permet au minimum de réduire le risque de cancer (étude SUVIMAX), permettra de réduire le risque de mortalité cardiovasculaire qui est encore à ce jour la première cause de mortalité de l'homme après 50 ans.

## Essais de chimioprévention du cancer de la prostate

Les différents essais cliniques actuels proposés aux USA en particulier sont énumérés dans ce chapitre.

### 1. ESSAIS AVEC DES ANTIOXYDANTS.

#### Essai 1 :

**Intitulé :** Phase III Randomized Study of Selenium and Vitamin E for the Prevention of Prostate Cancer (SELECT Trial)

**Rationnel :** Le sélénium et la vitamine E semblent diminuer le risque d'apparition du cancer prostatique dans des essais cliniques réalisés chez des patients atteints d'un autre cancer. Le mécanisme d'action supposé est basé sur l'activité antioxydante de ces molécules.

**Eligibilité :** Patient âgé de plus de 55 ans ou de 50 ans au minimum pour les sujets à peau noire, ne pas avoir eu de cancer prostatique, pas d'autres cancers excepté les tumeurs cutanées autres que le mélanome, dans les 5 dernières années.

**Contact :** Eric Klein, MD, Tel : 216-444-5591, Southwest Oncology Group

#### Essai 2 :

**Intitulé :** Phase I Study of Lycopene for the Chemoprevention of Prostate Cancer

**Rationnel :** Le lycopène a une forte activité antioxydante et semble être impliqué dans la prévention de l'initiation tumorale in vitro.

**Eligibilité :** Avoir entre 18 et 45 ans, être en bonne santé, ne pas prendre de traitements médicaux au long cours, ne pas fumer ou avoir arrêté de fumer depuis plus de 3 mois, pas d'allergie aux produits à base de tomate.

**Contact :** David M. Gustin, MD, Tel : 312-996-3893, University of Illinois at Chicago Health Sciences Center

#### Essai 3 :

**Intitulé :** Phase II Study of Pomegranate Juice in Patients With Indication of Recurrent Adenocarcinoma of the Prostate

**Rationnel :** Le jus de grenade contient des molécules qui abaissent ou ralentissent l'augmentation du PSA. Ce produit pourrait retarder ou prévenir la récurrence du cancer de la prostate.

**Eligibilité :** Avoir 18 ans au moins, être en bonne santé, ne pas être atteint d'un cancer de prostate métastatique, ne prendre de traitements hormonaux.

**Contact :** Alan Pantuck, MD, Tel : 310-206-2436, Johnson Comprehensive Cancer Center, UCLA

#### Essai 4 :

**Intitulé :** Phase III Randomized Study of Selenium as Chemoprevention of Prostate Cancer in Patients With High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia

**Rationnel :** Le sélénium a des propriétés antioxydantes qui semblent prévenir l'initiation du cancer de la prostate in vitro.

**Eligibilité** : Avoir 40 ans au moins, ne pas avoir de cancer de la prostate

**Contact** : Jim Marshall, PhD, Tel : 716-845-8444; 1-800-767-9355, Southwest Oncology Group

#### **Essai 5 :**

**Intitulé** : Randomized Pilot Study of Isoflavones Versus Lycopene Prior to Radical Prostatectomy in Patients With Localized Prostate Cancer

**Rationnel** : Le lycopéne et les isoflavones ont une forte activité antioxydante et semble être impliqués dans la prévention de l'initiation tumorale in vitro.

**Eligibilité** : Avoir entre 40 et 80 ans, avoir une prostatectomie radicale planifiée dans les 4-6 semaines après les biopsies.

**Contact** : N.B. Kumar, PhD, RD, FADA, Tel : 813-903-6885, CCOP - H. Lee Moffitt Research Base

#### **Essai 6 :**

**Intitulé** : Randomized Study of Isoflavones in Reducing Risk Factors in Patients With Stage I or II Prostate Cancer

**Rationnel** : les isoflavones du soja ont une forte activité antioxydante et semble être impliqués dans la prévention de l'initiation tumorale in vitro.

**Eligibilité** : Avoir entre 50 et 80 ans, pas de traitement pour le cancer de la prostate

**Contact** : N.B. Kumar, PhD, RD, FADA, Tel : 813-903-6885, CCOP - H. Lee Moffitt Research Base

## **2. INHIBITEUR DE LA CYCLOOXYGÉNASE 2**

**Intitulé** : Phase I Randomized Study of Neoadjuvant Celecoxib Followed By Prostatectomy in Patients With Localized Prostate Cancer

**Rationnel** : Le Celecoxib (Celebrex\*) a des propriétés antiprolifératives in vitro dans le cancer prostatique.

**Protocole** : Patient âgé de plus de 18 ans, pas de cancer de prostate métastatique, pas de traitement médical du cancer de la prostate, traitements du cancer de la prostate datant de plus de 4 semaines

**Contact** : Michael Carducci, MD, Tel : 410-614-3977, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

## **3. ESSAIS NUTRITIONNELS**

#### **Essai 1 :**

**Intitulé** : Phase II Randomized Prevention Study of Fat- and/or Flaxseed-Modified Diets in Patients With Newly Diagnosed Prostate Cancer

**Rationnel** : La consommation de graisse semble être impliquée dans le développement du cancer prostatique. Une consommation contrôlée de graisse pourrait réduire la progression du cancer de prostate.

**Protocole** : Patient âgé de plus de 18 ans, programmé pour une prostatectomie radicale dans au moins 3 semaines et ayant eu la biopsie de prostate depuis au moins 2 semaines.

**Contact** : Dean E. Brenner, MD, Tel : 800-865-1125, CCOP - University of Michigan Research Base

#### **Essai 2 :**

**Intitulé** : Phase II Randomized Study of Dietary Soy in Patients With Elevated PSA Levels

**Rationnel** : La supplémentation en protéines du soja semble prévenir ou retarder le développement du cancer de la prostate chez des patients ayant un taux élevé de PSA.

**Protocole** : Patient âgé de plus de 50 ans, n'ayant pas reçu de traitement hormonal, ayant eu il y a 6 mois au moins une RTUP et n'ayant pas eu de d'orchidectomie.

**Contact** : William Robert Lee, MD, Tel : 336-716-4981, Cancer and Leukemia Group B

#### **Essai 3 :**

**Intitulé** : Phase II Randomized Study of the Effects of a Low Fat, High Fiber Diet on Serum Factors in Patients With Prostate Cancer

**Rationnel** : La consommation de graisse et un faible apport de fibres semblent être impliqués dans le développement du cancer prostatique. Une consommation contrôlée de graisse pourrait réduire la progression du cancer de prostate.

**Protocole** : Patient âgé de 40 à 80 ans, n'ayant pas reçu de traitement pour ce cancer, capable de venir à l'UCLA à Los Angeles 3 jours par semaine pendant 4 semaines et n'ayant pas eu d'orchidectomie.

**Contact** : William Aronson, MD, Tel : 310-268-3446, Johnsson Comprehensive Cancer Center, UCLA

## **4. AUTRES ESSAIS**

**Intitulé** : Phase II Randomized Study of Genistein in Patients With Localized Prostate Cancer Treated With Radical Prostatectomy

**Rationnel** : La génistéine qui est un isoflavone présent dans le soja, semble ralentir la croissance des cellules tumorales prostatiques en bloquant l'action de certaines enzymes impliquées dans le développement tumoral.

**Protocole** : Patient âgé de plus de 18 ans, ne pas avoir eu le diagnostic de la maladie il y a plus de 6 mois, programmé pour une prostatectomie radicale.

**Contact** : Raymond C. Bergan, MD, Tel : 312-908-5284, Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center, Northwestern University

**Intitulé** : Phase IIB Randomized Chemoprevention Study of Eflornithine (DFMO) in Patients at High Genetic Risk For Prostate Cancer

**Rationnel** : L'eflornithine semble prévenir le développement du cancer de prostate (rôle dans la différenciation cellulaire).

**Protocole** : Patient âgé de 35 à 70 ans, qui doivent avoir 1 ou plusieurs frères ou cousins du 1<sup>er</sup> degré d'un âge inférieur à 70 ans ayant un cancer de la prostate. Le patient ne doit pas avoir de cancer de prostate ou de lésions préneoplasiques. Le cas échéant, la prise de finastéride doit être terminée depuis plus de 3 mois et le patient ne doit pas avoir eu de radiothérapie pelvienne.

**Contact** : Thomas Edward Ahlering, MD, Tel : 714-456-8200, Chao Family Comprehensive Cancer Center

## ANNEXE 2

<b>Titre</b>	<b>Investigateur principal</b>	<b>Etat USA</b>	<b>Institution</b>
Cancer Prevention by Selenium-Enriched Allium Vegetables	Ip, Clement	NY	Roswell Park Cancer Institute Corp
Nutritional and Biochemical/Genetic Markers of Cancer	Stampfer, Meir	MA	Brigham and Women's Hospital
Nutritional Prevention of Cancer	Marshall, James R	NY	Roswell Park Cancer Institute Corp
Omega 3 Fatty Acids & Tumor Membrane Structure/ Function	Stillwell, William	IN	Indiana Univ-Purdue Univ at Indianapolis
Glutathione S-Transferase M and Cancer Susceptibility	Clapper, Margie	PA	Fox Chase Cancer Center
Biomarkers of Genetic Damage and Antioxidant	Perera, Frederica	NY	Columbia University Health Sciences
Prevention of DNA Oxidation by Tocopherol & Carotenoids	Van Breemen, Richard	IL	University of Illinois at Chicago
Regulation of Phase 2 Genes by Isothiocyanates	Kong, A-N	NJ	Rutgers the St Univ of NJ New Brunswick
Preclinical Prostate Cancer Chemoprevention Studies	Bosland, Maarten	NY	New York University School of Medicine
Phase III Trial of Selenium for Prostate Cancer Prevent	Ahmann, Frederick	AZ	University of Arizona
Dietary Soybean Components Affect on Prostate Cancer Pro	Zhou, Jin-Rong	MA	Beth Israel Deaconess Medical Center
Cancer Chemopreventive Mechanisms of Green Tea	Mukhtar, Hasan	OH	Case Western Reserve University
New Triterpenoids for Chemoprevention of Cancer	Sporn, Michael	NH	Dartmouth College
Retinoids, M6P/IGF II Receptor & Cell Growth Regulation	Kang, Jing	MA	Massachusetts General Hospital
Selenoprotein as a Target for Cancer Prevention	Gladyshev, Vadim	NE	University of Nebraska Lincoln
Selenium, Aminothiols, and Radiation	Diamond, Alan	IL	University of Illinois at Chicago
Receptor Signaling, Phytic Acid and Prostate Cancer	Agarwal, Rajesh	CO	University of Colorado Hlth Sciences Ctr
Absorption and Metabolism of Isoflavones	Hu, Ming	WA	Washington State University
Growth Control of Prostate Cancer Cells by Plant Phenols	Young, Charles	MN	Mayo Clinic Rochester
Effects of Lycopene on High-Risk Prostatic Tissue	Gann, Peter H	IL	Northwestern University
Vitamin D Analogs for Chemoprevention of Prostate Cancer	Foster, Barbara A	NY	Roswell Park Cancer Institute Corp
Physicians Health Study II: Prevention Trial of Vitamins	Gaziano, Michael J	MA	Brigham and Women's Hospital
Calcidiol Therapy for Prostate Cancer	Schwartz, Gary	NC	Wake Forest University
Chemoprevention of Prostate Cancer by Sanguinarine	Ahmad, Nihal	WI	University of Wisconsin Madison
Prostate Cancer Chemoprevention by Cox 2 Inhibition	Mukhtar, Hasan	WI	University of Wisconsin Madison
Dietary Isoflavone Regulated Genes in Prostate Cancer	Rice, Lori	FL	University of Florida
Prostate Cancer Chemoprevention by Apigenin	Gupta, Sanjay	OH	Case Western Reserve University

Chemopreventive Effects of Dietary Cottonseed Oil	Lin, Young	OH	Ohio State University
Chemopreventive Action of Human Selenium Binding Protein	Sytkowski, Arthur	MA	Beth Israel Deaconess Medical Center
Inhibition of Prostate Carcinogenesis by Apigenin	Gupta, Sanjay	OH	Case Western Reserve University
Death Receptors in Prostate Cancer Biology and Apoptosis	Sheikh, M.	NY	Upstate Medical University
Allium Compounds in Control of Human Prostate Cancer	Pinto, John	NY	American Health Foundation
Molecular Correlates of Soy in Humans	Bergan, Raymond C	IL	Northwestern University
Molecular Mechanisms of Aspirin in Cancer Prevention	Dong, Zigang	MN	University of Minnesota Twin Cities
Natural Inhibitors of Carcinogenesis	Pezzuto, John	IL	University of Illinois at Chicago
SPORE in Prostate Cancer	Coffey, Donald	MD	Johns Hopkins University
The Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)	Goodman, Gary	WA	Fred Hutchinson Cancer Research Center
Prostate Cancer Chemoprevention Clinical Trials	Bosland, Maarten	NY	New York University School of Medicine
Selenium Based Chemoprevention	Coltman, Charles A	TX	Ctrc Research Foundation
Phase II Chemoprevention Trial of SE and Prostate Cancer	Ahmann, Frederick	AZ	University of Arizona
Chemoprevention of Familial Prostate Cancer	Meyskens, Frank L	CA	University of California Irvine
Efficacy Studies of Chemopreventive Agents in Animal Models, WS 90	McCormick, David	IL	IIT Research Institute
Preclinical Evaluations of Intermediate Endpoints & Their Modulation of Chemoprev	Cunha, Gerald	CA	Regents of the University of California
Screening of Chemopreventive Agents by Molecular Profiling Using Stable Clones of	Kennedy, Ann	PA	Trustees of University of Pennsylvania
Efficacy Testing of Selected Chemopreventive Agents in the Tramp	Mukhtar, Hasan	OH	Case Western Reserve University
Efficacy Studies of Chemopreventive Agents in Animal Models, WS #94	McCormick, David	IL	I I T Research Institute Inc
Preclinical Evaluation of Intermediate Endpoints and Their Modulation by Chemopre	Telang, Nitin	NY	Strang Cancer Prevention Center
In Vitro Screening of Chemopreventive Agents that Inhibit Induction of Angiogenes	Sharma, Sheela	VA	Mantech Environmental Technology
Efficacy Studies of Chemopreventive Agents in Animal Models, WS 97	McCormick, David	IL	I I T Research Institute
Phase I Single and Multiple-Dose Safety and Pharmacokinetic Clinical Studyof Bowm	Kennedy, Ann	PA	University of Pennsylvania Inc
Chronic Oral Toxicity Studies of Characterized Isoflavone Mixture in Rats and Dog	McCormick, David	IL	I I T Research Institute Inc
Efficacy Studies of Chemopreventive Agents	McCormick, David	IL	IIT Research Institute

# EPIDÉMIOLOGIE ET DÉPISTAGE - RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES DU CANCER DE LA PROSTATE

## I. EPIDÉMIOLOGIE

### Données épidémiologiques

- En France, cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans
- Quatrième cause de décès par cancer dans la population générale
- Deuxième cause de décès par cancer chez l'homme
- Augmentation de l'incidence d'environ 8% par an
- Diminution de la mortalité spécifique d'environ 7% par an
- Taux croissant de tumeurs localisées par le fait du dépistage individuel

### 1. Le cancer de la prostate en France

#### Incidence

En France, comme dans la majorité des pays développés, le cancer de la prostate est le premier cancer chez l'homme de plus de 50 ans. En 2000, il représentait environ 25% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez l'homme (1). Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués, estimé par le réseau Francim, était de 40309 pour l'année 2000 (2). Il serait de plus de 50000 en 2005.

L'incidence du cancer de la prostate est en constante augmentation, du fait du vieillissement de la population et de la diffusion du dépistage individuel. Le taux d'incidence standardisé est passé de 25,3/100000 en 1980 à 75,3/100000 en 2000 (1). L'augmentation du taux d'incidence est croissante, estimée actuellement à 8% par an. En 1998, la probabilité pour un français de se voir diagnostiquer un cancer de la prostate au cours de sa vie était de 13% (contre 8% en 1992) soit un homme sur huit.

L'incidence du cancer prostatique augmente en fonction de l'âge. Près de 66% des cancers de la prostate sont diagnostiqués avant l'âge de 70 ans et 45% après l'âge de 75 ans. Cependant, l'âge médian lors du diagnostic diminue. Il est d'environ 70 ans dans les études récentes, alors qu'il était de 74 ans en 1995 (3). D'autre part, le risque de développer un cancer prostatique augmente nettement pour les hommes jeunes. En effet, le risque de développer un cancer prostatique avant 75 ans est estimé à 7,3% pour un homme né en 1928 ; ce risque serait multiplié par 2,97 pour un homme né en 1943 et par 4,9 pour un homme né en 1953 (1). L'évolution de l'incidence est majeure dans la tranche d'âge 55-69 ans, du fait des recommandations actuelles de dépistage individuel chez les hommes ayant une longue espérance de vie.

Dans les années 1980, de fortes disparités sont apparues entre les différents départements français concernant l'incidence du cancer de la prostate. Ces disparités ont ensuite disparu et l'incidence est aujourd'hui relativement homogène sur le territoire français (4). Du fait de l'étude ERSPC dans l'Hérault, l'incidence a augmenté de 90% entre 1997 et 2002, plaçant le cancer de la prostate au premier rang des cancers, tous sexes confondus (5).

#### Mortalité

En France, le cancer de la prostate représente la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme (après le cancer pulmonaire) et la quatrième cause de décès par cancer dans la population générale. Avec 10004 décès en 2000, le cancer prostatique représentait 10% des causes de décès par cancer chez l'homme.

Le taux de mortalité par cancer de la prostate a augmenté de 0,17% par an de 1980 à 2000, mais une enquête menée entre 1990 et 1996 a révélé que ce taux de mortalité avait diminué dans cinq départements français (6). Une étude datant de 2006 a montré une baisse de la mortalité globale par cancer de la prostate entre 1988 et 2003 (7). Dans cette étude, le nombre rapporté de décès par cancer de la prostate en 2003 était descendu à 9448, sur un total de 88 126 décès par cancer chez l'homme (soit 10,7%). D'après une étude du réseau Francim, la mortalité liée au cancer de la prostate diminue actuellement de 7% par an (8).

En 2006, le taux de survie globale à 5 ans d'un patient atteint d'un cancer de la prostate était estimé à 77% (8).

Les taux de mortalité du cancer de la prostate augmentent avec l'âge : 65,2/10<sup>6</sup> pour les 65-69 ans, 136,9/10<sup>6</sup> pour les 70-74 ans, 260,5/10<sup>6</sup> pour les 75-79 ans, 459,2/10<sup>6</sup> pour les 80-84 ans, et 900,9/10<sup>6</sup> pour les plus de 85 ans. Cependant, la mortalité ajustée à l'âge reste stable depuis 1980, ce qui signifie que l'augmentation du nombre des décès est due au vieillissement de la population.

### 2. Le cancer de la prostate en Europe et dans le monde

Dans l'Union Européenne, environ 2,3 millions de nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués en 2006, et plus de 1,1 millions de décès par cancer ont été enregistrés (9). Chez l'homme, le cancer de la prostate était le plus fréquent (301 500 nouveaux cas; 24,1% de l'ensemble des cancers), avant le cancer du pulmonaire et le cancer colo-rectal. Le cancer de la prostate représentait la troisième cause de décès par cancer (67 800 décès; 10,4% de l'ensemble des décès par cancer), après le cancer pulmonaire (171 900 décès) et le cancer colo-rectal (74 500 décès).

Il existe en Europe une grande variabilité de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate (1). En Europe de l'Ouest et du Nord, le cancer de la prostate est le premier cancer masculin; il représente 22% des cas de cancers. Les plus forts taux d'incidence se situent en Suède (91/10 000) et en Finlande (84/10 000). Le taux d'incidence est significativement plus faible en Europe du Sud. Il est de 26/10 000 en Grèce. La France se situe dans la moyenne.

Dans le monde, près de 680 000 cancers de la prostate auraient été diagnostiqués en 2002 (1). Il s'agit du deuxième cancer mas-

culin. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 25,3/100 000. Les Etats-Unis et l'Europe du Nord ont le plus fort taux d'incidence. Aux Etats-Unis, plus de 230 000 nouveaux cas de cancer de la prostate auraient été diagnostiqués en 2004 (10). L'American Cancer Society a estimé l'augmentation de la population de plus de 65 ans de 12,4% à 19,6% entre 2004 et 2030. Le nombre de cancers de la prostate devrait être multiplié par 4 en 2030 (10). L'Asie, et notamment la Chine, a le plus faible taux de cancer de la prostate (10,7/10 000). Néanmoins, peu de données épidémiologiques sont disponibles concernant l'incidence du cancer de la prostate en Asie, où le dépistage n'est pas de pratique courante.

### **Espérance de vie et mortalité prématurée**

L'espérance de vie en France s'allonge de 3 mois tous les ans. A l'âge de 70 ans, un français a une espérance de vie de 15 ans en l'absence de morbidité compétitive (11). La mortalité prématurée (décès avant 65 ans) par cancer de la prostate est faible en France. Elle ne représente que 0,8% des années potentielles de vie perdues entre 0 et 75 ans.

## **II. DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE**

- **L'AFU recommande un dépistage individuel du cancer de la prostate entre 50 ans et 75 ans, si l'espérance de vie estimée est  $\geq 10$  ans (Niveau de preuve III-2).**
- **Le dépistage est annuel, il repose sur le toucher rectal et le PSA total sérique.**
- **Il commence à l'âge de 45 ans chez les hommes à risque (afro-antillais, antécédent familial).**
- **Des études internationales en cours devraient permettre de montrer l'impact du dépistage sur la mortalité par cancer de la prostate.**

### **1. Objectifs du dépistage et population ciblée**

Les recommandations actuelles de l'Association Française d'Urologie (AFU) concernant le dépistage du cancer de la prostate en France sont identiques à celles proposées en 2004 (1).

L'objectif du dépistage du cancer de la prostate est de permettre un diagnostic précoce pour augmenter la proportion des cancers localisés donc curables dans leur grande majorité. Bien que cela n'ait pas été encore démontré, cette attitude devrait, en théorie, améliorer la survie spécifique des patients ayant un cancer de la prostate. Seuls les résultats des essais randomisés multicentriques de dépistage en cours aux Etats-Unis (PLCO) et en Europe (ERSPC) devraient permettre d'analyser l'impact du dépistage par le PSA sur la mortalité du cancer de la prostate (Niveau de preuve II) (2, 3). L'International Prostate Screening Trial Evaluation Group (IPSTEG) a prévu de regrouper les

résultats de ces deux essais avant l'année 2010 (4). Les résultats préliminaires de l'ERSPC suggèrent que le dépistage permet d'améliorer la survie sans progression à 5 ans des patients ayant un cancer de la prostate (Niveau de preuve II) (3). Cependant, les données concernant la mortalité à plus long terme et la qualité de vie ne sont pas encore disponibles.

En France, l'HAS ne recommande pas le dépistage de masse du cancer de la prostate dans la population générale.

L'AFU recommande un dépistage individuel entre 50 et 75 ans, chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée supérieure ou égale à 10 ans (Niveau de preuve III-2).

Le dépistage est recommandé dès l'âge de 45 ans chez les hommes ayant un risque accru de cancer de la prostate. Il s'agit des hommes d'origine africaine ou antillaise, et des hommes ayant un antécédent familial de cancer de la prostate (5, 6).

Le dépistage du cancer de la prostate n'est pas recommandé chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée inférieure à 10 ans en raison d'un âge avancé et/ou de co-morbidités sévères.

### **2. Tests de dépistage**

Le dépistage repose sur le toucher rectal et sur le dosage sérique du PSA (antigène spécifique de la prostate) total. Le dosage du PSA total ne se substitue pas au toucher rectal.

Le dosage du PSA libre n'est pas recommandé en première intention (Niveau de preuve III-2) (7). Il n'est recommandé que dans certains cas particuliers qui sont détaillés dans le chapitre « Le PSA ».

Une information concernant les raisons, les bénéfices éventuels, les risques et les limites du dépistage doit être donnée par l'urologue ou le médecin traitant avant qu'il propose ce dépistage. Le dépistage se fait après accord du patient.

### **3. Fréquence des tests de dépistage**

L'intervalle entre deux tests de dépistage est habituellement d'un an. En l'absence de suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate, le dépistage consiste donc à faire un toucher rectal et à demander un dosage du PSA total tous les ans (1). Cependant, l'intervalle entre deux tests de dépistage peut varier selon les données du toucher rectal, la valeur la plus récente du PSA total et la cinétique du PSA total. Ainsi, l'intervalle peut être rallongé chez des patients ayant un PSA total bas. Si à 45 ans, le PSA total est inférieur à 0,6 ng/ml, le prochain dépistage peut être réalisé 5 ans plus tard. Si après 50 ans le PSA total est inférieur à 1 ng/ml, le dépistage peut être espacé tous les 2 ans (Niveau de preuve III-2) (8). A l'inverse, l'intervalle peut être raccourci en cas de suspicion élevée de cancer de la prostate, malgré une première série de biopsies prostatiques négatives.

### III. RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES

- **Le toucher rectal et le dosage du PSA total sérique sont recommandés en première intention.**
- **Le dosage du PSA libre n'est pas recommandé en première intention.**
- **Des biopsies sont recommandées en cas d'anomalie au toucher rectal, quelle que soit la valeur du PSA.**
- **Des biopsies sont recommandées si le PSA total est > à 4 ng/ml, quelles que soient les données du toucher rectal.**
- **Un schéma de douze prélèvements (six dans chaque lobe) est recommandé.**
- **Les protocoles extensifs (plus de douze prélèvements), en particulier pour les prostatites volumineuses (50 cc), peuvent être réalisés mais ne sont pas recommandés en pratique courante.**
- **Pour les tumeurs localement avancées de diagnostic évident au toucher rectal (stade T4), deux prélèvements (un dans chaque lobe) sont suffisants.**

#### Le toucher rectal

Le toucher rectal fait partie intégrante du dépistage du cancer de la prostate. A lui seul, le toucher rectal peut permettre la détection du cancer de la prostate. Actuellement, environ 5% des cancers prostatiques diagnostiqués sont suspectés par une anomalie au toucher rectal, en l'absence d'élévation du PSA (Niveau de preuve II). La valeur prédictive positive d'une anomalie suspecte au toucher rectal lorsque le PSA total est inférieur à 4 ng/ml est d'environ 9% (1) (Niveau de preuve III-2). Le toucher rectal reste recommandé malgré l'utilisation croissante du PSA. Lorsqu'il existe une induration suspecte au toucher rectal, des biopsies prostatiques sont recommandées, quelle que soit la valeur du PSA.

#### Le PSA

##### 1. PSA total

Actuellement, l'Association Française d'Urologie retient une valeur seuil de PSA total à 4 ng/ml. Lorsque le PSA total est supérieur à 4 ng/ml, des biopsies prostatiques sont recommandées.

Quelques études ont révélé des taux de détection du cancer de la prostate allant jusqu'à 20% lorsque le PSA total est inférieur à 4 ng/ml (Niveau de preuve II). Pour certains auteurs, une valeur seuil de PSA plus basse est donc préférable. Le seuil de 3 ng/ml est retenu dans certains protocoles de dépistage (2). C'est le seuil actuellement retenu dans le vaste programme de dépistage de l'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) qui a débuté en 1993 (3). Dans ce programme, la valeur seuil initiale du PSA était de 4 ng/ml; elle est passée à 3 ng/ml depuis 1997. Cette attitude n'est pas recommandée en pratique par l'Association Française d'Urologie en raison de l'augmentation du taux de biopsies négatives. En revanche, chez les hommes à risque et chez les hommes jeunes, la valeur seuil

du PSA total pour indiquer des biopsies prostatiques peut être abaissée à 3 ng/ml, surtout si la cinétique du PSA est suspecte.

##### 2. Rapport PSA libre / PSA total

Le rapport PSA libre / PSA total est corrélé au risque de cancer de la prostate lorsque le PSA total est supérieur à 4 ng/ml (Niveau de preuve I). Le dosage du PSA libre n'est pas recommandé en première intention. Il est utile chez les patients qui ont déjà eu des biopsies prostatiques négatives, lorsque le PSA total reste élevé. Il permet d'indiquer de nouvelles biopsies lorsqu'il est bas. Il n'y a pas de consensus concernant la valeur seuil du rapport PSA libre / PSA total. Cependant, le rapport PSA libre / PSA total est suspect lorsqu'il est inférieur à 15%. L'association d'un PSA total évolutif et supérieur à 4 ng/ml couplé à un rapport PSA libre / PSA total inférieur à 15% après une première série de biopsies négative doit faire envisager la réalisation d'une deuxième série de biopsies (Niveau de preuve III-2).

##### 3. PSA complexé, BPSA et pro PSA

Certaines études montrent que le PSA complexé, le BPSA («benign PSA») et le pro-PSA (précurseur du PSA) sont également corrélés au risque de cancer de la prostate (Niveau de preuve III-1). La combinaison d'un ou de plusieurs de ces marqueurs au PSA total et au rapport PSA libre / PSA total permettrait d'optimiser la détection du cancer de la prostate et donc de réduire le taux de biopsies négatives (4,5). Cependant, les dosages de ces isoformes du PSA ne sont pas recommandés actuellement car leur intérêt n'est pas encore établi.

#### Les biopsies prostatiques

##### 1. Indications

Le diagnostic de cancer de la prostate est établi par les biopsies prostatiques. L'objectif, les modalités et les risques des biopsies doivent être expliqués au patient. Des biopsies prostatiques sont indiquées chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée supérieure ou égale à 10 ans et qui ont une suspicion clinique et/ou biologique de cancer de la prostate : anomalie suspecte au toucher rectal, élévation du PSA. Chez les hommes dont l'espérance de vie est réduite, l'intérêt de réaliser des biopsies prostatiques doit être discuté au cas par cas, en fonction du terrain, du stade clinique et de la valeur du PSA.

##### 2. Préparation

Un lavement rectal est conseillé, et une antibio-prophylaxie est recommandée avant les biopsies pour limiter le risque de prostatite aigüe (Niveau de preuve III-2). L'antibio-prophylaxie peut se faire en une prise unique, par exemple une fluoroquinolone de deuxième génération une ou deux heures avant la réalisation des biopsies (Niveau de preuve II). Elle doit être prolongée sur plusieurs jours en cas de facteurs de risque infectieux : immunodépression, antécédent de prostatite (Niveau de preuve IV).

L'examen cytobactériologique des urines n'est pas recommandé, sauf en cas d'antécédent de prostatite ou de signe clinique urinaire irritatif.

Les examens de coagulation sanguine ne sont pas recommandés, sauf en cas de troubles de la coagulation ou de traitement anticoagulant. Il n'y a pas de consensus concernant l'arrêt ou non du

traitement anti-coagulant avant la réalisation des biopsies prostatiques.

### 3. Type d'anesthésie

Une anesthésie locale à base de lidocaïne à 1% est recommandée pour améliorer la tolérance de l'examen (Niveau de preuve II). L'injection se fait sous contrôle échographique dans l'espace péri-prostatique. Les biopsies peuvent également se faire sans anesthésie ou avec une anesthésie locale intrarectale par gel de lidocaïne. Enfin, une anesthésie générale peut être réalisée dans certains cas particuliers : patients stressés, canal anal étroit, antécédents de chirurgie ou de pathologie ano-rectale.

### 4. Nombre de prélèvements

En l'absence d'anomalie au toucher rectal (stade clinique T1), douze prélèvements écho-guidés sont recommandés. Pour chaque lobe, trois prélèvements périphériques (un à l'apex, un dans la zone médiane et un à la base) et trois prélèvements paramédians (un à l'apex, un dans la zone médiane et un à la base) sont réalisés. En cas d'anomalie au toucher rectal (stades cliniques T2 et T3) ou de nodule hypo-échogène de la zone périphérique, un prélèvement supplémentaire est recommandé dans la zone suspecte (Niveau de preuve III-2). Chaque site de prélèvement est inclus séparément avant d'être adressé au pathologiste.

Lorsque le toucher rectal et le PSA sont très évocateurs d'un cancer localement très avancé (stade clinique T4), un seul prélèvement dans chaque lobe est suffisant (Niveau de preuve III-2).

Les protocoles extensifs (plus de 12 prélèvements), en particulier pour les prostatites de volume supérieur à 50 cc, ne sont pas recommandés en pratique courante car leur bénéfice reste à clarifier.

### 5. Biopsies de saturation

Quelques études suggèrent que les biopsies de saturation (18 prélèvements ou plus) permettent d'optimiser la détection du cancer de la prostate. Les biopsies de saturation pourraient avoir un intérêt soit en première intention lorsque la prostate est volumineuse, soit en deuxième intention après une première série négative ou lorsque les biopsies standard ont révélé un cancer microfocal (< 1 mm) potentiellement non significatif (Niveau de preuve III-3). Le rôle des biopsies de saturation n'a pas encore été déterminé et cette technique n'est pas recommandée en pratique courante.

### 6. Biopsies sous Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Pour certains auteurs, l'IRM endo-rectale permet de détecter et de localiser les foyers de cancer dans la glande prostatique. Il existe différentes techniques d'IRM, incluant l'IRM dynamique et la spectroscopie. La sensibilité de l'IRM varie entre 60 et 96% et des études sont en cours pour déterminer la faisabilité des biopsies prostatiques guidées par IRM (Niveau de preuve III-2) (6). Cette technique de biopsies prostatiques n'est pas recommandée en routine.

### 7. Répétition des biopsies

En cas d'atypie (ASAP: atypical small acinar proliferation) ou

de doute quant à la présence de cellules cancéreuses sur une première série de biopsies, une deuxième série est recommandée en suivant le protocole habituel de douze prélèvements. Cette deuxième série est recommandée dans les 3 à 6 mois. Dans cette situation, le taux de détection de cancer par la deuxième série de biopsies est élevé, allant jusqu'à 50% (Niveau de preuve III-2). Le taux de cancer détecté est plus élevé lorsque les lésions d'ASAP sont associées à des lésions de PIN (7).

En cas de lésions isolées de PIN (prostatic intraepithelial neoplasia), une deuxième série de biopsies n'est pas recommandée à court terme, même s'il s'agit de PIN de haut grade (niveau de preuve III-2). Cependant, une deuxième série peut être envisagée si la première série n'a pas été réalisée de façon optimale (nombre de prélèvements insuffisants). Le risque de cancer si la première série comprenait 6 prélèvements est de 21%, alors qu'il est de 13% si la première série comprenait 8 prélèvements ou plus (8).

D'une manière générale, une deuxième série de biopsies prostatiques doit être considérée après une première série négative s'il existe une suspicion persistante de cancer de la prostate (vélocité du PSA supérieure à 0,75 ng/ml/an, chute du rapport PSA libre / PSA total) ou si la première série n'a pas été réalisée de façon optimale. Il n'y a pas de consensus quant au meilleur délai entre les séries de biopsies.

## IMAGERIE DU CANCER DE LA PROSTATE LORS DU DIAGNOSTIC

L'imagerie fournit des informations utiles pour établir de la façon la plus fiable possible le stade de la tumeur (extension locale, ganglionnaire et métastatique) et orienter la décision thérapeutique dans le cadre des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Elle est également utilisée dans le suivi d'une tumeur traitée pour détecter les éventuelles récurrences et/ou apprécier la réponse à un traitement. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est appelée à s'imposer comme l'examen susceptible de couvrir toutes les situations.

### I. L'EXTENSION LOCALE

Les explorations pour évaluer l'extension locale comportent deux volets : l'estimation du volume tumoral et la détection d'une extension extra-prostatique.

**1. Le volume tumoral** : il garde une valeur pronostique pré-thérapeutique importante, dans l'attente du résultat de l'examen de la pièce de prostatectomie (score de Gleason et stade pathologique définitifs, état des marges de résection) (1). Pour l'estimer avant traitement, il faut une imagerie qui localise de façon fiable la tumeur.

**L'échographie endo-rectale et l'échographie Doppler couleur** sans les biopsies manquent de fiabilité pour localiser la tumeur et donc estimer son volume (2). La valeur localisatrice

de l'injection IV de produit de contraste échographique (micro-bulles) a été rapportée, mais sans pouvoir estimer le volume de la lésion (3).

**L'Imagerie par Résonance Magnétique** : l'imagerie fonctionnelle (perfusion, spectroscopie et diffusion) améliore la fiabilité de l'imagerie T2 (FSE-T2) pour localiser la tumeur et permet d'estimer son volume, dès que celui-ci devient significatif. L'imagerie de perfusion ou IRM de contraste après injection IV de Gadolinium détecte les foyers tumoraux de plus de 0,2 cc. avec une sensibilité de 77% et une spécificité de 91%, les foyers de plus de 0,3 cc. avec une sensibilité et une spécificité de 80% et ceux de plus de 0,5 cc. avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 88% (4, 5). La spectroscopie détecte les tumeurs de plus de 0,5 cc. avec une sensibilité de 75% (6). L'IRM pondérée en diffusion localise le cancer avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 72% (7, 8).

Les limites de l'IRM fonctionnelle : chaque séquence a ses limites. L'IRM dynamique a, pour certains, une spécificité qui ne dépasse pas 70% (9). La spectroscopie avec aimant de 1,5 Tesla ne détecte que 44% des cancers de bas grade (score de Gleason < 7) (10). Elle ne peut être appliquée de façon fiable que sur les hyposignaux T2, car la spécificité chute à 35% en l'absence d'hyposignal (11). La fiabilité de diffusion est en encore cours d'évaluation.

La zone de transition reste une zone d'ombre quelle que soit la technique utilisée. L'hypervascularisation de l'HBP rend difficile la localisation d'un cancer antérieur (12). La spectroscopie n'est pas d'un grand secours, car l'HBP stromale simule le cancer (13). L'imagerie en FSE-T2 reste très utile pour clarifier d'éventuelles anomalies fonctionnelles et localiser un cancer antérieur (14).

La localisation du cancer et l'estimation de son volume doivent donc s'appuyer sur le résultat des anomalies T2 et comporter deux séquences fonctionnelles. La sensibilité de l'IRM dynamique doit être combinée à la spécificité d'une autre séquence (spectroscopie ou diffusion) (15, 16). L'association spectroscopie-diffusion a également été rapportée (17). Un score IRM est établi et procure une valeur de l'aire sous la courbe ROC comprise entre 0,92 et 0,96 (15-17).

Les indications de l'IRM fonctionnelle : la prise en compte du volume tumoral dans la prise en charge d'un cancer nouvellement diagnostiqué a été proposée chez les patients à faible risque d'extension extra-prostatique pour différencier les cancers latents des tumeurs de volume significatif, en incorporant l'IRM dans le nomogramme de KATTAN (18, 19). L'aire sous la courbe ROC passe de 0,73 dans le modèle intermédiaire de KATTAN à 0,85 en y ajoutant les données de la spectro-IRM (18, 19).

## 2. Stadification locale

### L'échographie endo-rectale avant biopsie

Elle peut montrer des signes de présomption de franchissement capsulaire dans les tumeurs de gros volume (stade cT2b ou cT2b-T3) ou d'atteinte des vésicules séminales, en cas de tumeur localisée à la base de la prostate, mais la fiabilité est insuffisante pour que les résultats de l'examen puissent être uti-

lisés pour un individu donné (20-23). L'échographie garde toutefois une valeur prédictive négative de 92% pour l'envahissement des vésicules séminales, quand elle montre un aspect normal des deux confluent vésiculo-déférentiels (22).

Le stade pT3 ne peut être confirmé que par la biopsie des espaces péri-prostatiques qui définit le stade pT3 biopsique avec une spécificité de 94% (24). La sensibilité n'est pas connue. La biopsie des vésicules séminales ne peut être recommandée qu'en cas de tumeur de la base de la prostate (25). La spécificité n'est de 100% que si l'épithélium vésiculaire est présent sur le prélèvement (26).

L'échographie doit donc être utilisée pour détecter les bombements capsulaires et les tumeurs de la base pour guider les biopsies de stadification lors de la première série de prélèvements.

### L'IRM

Elle est le seul examen morphologique qui peut détecter un envahissement extra-prostatique. La meilleure fiabilité est obtenue par l'utilisation d'une antenne endo-rectale dont la supériorité a été confirmée, même si le bilan d'extension est réalisé avec un aimant de 3 Tesla (27, 28). La détection d'une extension extra-capsulaire de plus de 1 mm (stade pT3 établi) est possible avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 95% (29, 30). Les signes d'envahissement des vésicules séminales ont une spécificité de pratiquement 100% (29, 30).

Indications de l'IRM dans le bilan local :

- chez les patients à faible risque d'extension, l'IRM de stadification est optionnelle, car un résultat positif sera observé dans seulement 7% des cas (29). Dans ce groupe de patients, le rôle de l'IRM est avant tout d'apprécier le volume de la lésion pour orienter le choix thérapeutique.
- En cas de tumeur de risque intermédiaire ou élevé, l'IRM est utilisée pour rechercher des signes de stade T3 occulte. Compte-tenu de la spécificité très élevée de l'IRM, un résultat positif transforme le risque statistique du nomogramme en quasi certitude pour un patient donné. Pour certains, la localisation précise du siège du franchissement capsulaire modifie la technique opératoire, ce qui permettrait d'obtenir une baisse significative du taux de limites (marges) positives en passant au large de la lésion (31).

## II. RECHERCHE DES MÉTASTASES GANGLIONNAIRES

### 1. L'imagerie axiale

Elle a une fiabilité limitée pour détecter un envahissement ganglionnaire. Le scanner et l'IRM utilisent le même critère morphologique, fondé sur le grand axe du ganglion, pour distinguer les ganglions normaux des ganglions métastatiques (32). Le grand axe admis est de 8 mm dans le pelvis et de 10 mm dans le rétropéritoine (33). Néanmoins, il n'est pas possible d'affirmer le caractère tumoral d'une adénomégalie, car le signal des ganglions métastatiques est identique à celui des ganglions normaux. De plus, beaucoup de métastases ganglionnaires de cancer de la prostate se développent dans des ganglions de taille normale. La littérature est discordante pour estimer la fiabilité

de la TDM et de l'IRM, avec des taux rapportés de 67% à 97 % pour la TDM et de 77% à 93% pour l'IRM (30, 34, 35).

Pour améliorer la spécificité du scanner, une ponction guidée sous scanner à l'aiguille fine de toute adénomégalie de plus de 6mm a été proposée (34). La sensibilité est de 78%, la spécificité de 100% et la fiabilité de 97%. La technique ne s'est pas imposée devant le curage ganglionnaire par cœlioscopie ou par chirurgie ouverte, qui reste la référence.

## **2. La lympho-IRM avec injection intraveineuse de particules de Fer**

Les ganglions normaux captent les microparticules injectées 24 heures avant l'IRM. Le fer capté donne un hyposignal ganglionnaire franc sur les séquences pondérées en T2. Les ganglions métastatiques ne captent pas les particules superparamagnétiques et restent donc en hypersignal. Les micrométastases apparaissent sous la forme de foyers en hypersignal entourés de plages en hyposignal correspondant aux portions saines.

La fiabilité est incomparablement supérieure à celle de l'IRM sans injection. La sensibilité est de 90,5% contre 34,4% sans injection. En cas de ganglion de 5-10 mm de grand axe, la sensibilité est de 96%. La spécificité globale est de 98%. La valeur prédictive négative est de 97% (36).

## **3. Le PET scan**

L'utilisation du 18-fluorodeoxyglucose (18-FDG) n'est pas recommandée, l'élimination urinaire du produit empêchant la détection fiable des adénopathies pelviennes. Le PET scan doit être réalisé avec un radio-traceur sans (ou très peu) d'élimination urinaire et doit combiner l'émission de positrons et le scanner. Le radio-traceur le plus utilisé est la fluorocholine marquée (37). Très peu d'études sont disponibles pour préciser la fiabilité de la technique et savoir en particulier si elle représente une alternative à l'IRM post-injection pour détecter les métastases ganglionnaires.

## **4. Indications de l'IRM pelvienne ou du scanner abdominopelvien**

En cas de PSA < à 15 ng/ml et de score de Gleason < à 7 sur les biopsies, le scanner ou l'IRM sont virtuellement sans anomalie ganglionnaire décelable et ne sont pas recommandés (38). Sans tenir compte du taux de PSA, le scanner est positif chez 8 et 22% des patients avec score de Gleason respectivement ≤ à 7 et > à 7 (38).

Le bilan ganglionnaire n'a pas lieu d'être demandé chez les patients à faible risque d'extension extra-prostatique. Chez les patients à risque intermédiaire ou élevé, le bilan ganglionnaire est réalisé en même temps que l'IRM endo-rectale. Si l'état de la capsule prostatique n'a pas besoin d'être connu avec le maximum de précision, le bilan local et ganglionnaire peut alors être réalisé par l'antenne pelvienne seule (39). Le scanner n'a plus de rôle dans le bilan ganglionnaire du cancer, sauf si l'IRM est contre-indiquée.

Les indications de l'IRM avec injection seront précisées dès que l'autorisation de la mise sur le marché des microparticules sera accordée en France. La valeur prédictive élevée de l'examen devrait conforter l'idée de ne pas envisager de curage chez les

patients à faible risque. En cas de risque intermédiaire ou élevé, l'examen doit permettre une localisation précise des ganglions atteints et, si un curage est envisagé, la détection des métastases ganglionnaires hypogastriques et iliaques primitifs pour effectuer un curage étendu.

## **III. DÉTECTION DES MÉTASTASES OSSEUSES**

Elles sont toujours recherchées par la scintigraphie osseuse qui reste l'examen de référence. La scintigraphie n'est pas recommandée en cas de PSA < à 10 ng/ml, car le taux de métastases est < à 1% (40). Avec un seuil de 20 ng/ml, le taux de métastases est < à 2%. Le recherche de métastases osseuses ne devrait être idéalement réalisée qu'avec des valeurs de PSA > à 20 ng/ml. La scintigraphie comporte un certains taux de faux positifs et les anomalies douteuses sont à explorer par IRM, plus fiable que le scanner, pour rattacher une anomalie de fixation à sa cause (41). Dans les cas les plus douteux, une biopsie osseuse devient indispensable, notamment en cas de foyer unique dans un territoire inhabituel pour une métastase d'un cancer de la prostate.

Depuis le développement récent du couplage d'antennes multiples à un mouvement automatique de la table d'IRM, une étude corps entier couvrant la moelle osseuse de la voûte crânienne aux orteils est possible. Une séquence pondérée en T1 sans injection de gadolinium et une séquence pondérée en T2 sont réalisées. Les résultats montrent une sensibilité et une spécificité supérieures à celles de la scintigraphie dans tous les territoires sauf sur les côtes et la voûte crânienne (42-44). Il a été proposé récemment de limiter le champ d'exploration au squelette axial (45). Une sensibilité de 100% est obtenue contre 46% pour la scintigraphie osseuse, 63% pour l'association scintigraphie + clichés standard centrés sur les foyers de fixation et 83% pour l'association scintigraphie + clichés centrés + IRM centrée sur les foyers de fixation (83%) (45). L'IRM du squelette axial est un examen rapide qui peut être facilement couplé au bilan ganglionnaire. L'extension des indications en routine se heurte à un accès plus limité à l'IRM qu'à la scintigraphie.

L'application des principes de la séquence en diffusion sur des sites extra-crâniens rend également possible la détection des métastases osseuses, notamment vertébrales (46). La technique de la séquence n'est pas encore standardisée expliquant probablement que des sensibilités de 42 à 100% aient été rapportées. La spécificité est de 92-94% (46). L'utilité de cette IRM corps entier fonctionnelle de détection (« scinti-IRM ») est en cours de validation.

## **IV. IMAGERIE ET SUIVI D'UN CANCER TRAITÉ**

### **1. Echographie endo-rectale**

Elle a été proposée pour étudier la loge de prostatectomie à la recherche d'une récurrence locale dans un contexte de PSA > à 4 ng/ml et/ou d'un toucher rectal induré et/ou d'une échographie anormale (47). L'échographie est plus sensible que le toucher rectal (76% vs 44%), mais moins spécifique (67 vs 91%) avec un taux de biopsies positives de 41%. Plusieurs séries de biopsies sont parfois nécessaires pour le diagnostic de récurrence avec une biopsie positive sans anomalie de l'échographie ou du toucher rectal dans 23% des cas (47, 48). Les patients avec des

biopsies négatives ont des paramètres pré-opératoires identiques à ceux des patients avec des biopsies positives. La technique ne s'est donc pas imposée en pratique courante.

## 2. Scanner pelvien

Il n'est pas recommandé pour détecter une récurrence locale. Il est peu sensible (36%) et les lésions sont détectées si leur grand axe atteint 2 cm (49).

## 3. IRM endorectale

Elle peut détecter des signes de récurrence locale sans anomalie au toucher rectal en cas de réascension du taux de PSA : 0-10 ng/ml avec une moyenne de 1,4-2,2 ng/ml (50, 51). La sensibilité de 95-100% et la spécificité de 100% (50, 51). La récurrence est péri-anastomotique ou rétro-vésicale et dans 30% des cas dans un territoire pelvien peu accessible à l'échographie, latéralement ou en avant (50). La taille de la récurrence n'est pas corrélée à la valeur du PSA (50).

## 4. Recherche de métastases ganglionnaires et osseuses

Elle est identique à celle réalisée pour un cancer nouvellement diagnostiqué.

La fiabilité de l'IRM avec injection de microparticules n'est pas connue.

Le PET scan peut détecter des foyers secondaires, ganglionnaires ou à distance, chez des patients dont le taux de PSA moyen est de 17 ng/ml (médiane : 6,1) (52). En dessous de 5 ng/ml, l'examen trouve des métastases chez 47% des patients (52).

La scintigraphie osseuse n'est pas recommandée en cas de PSA < 10 ng/ml (positive dans 4% des cas) (53). Au dessus, le taux de métastases décelées est de 36% (PSA : 10-20 ng/ml) et de 79% pour la tranche de valeurs 20-50 ng/ml. Le meilleur facteur prédictif d'une scintigraphie positive est la vélocité du PSA (odds ratio : 0,93), le taux de métastases n'étant que modérément corrélé à la valeur absolue du PSA (odds ratio : 0,63 si un taux de 30 ng/ml est choisi) (53).

## 5. Indications de l'imagerie en cas de récurrence

Les nomogrammes donnent des arguments pour différencier une récurrence locale d'une récurrence à distance (54). L'imagerie pourrait théoriquement être indiquée en fonction de cette distinction à condition qu'elle puisse influencer le traitement.

- **Après prostatectomie**, la valeur de PSA à partir duquel est défini la récurrence biologique (< 1 ng) rend peu logique la réalisation d'exams complémentaires pour localiser une récurrence locale ou générale. La décision de radiothérapie externe est prise avant que la récurrence locale soit détectable et quel que soit le résultat des biopsies de l'anastomose. L'IRM de la loge de prostatectomie, en raison de son caractère non invasif et sa fiabilité élevée, peut se concevoir dans des cas sélectionnés.
- **Après radiothérapie**, la spectro-IRM a été proposée pour détecter la récurrence locale et diriger les éventuelles biopsies. La sensibilité est de 82% et la spécificité de 89% (55). Elle peut être recommandée si le traitement envisagé est une prostatectomie de rattrapage (56).
- **Lors de l'échappement hormonal** et en présence de métastases osseuses, certains centres recommandent l'IRM du

squelette axial pour mesurer plus objectivement que par scintigraphie la réponse au traitement par les protocoles de chimiothérapie (57).

## Conclusion

Le « tout IRM » est une solution très séduisante pour l'évaluation de tout cancer de la prostate nouvellement diagnostiqué. Le scanner n'a virtuellement plus de rôle à jouer et ses indications se limitent aux contre-indications de l'IRM. Le rôle du PET scan est à préciser dans cette situation, notamment sur les ganglions de taille normale. L'avenir à 5 ans dira si le PET scan représente une alternative à l'IRM dans la détection des micrométastases ganglionnaires ou des métastases osseuses.

En 2007, en dépit du retard pris par l'AMM des microparticules de fer (Sinerem, GUERBET, France), il est cependant déjà possible de prendre en charge par IRM exclusive un cancer de la prostate nouvellement diagnostiqué et son évolution après traitement si une récurrence biologique survient.

# CLASSIFICATION DES FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER DE LA PROSTATE

Certains critères cliniques, biologiques et anatomopathologiques pré-thérapeutiques permettent d'estimer le résultat des traitements proposés à visée curative et/ou éventuellement d'orienter la décision thérapeutique initiale [1]. D'autres critères per- ou post-thérapeutiques vont permettre de décider d'un traitement adjuvant après traitement local chirurgical ou radiothérapeutique.

## Facteurs pronostiques

- **Cliniques** : les données du TR surtout pour les tumeurs localement avancées (T3), l'obésité associée à un risque évolutif majoré après traitement local (Niveau de preuve III).
- **Biologiques** : la valeur du PSA initial et la cinétique du PSA (vélocité et temps de doublement) sont des facteurs indépendants de l'évolution de la maladie. Une hypotestostéronémie est également un facteur indépendant de récurrence (Niveau de preuve III). Le nadir du PSA < à 0,5 ng/ml après radiothérapie ou curiethérapie est un facteur de bon pronostic.
- **Anatomo-pathologiques** : le score de Gleason > à 7 et la présence dominante de grade 4 ou 5 comme le pourcentage de tissu tumoral sur les biopsies sont des facteurs prédictifs de la récurrence biologique (Niveau de preuve III). L'analyse de la pièce de prostatectomie totale et des ganglions sont des éléments pronostiques post-opératoires utiles pour la gestion du risque de récurrence.
- **Groupes à risques de progression de D'AMICO** (faible risque, risque intermédiaire, risque élevé ou haut risque).

## I. CRITÈRES CLINIQUES

Le **stade clinique initial selon les données du toucher rectal** reste largement utilisé en association dans la plupart des modèles prédictifs. Il est cependant très subjectif (48% d'erreurs) [2]. Néanmoins, la probabilité de dépassement capsulaire est corrélée à l'importance du volume tumoral au TR [3]. La plus grande fréquence de détection des cancers de la prostate avec un TR normal (T1c) réduit son intérêt pronostique en dehors du stade T3 (Niveau de preuve II).

**L'âge** est controversé. Pour certains, il n'a pas de valeur pronostique alors que d'autres retrouvent un pronostic plus favorable pour les patients dont l'âge est < à 57 ans au moment de la prostatectomie totale [4, 5] (Niveau de preuve III).

**L'obésité** (BMI > à 30 kg/m<sup>2</sup>) est associée à un taux de récurrence biologique plus élevé après prostatectomie totale ou radiothérapie à facteurs de risques pré-thérapeutiques liés à la tumeur équivalents [6, 7]. Après prostatectomie totale, le taux de limites chirurgicales envahies (marges positives), d'extension extracapsulaire et d'extension ganglionnaire est supérieur [6] (Niveau de preuve III).

**L'artérite et le diabète** seraient aussi des facteurs de risque.

## II. CRITÈRES BIOLOGIQUES

La **valeur du PSA total** pré-thérapeutique : le risque de récurrence biologique augmente de 8 à 30% pour un PSA ≤ à 10 ng/ml ou > à 10 ng/ml [1].

Plus récemment, **la cinétique du PSA** est un facteur indépendant de l'évolution de la maladie. Elle se mesure par la **vélocité du PSA et le temps de doublement du PSA (TD PSA)**.

La vélocité s'est avérée comme facteur pronostique indépendant de la récurrence après prostatectomie totale ou radiothérapie à 2 conditions : un historique du PSA remontant à au moins 12 mois avant le diagnostic et une valeur seuil de 2 ng/ml/an (Niveau de preuve III) [8-11]. Dans l'étude de D'AMICO concernant 1095 patients prostatectomisés, une élévation du PSA > à 2 ng/ml dans l'année précédant le diagnostic s'accompagnait d'un risque significativement augmenté d'envahissement ganglionnaire, un stade et un score de Gleason pathologiques plus élevés et un risque de décès spécifique également majoré [11].

Le TD PSA est plutôt utilisé après chirurgie ou après radiothérapie en cas de récurrence biologique qui signe l'échec thérapeutique initial, mais également lors de l'échappement au traitement hormonal en phase métastatique [12-14]. Un TD PSA < à 8-10 mois sera en faveur d'une récurrence à distance alors qu'un TD PSA > à 12 mois sera plutôt en faveur d'une récurrence locale.

La **testostéronémie pré-thérapeutique** : un taux bas < à 270 ng/dl est également un facteur pronostique indépendant corrélé à une fréquence de marges chirurgicales positives plus grande après prostatectomie totale et un taux de récurrence biologique à 5 ans supérieur (Niveau de preuve III) [15, 16].

## III. CRITÈRES ANATOMOPATHOLOGIQUES

Le **score de GLEASON** : le taux de récurrence biologique est respectivement de 7,4%, 18% ou 46% pour un score < à 7, égal à 7 ou > à 7 [1]. Ce score est utilisé dans pratiquement tous les modèles de prédiction. Pour les scores de GLEASON 7, le risque de récurrence biologique est deux fois plus élevé pour les scores 4+3 par rapport aux scores 3+4 [17].

Le **pourcentage de tissu tumoral total sur les biopsies** est un facteur prédictif de récurrence biologique supérieur au nombre de biopsies positives ou au pourcentage de biopsies positives qui restent encore utilisés (Niveau de preuve III) [18, 19].

## IV. MODÈLES DE PRÉDICTION STATISTIQUE

La combinaison de certains de ces facteurs pronostiques qualitatifs ou semi-quantitatifs permet d'évaluer le risque d'extension extracapsulaire ou ganglionnaire (tables de PARTIN), de progression biologique post-thérapeutique (nomogrammes de KATTAN) ou de classer en pré-thérapeutique les patients dans des groupes à risque évolutif après traitement local [20]. Ces classifications ont été établies à partir de données issues de grandes séries américaines dont la valeur prédictive (valeur statistique) n'a de sens qu'au niveau de groupe et non au niveau individuel.

La prédiction du stade anatomopathologique défini dans les tables de PARTIN n'est pas le reflet direct de la survie sans récurrence et ne présente finalement qu'un intérêt clinique limité.

**Les groupes à risque de D'AMICO :**

- faible risque : PSA ≤ à 10 ng/ml et score de Gleason ≤ à 6 et stade clinique T1c ou T2a.
- risque intermédiaire\* : PSA entre 11 et 20 ng/ml, ou score de Gleason = 7 ou stade clinique T2b.
- risque élevé : PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason de 8 à 10 ou stade clinique T2c.

Ces groupes à risque ont été validés pour estimer le risque de progression après prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle. Ils sont prédictifs du TD PSA et donc du risque de récurrence biologique. Le TD PSA est lui même corrélé au risque de décès par cancer de la prostate [21].

\*Le groupe à risque intermédiaire est très hétérogène regroupant des tumeurs plutôt à risque faible (T1c et PSA < 10 et score de Gleason 3+4) et des tumeurs réellement à haut risque (T2b et 10 < PSA < 20 et score de Gleason 4+3). Pour aider à mieux différencier ces sous-groupes, de nouveaux paramètres ont été rajoutés prenant en compte le pourcentage de biopsies positives (trois sous-groupes : < 33% ; entre 33% et 50% ; > 50%) et la combinaison des sous-scores de Gleason biopsiques 3+4 et 4+3 [22].

Certains auteurs classent le score de Gleason biopsique 3+4 dans le groupe intermédiaire et le score 4+3 dans le groupe à haut risque permettant d'affiner la prédiction [17]. La mise à jour 2007 des tables de PARTIN va dans ce sens [23].

Une comparaison de la prédiction de la récurrence obtenue pour les groupes à risque et le nomogramme de KATTAN a été faite

à partir des données CaPSURE. Elle montrait une grande dispersion des résultats surtout pour les groupes à risque intermédiaire et haut risque ainsi qu'une surestimation de la survie sans récurrence avec le nomogramme de KATTAN. Ces résultats rendaient difficile une prédiction individuelle fiable en dehors du groupe à faible risque [24].

## V. FACTEURS PER- OU POST-THÉRAPEUTIQUES

**Après chirurgie**, à côté de la valeur du PSA post-opératoire à six semaines (habituellement indétectable), c'est l'analyse anatomopathologique des ganglions et de la pièce opératoire qui orientera la prise en charge et affinera la prédiction initiale du risque de récurrence sur la présence des critères suivants :

- envahissement ganglionnaire (nombre de ganglions envahis, effraction capsulaire...)
- dépassement capsulaire (focal ou extensif)
- limite (marge) chirurgicale positive (unifocale, multifocale, infra-millimétrique, extensive...)
- atteinte des vésicules séminales
- modification du score de Gleason initial (score de Gleason pathologique).

Certains de ces critères sont pris en compte dans le nomogramme post-opératoire de Kattan ou le score GPSM [25].

**Après radiothérapie externe ou curiethérapie** : l'obtention d'un PSA nadir  $\leq 0,5$  ng/ml est un facteur de bon pronostic [26]. Mais la durée d'obtention peut être longue (jusqu'à 2 à 3 ans post-traitement). Après curiethérapie, le seul facteur pronostique contrôlable est la D90 qui reflète la qualité de l'implantation ( $\geq 130$  Gy) [26, 27]. L'interprétation de la récurrence peut être initialement rendue difficile par la possibilité de phénomènes physiologiques de rebonds du PSA (« PSA bouncing ») après obtention du nadir. Ces phénomènes sont dus à la nécrose tissulaire et peuvent durer dans certains cas près de 2 ans [28].

**CANCER DE LA PROSTATE À  
FAIBLE RISQUE  
STADE < T2b ET PSA  $\leq 10$  ng/ml  
ET SCORE DE GLEASON  
BIOPSIQUE < 7**

La stratification du risque évolutif du cancer de la prostate établie sur la valeur du PSA, le score de Gleason biopsique, le stade tumoral permet d'estimer le risque de récurrence biologique et le taux de mortalité spécifique par cancer après prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie [1].

Le cancer de la prostate à faible risque correspond aux critères tumoraux : stade clinique T1c ou T2a et PSA  $\leq 10$  ng/ml et score de Gleason biopsique  $\leq 6$ . Sa prise en charge correspond à celle des cancers de la prostate au stade localisé ; elle est fonction de critères pronostiques liés à la tumeur des biopsies prostatiques dont le nombre et le pourcentage de biopsies positives. Le bilan d'extension par IRM prostatique est optionnel en cas de tumeur palpable et en fonction du nombre de biopsies positives. L'examen TDM abdomino-pelvien et la scintigraphie osseuse ne sont pas nécessaires pour ces formes à faible risque. La prise en charge tient compte de l'espérance de vie du patient et de ses comorbidités ainsi que de l'information donnée au patient et de ses préférences. La particularité des cancers à faible risque évolutif est qu'ils relèvent d'un traitement curatif exclusif, donnant les mêmes résultats carcinologiques à long terme après prostatectomie totale, radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle. La place de la surveillance active pour certains de ces cancers prostatiques à faible risque est à déterminer, de même que les indications des autres modalités thérapeutiques par HIFU et cryothérapie.

Les recommandations thérapeutiques dans les stades localisés se déterminent selon l'espérance de vie des patients estimée en France à partir des données de l'INSEE (tables d'espérance de vie de la population générale 2005 avec données prévisionnelles pour 2006) couplée à la prise en compte des facteurs de morbidités compétitives pouvant influencer l'espérance de vie [2-6]. Les données prévisionnelles INSEE font apparaître une espérance de vie de 77,1 années pour l'homme (84 années pour la femme) ; son espérance de vie à 60 ans est estimée en 2006 à 21,7 années, ce qui est susceptible de retarder l'âge auquel est proposé un traitement à visée curative [7].

**Un seuil minimal d'espérance de vie de 10 années est retenu pour proposer un traitement à visée curative pour un cancer localisé de la prostate.**

### Alternatives thérapeutiques

**Un patient présentant un cancer de la prostate cliniquement localisé à faible risque évolutif doit être informé des différentes modalités de prise en charge, incluant au minimum la surveillance avec traitement différé, la prostatectomie totale, la radiothérapie externe, la curiethérapie. Cette information comprend une présentation des bénéfices et des risques de chaque proposition de traitement.**

### Recommandations de prise en charge pour le cancer de la prostate à faible risque

**Il n'y a pas de traitement standard des cancers localisés de la prostate à faible risque, mais diverses options qui doivent être envisagées en tenant compte de l'âge au diagnostic, des caractéristiques locales (comme le volume prostatique ou l'existence de troubles mictionnels), des facteurs de morbidité compétitive, des diverses contre-indications et des préférences du patient.**

## I. TRAITEMENT DIFFÉRÉ : « WATCHFUL WAITING » ET SURVEILLANCE ACTIVE

### 1. La surveillance avec traitement différé

Chez les hommes ayant une espérance de vie de moins de 10 ans et porteurs d'un cancer localisé T1-T2 bien ou moyennement différencié, la surveillance avec traitement différé (« watchful waiting ») correspond à la stratégie d'instaurer un traitement palliatif ou hormonal à l'apparition de signes de progression locaux ou généraux [8, 9].

### 2. La surveillance active

La notion de surveillance active (« active monitoring ») est plus récente. Elle repose sur l'hypothèse de formes « latentes » du cancer localisé de la prostate, non ou très lentement évolutives, pouvant ne pas s'exprimer cliniquement du vivant du patient. Ces formes ont été qualifiées également « d'indolentes », de « non significatives », et par les anglo-saxons de « insignificant » ou « unimportant ». Un programme de surveillance active a deux objectifs :

- proposer un traitement définitif pour les cancers localisés à faible risque initial mais enclins à progresser.
- réduire le risque des effets secondaires et des complications des traitements pour des cancers non susceptibles de progresser.

Plusieurs études de cohortes de patients ayant un cancer de la prostate localisé et non traité, ont apporté des arguments en faveur de l'existence de ces cancers latents [10-12]. La proportion de cancers à faible risque augmente régulièrement avec le dépistage et le diagnostic précoce, expliquant ainsi le recours plus fréquent à la surveillance active [13]. L'avantage d'une telle stratégie paraît plus assuré pour les patients âgés (plus de 70 ans), ce d'autant que le risque de sous-stadification est réel et que l'impact psychologique n'est pas négligeable [14-16].

Les données actuelles des expériences de surveillance active reposent notamment sur les études de KLOTZ à Toronto et de WARLICK à Baltimore et donnent pour la série de KLOTZ à 8 ans une survie globale de 85% et une survie spécifique de 99% [17, 18]. Il n'y a pas de niveau de preuve élevé jusqu'à présent dans ce cadre de prise en charge et les indications de la surveillance active basées sur ces études pourraient être les suivantes :

- Cancer localisé à faible risque évolutif T1- T2a
- PSA initial < 10 ng/ml
- Score de Gleason des biopsies ≤ 6 et absence de grade 4
- Moins de 3 biopsies positives (sur au moins 6 biopsies réalisées)
- Moins de 50% de tumeur sur chaque biopsie envahie

Les études en cours ne comportent pas de série de biopsies prostatiques de confirmation, ce que prévoit une étude multicentrique française (PHRC 2007-2008).

Les données de la littérature conduisent à proposer un traitement actif aux patients en surveillance active pour un cancer de la prostate qualifié de latent en cas de survenue d'un des évène-

ments suivants au cours du suivi (TR, PSA, biopsies annuelles de contrôle) :

- Stade supérieur à T2a
- Temps de doublement du PSA < 3 ans
- PSA > à 10 ng/ml
- Plus de 2 biopsies de contrôle positives
- Score de Gleason ≥ ou = 7
- Demande du patient

#### Indications du traitement différé pour cancer localisé à faible risque évolutif :

- **Stade T1a pour les patients avec espérance de vie > à 10 ans, ré-évaluation recommandée par TR, PSA, biopsie de la prostate restante (Niveau de preuve IIa)**
- **Stades T1-T2, bien et moyennement différenciés : pour les patients asymptomatiques avec espérance de vie < à 10 ans (Niveau de preuve IIa)**
- **Stades T1-T2a et PSA ≤ à 10 ng/ml et score de Gleason ≤ à 6 : la surveillance active peut être discutée en alternative aux traitements à visée curative.**

## II. PROSTATECTOMIE TOTALE

La prostatectomie totale est le traitement de référence des tumeurs localisées de la prostate chez l'homme avec une espérance de vie supérieure à 10 ans et habituellement d'un âge ≤ à 70 ans. Il n'y a pas de règle absolue concernant l'âge limite de réalisation de la prostatectomie totale, mais après 70-75 ans, la morbidité compétitive augmente et rend le bénéfice de la chirurgie plus discutable par rapport aux autres alternatives thérapeutiques.

Sur le plan technique, la prostatectomie totale est associée à l'exérèse bilatérale des vésicules séminales. Elle assure le contrôle local de la maladie et représente le seul traitement ayant montré une amélioration de la survie spécifique comparativement à la surveillance dans un essai prospectif, randomisé (Niveau de preuve II) [19]. Elle peut être réalisée par voie chirurgicale ouverte rétro-pubienne, périnéale ou par voie laparoscopique trans- ou extra-péritonéale [20-25] (Niveau de preuve IV-1). Il n'y a pas de voie d'abord ayant démontré une supériorité tranchante sur la qualité des résultats carcinologiques ou fonctionnels, mais il n'y a pas d'étude de qualité méthodologique suffisamment performante pour conclure. Ce sera l'objectif du prochain STIC 2008 de l'AFU.

Quelle que soit la technique, l'expérience chirurgicale et le volume d'actes réalisés diminuent le taux de complications et augmente les chances de guérison [26-27]. L'expérience est aussi associée à une diminution de la morbidité intra- et post-opératoire [28]. Dans les cancers à faible risque évolutif, la qualité de la technique chirurgicale utilisée (indépendamment de la voie d'abord) permet d'améliorer la continence urinaire et la préservation de la fonction érectile [29-30].

**Le curage ganglionnaire ilio-obturbateur bilatéral associé est**

optionnel pour les cancers à faible risque évolutif car le risque ganglionnaire est également faible (< 5%) : T1-T2a et PSA préopératoire < à 10 ng/ml et score de Gleason biopsique < à 7 (Niveau de preuve IV-1) [31-32]. Différents nomogrammes, dont ceux de Partin, permettent d'estimer le risque d'atteinte ganglionnaire à moins de 10% dans ces formes localisées [33].

Si le curage ganglionnaire est réalisé, il n'est pas nécessaire de demander un examen extemporané de ce curage : l'indication de prostatectomie totale ne sera pas influencée par le statut ganglionnaire [34]. La réalisation d'un curage ganglionnaire étendu incluant les axes iliaques externes et primitifs n'est pas recommandée.

**La préservation des bandelettes neuro-vasculaires** peut être envisagée en fonction de l'information donnée au patient, de son désir de conservation des érections, de sa fonction sexuelle avant la chirurgie et des critères d'agressivité tumorale (nombre de biopsies positives par côté, pourcentage de tumeur sur chaque biopsie). Elle est adaptée aux cancers localisés à faible risque évolutif, particulièrement chez les patients jeunes et chez ceux souhaitant conserver une fonction érectile [35-36]. Pour le stade tumoral palpable T2a, une préservation unilatérale (du côté opposé à la tumeur) est discutée si les biopsies sont négatives ou faiblement envahies. La préservation des bandelettes NV est contre-indiquée dès qu'il existe un risque d'extension extra-prostatique.

**Les résultats carcinologiques** de la prostatectomie totale pour cancer localisé font état d'une survie sans récurrence biologique (SSRB) variable suivant les séries et le stade tumoral [37] : la SSRB est de 74% à 10 ans et de 66% à 15 ans pour HAN [38].

- **Stades T1a-T1b** : pour une tumeur découverte à la suite d'une résection trans-urétrale de prostate, l'indication de la prostatectomie totale qui peut être techniquement plus difficile, est avant tout fonction de l'espérance de vie du patient. Si le risque de progression est de 5% à 5ans et de 50% à 10 ans en cas de stade T1a, ce risque est plus élevé pour la plupart des tumeurs T1b. Dans ce cas, la prostatectomie totale reste le traitement de référence pour les patients ayant une espérance de vie de plus de 10 ans. Le score de Gleason des copeaux atteints par la tumeur, le taux de PSA après résection de la prostate et l'existence de biopsies positives réalisées secondairement sur la prostate périphérique restante (coque résiduelle) aident à définir la conduite thérapeutique [39-40].
- **Stades T1c-T2a** : la prostatectomie totale représente un traitement de choix de ces stades localisés à faible risque évolutif pour les patients, qui ont une espérance de vie supérieure à 10 ans [41].

**Il n'y a pas de bénéfice à effectuer une hormonothérapie néo-adjuvante** avant prostatectomie totale quelle que soit la forme de cancer prostatique (Niveau de preuve II) [42-43].

### III. LA CURIETHÉRAPIE PAR IMPLANTS PERMANENTS

La curiethérapie exclusive consiste à implanter par voie périnéale et sous contrôle échographique des grains d'Iode125 au cours d'une anesthésie générale ou péridurale. Le Palladium-103 n'est

pas disponible en France. La curiethérapie à l'Iode125 est proposée dans des situations cliniques précises qui correspondent aux cancers de prostate à faible risque : **tumeur localisée sans extension extra-prostatique de stade ≤ à T2b, score de Gleason ≤ à 6 (pas de grade 4 prédominant) et PSA ≤ à 10 ng/ml**. Il n'y a pas de limite inférieure d'âge pour laquelle la curiethérapie est contre indiquée, mais il est préférable de proposer la curiethérapie pour des patients de 70 ans et plus, en raison du peu de données scientifiques tranchantes sur les résultats carcinologiques à plus de 10 ans.

Un score de Gleason 3 + 4 ou un PSA entre 10 et 15 ng/ml ne constituent pas une contre-indication formelle à condition que les autres critères soient respectés [44-46]. Un volume prostatique supérieur à 50-60 cm<sup>3</sup>, l'existence d'une hypertrophie du lobe médian et/ou de symptômes obstructifs constituent des contre-indications relatives à la curiethérapie (niveau de preuve III). Un antécédent de résection trans-urétrale large est une contre-indication à cette technique [44-46].

Une dosimétrie prévisionnelle (préalable à l'implantation ou lors du temps opératoire) doit être réalisée sur les données de l'échographie endo-rectale et une dosimétrie post-implantatoire effectuée à l'aide d'un scanner. Les critères techniques et dosimétriques qui déterminent la qualité de l'implantation ont été définies dans des recommandations européennes [47]. Le facteur le plus important pour prévoir l'efficacité de la technique est la qualité de l'implantation le critère majeur étant qu'**au moins 90% du volume prostatique reçoive la dose prescrite** (140 Gy) [48-50].

Une hormonothérapie néo-adjuvante à la curiethérapie peut permettre une réduction du volume de la prostate et/ou de réduire les symptômes obstructifs. En dehors de cette situation clinique, elle n'est pas indiquée dans les formes à faible risque pour lesquelles une monothérapie est habituellement suffisante.

Les résultats carcinologiques de la curiethérapie par implants permanents sont identiques à ceux obtenus par prostatectomie totale et radiothérapie exclusive et ils font état pour les séries les plus anciennes d'une survie sans rechute biologique à 10 ans de l'ordre de 95% [48, 51, 52]. Dans une étude multicentrique récente regroupant 2693 patients, le contrôle biochimique à 8 ans est de 93% en cas d'implantation satisfaisante et de 76% sinon [50].

### IV. RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

La radiothérapie externe utilisée depuis très longtemps dans le traitement du cancer de la prostate a vu, depuis les années 80, ses indications augmenter grâce aux nouvelles générations d'accélérateurs linéaires, à l'utilisation d'une imagerie performante et à la dosimétrie tridimensionnelle.

D'un point de vue technique, la radiothérapie prostatique doit faire appel à des photons de haute énergie, à un accélérateur linéaire (> 6 Mev) et à un repérage du volume cible et des organes critiques par un scanner préalable. Le contournage « coupe à coupe » de la prostate, des vésicules séminales, du rectum, de la vessie et des têtes fémorales permet une irradiation conformationnelle soit avec des caches personnalisés soit, le plus souvent, par des collimateurs multi-lames. Une étude dosimétrique tant

au niveau du volume cible que des organes à risque adjacents permet d'optimiser la balistique (4 à 10 faisceaux). Pour chacun de ces volumes d'intérêt (tumeur et organes critiques), la distribution de dose est calculée et présentée sous forme d'histogramme dose/volume (DVH : représentation graphique globale de la distribution de dose indiquant pour chaque structure d'intérêt la proportion du volume de la structure recevant au moins un niveau de dose fixé ou une dose comprise entre deux valeurs données) [53].

L'assurance qualité doit mettre en œuvre un positionnement et une contention du patient et des contrôles fréquents des faisceaux d'irradiation par imagerie portale.

La radiothérapie conformationnelle est exigée pour réduire la toxicité tardive par rapport à la radiothérapie conventionnelle à dose équivalente et augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter significativement la toxicité (Niveau de preuve II) [54].

Une irradiation pelvienne antérieure, une maladie inflammatoire rectale active constituent des contre-indications à la radiothérapie externe. L'existence de symptômes obstructifs urinaires sévères augmente le risque de rétention vésicale pendant la radiothérapie et de complications ultérieures. Après résection trans-urétrale, la radiothérapie doit être différée de 6 à 8 semaines pour réduire le risque de complication urinaire et notamment de sténose urétrale.

Pour les cancers de la prostate à faible risque, le volume cible doit comporter la prostate et le 1/3 interne des vésicules séminales ; il n'y a pas d'indication dans ces cas-là à irradier les aires ganglionnaires pelviennes.

**La dose minimale est de 70 Gy en 35 fractions pour les cancers à faible risque de progression (T1c-T2a, score de Gleason < à 7, PSA < à 10 ng/ml) (Niveau de preuve II).** L'intérêt d'augmenter la dose au-delà de 70 Gy n'est pas démontré pour l'instant, mais certains essais sont en faveur d'une augmentation de dose jusqu'à 78 Gy [55, 56].

**Options thérapeutiques pour les stades du groupe favorable : T1-T2, PSA ≤ à 10 ng/ml, score de Gleason ≤ à 6 :**

- Surveillance active (modalités : voir texte)
- Prostatectomie totale (curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral optionnel)
- Curiethérapie avec implants permanents d'Iode125
- Radiothérapie externe du volume prostatique seul à une dose de 70 Gy ou plus

## VII. ULTRASONS DE HAUTE FRÉQUENCE (HIFU)

Le traitement par HIFU peut être proposé à des patients (charte AFU) :

- âgés de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est au moins de 7 ans (ou à des patients plus jeunes lorsqu'existe une morbidité compétitive)
- présentant une tumeur T1-T2 N0 M0, Gleason ≤ à 7 (3+4)

- une valeur de PSA ≤ à 15 ng/ml
- un volume prostatique ≤ 50 cc.
- un volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques atteintes sur 6).

Le traitement est appliqué par voie transrectale sous contrôle échographique, après la réalisation d'une résection trans-urétrale de la prostate (synchrone ou préalable) pour diminuer le risque de rétention urinaire post-opératoire [57].

Après traitement par HIFU d'un cancer de faible risque, le nadir du PSA est inférieur à 0,5 ng/ml chez 68,4 % des patients et le contrôle biopsique négatif chez 89,7%. La survie sans récurrence biologique est de 77% et 69% à 5 et 7 ans pour un suivi médian de 6,4 ans. Les complications rapportées sont modérées [58] :

- 94,3% des patients sont continents (5% d'incontinence de grade 1 et 0,7% de grade 2)
- 7,1 % ont une infection urinaire post-HIFU
- 13,6% présentent une obstruction urétrale ou surtout prostatique.

Le recul de la technique est insuffisant pour juger du bénéfice à long terme. Les patients doivent en être informés lors de la discussion des options de prise en charge.

## CANCERS DE LA PROSTATE DE RISQUE INTERMÉDIAIRE

Le groupe à risque intermédiaire correspond aux cancers de la prostate présentant au moins l'une des caractéristiques suivantes : PSA de 11 à 20 ng/ml ou score de Gleason biopsique égal à 7 ou stade clinique estimé à T2b (tumeur envahissant un seul lobe de la prostate sur plus de la moitié du lobe).

La prise en charge des tumeurs du groupe intermédiaire est controversée et s'oriente selon les cas vers les options du groupe à faible risque ou celles du groupe à risque élevé. Les options thérapeutiques dans le groupe des tumeurs de risque intermédiaire sont moins nombreuses et ne répondent pas aux critères de choix de la surveillance active ou de la curiethérapie, même si certaines équipes proposent ces deux techniques lorsque le PSA est ≤ à 15 ng/ml.

Les traitements de référence sont donc la prostatectomie totale et la radiothérapie externe :

- Les modalités de la chirurgie ne diffèrent pas de celles décrites pour les stades de bon pronostic, sauf pour le curage ganglionnaire qui est recommandé.
- La radiothérapie exclusive à dose conventionnelle est progressivement par les deux approches :
  - la radiothérapie exclusive avec escalade de dose
  - la radiothérapie associée à une hormonothérapie courte

## I. EVALUATION DU RISQUE DE RÉCIDIVE DES CANCERS DE RISQUE INTERMÉDIAIRE

Le groupe à risque intermédiaire est de composition très hétérogène. Il regroupe, selon la combinaison des valeurs de PSA, du stade et du score de Gleason, des cancers dont le risque de récurrence est différent :

- Un groupe à risque réellement intermédiaire proche du groupe à faible risque pour lequel un traitement en monothérapie sera considéré : stade clinique T1c ou T2a et PSA < 15 ng/ml et score de Gleason  $\leq 7$  avec grade 3 majoritaire.
- Un groupe dont le risque s'apparente plus à celui du groupe à risque élevé de D'AMICO, pour lequel un traitement combiné sera parfois privilégié : T2b volumineux et/ou PSA entre 15 et 20 ng/ml et/ou score de Gleason à 7 avec présence majoritaire de grade 4.

Cette discordance est retrouvée en confrontant les prédictions fournies par l'application des nomogrammes de KATTAN [1] et celles des groupes de D'AMICO [2]. Il existe une dispersion importante des risques estimés de progression à 5 ans dans les tumeurs à risque intermédiaire. En revanche, pour les tumeurs à risque élevé et pour les tumeurs à faible risque, la corrélation est bonne par rapport au prédiction du nomogramme de KATTAN [3].

Trois paramètres complémentaires sont principalement étudiés :

- **Le grade de Gleason majoritaire sur les biopsies** : grade 3 ou grade 4 [1]. La présence et le pourcentage de grade 4 sont des facteurs pronostiques de lésion extracapsulaire ou métastatique puis de progression (Niveau III-1). Le risque de récurrence biologique est deux fois plus élevé pour les scores  $7 = 4+3$  que pour les scores  $7 = 3+4$  [4]. La présence de grade 4 majoritaire (score de Gleason  $4+3$ ) pourrait faire classer ces tumeurs dans le groupe à haut risque ; les tumeurs de score de Gleason  $3+4$  restant dans le groupe intermédiaire. La mise à jour en 2007 des tables de PARTIN intègre ce point [5].
- **La longueur de tumeur et le pourcentage de tissu tumoral total sur les biopsies** sont des facteurs prédictifs de récurrence biochimique supérieurs au nombre de biopsies positives ou au pourcentage de biopsies positives qui restent encore utilisés [6, 7, 8] (Niveau de preuve III).
- **La cinétique d'évolution du PSA** dans l'année précédant le diagnostic et/ou un temps de doublement du PSA < 12 mois conduit à un accroissement significatif du risque de progression [9].

## II. BILAN D'EXTENSION

### 1. Place de la scintigraphie osseuse

Le risque de positivité de la scintigraphie osseuse est faible pour des valeurs de PSA < 20 ng/ml chez des patients ne présentant pas de douleur osseuse ou de lésion localement évoluée et ayant une tumeur bien ou moyennement différenciée [10, 11].

Une scintigraphie osseuse est recommandée pour les cancers de la prostate palpables T2b et présentant des valeurs de PSA > à 10 ng/ml ou un contingent de grade 4 sur les biopsies prosta-

tiques. Le bilan d'extension des cancers de la prostate de risque intermédiaire comporte donc habituellement une scintigraphie osseuse.

### 2. Place de l'imagerie pour l'évaluation de l'extension extra prostatique

L'échographie endo-rectale est d'un rendement faible dans l'évaluation du franchissement capsulaire et de l'atteinte des vésicules séminales [12]. L'IRM est préférable au scanner pour rechercher des signes d'atteinte capsulaire ou des vésicules séminales. Elle est proposée en cas de traitement curateur et si les résultats de cette IRM peuvent orienter la stratégie thérapeutique.

### 3. Place de l'imagerie pour l'évaluation de l'extension ganglionnaire

Les tables de PARTIN font estimer le risque de positivité ganglionnaire entre 2 et 12% en se fondant sur des curages ilio-obturateurs standards [13].

L'intérêt de la tomodensitométrie reste débattu pour la détection des métastases ganglionnaires : LEVRAN a retrouvé des ganglions suspects chez seulement 1,5% de 861 patients avec un PSA > 20 ng/ml [14]. Cependant, la TDM abdomino-pelvienne reste recommandée en cas de stade > T2a et PSA > 15 ng/ml et score de Gleason 7 surtout en cas de grade 4 prédominant.

## III. PLACE DE LA LYMPHADÉNECTOMIE

Le risque de métastases ganglionnaires est corrélé au pourcentage de biopsies positives. Ce risque est jugé faible si le pourcentage de biopsies positives est < à 33%. Le risque de métastases ganglionnaire est intermédiaire pour une positivité de 34 à 50% des biopsies, et élevé si plus de la moitié des biopsies sont positives [2, 15].

La présence de grade 4 majoritaire accentue le risque de métastases ganglionnaires (19% dans le groupe à risque intermédiaire). De même, lorsque plus de 4 sites de biopsies sur 6 contiennent du grade 4, le risque est alors de 45% [16].

La prédiction des tables de PARTIN s'est avérée sous-estimée lorsqu'un curage étendu est réalisé. Pour des tumeurs moyennement différenciées (score de Gleason de 5 à 7) et des valeurs de PSA < à 10 ng/ml, le taux de positivité des ganglions prédit par les tables de PARTIN est de 2 à 9% alors que le taux observé par un curage étendu est de 10%. La prédiction et le taux de pN+ observé sont de 12% et 29% pour des PSA entre 10 et 20 ng/ml et de 27% et 39% pour des PSA > 20 ng/ml [13, 17].

Lorsqu'un traitement curatif chirurgical est envisagé pour un cancer de risque intermédiaire, la lymphadénectomie est souhaitable. Elle est surtout recommandée lorsqu'une des biopsies contient du grade 4 majoritaire, ou que du grade 4 est présent sur plusieurs biopsies (Niveau de preuve III-1).

La même discussion concerne l'opportunité de réaliser une lymphadénectomie avant traitement par radiothérapie si les modalités du protocole de traitement sont modifiées par la révélation d'une métastase ganglionnaire (champs d'irradiation, durée du traitement par hormonothérapie). En dehors de ce cas, la lymphadénectomie en préalable à la radiothérapie est optionnelle.

En effet, la lymphadénectomie entraîne une morbidité et son bénéfice n'est pas démontré s'il est envisagé d'irradier les ganglions pelviens dans tous les cas [18].

## IV. OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

### 1. Critères de choix du traitement

Les deux principales options thérapeutiques des cancers de la prostate de risque intermédiaire sont la radiothérapie (exclusive avec escalade de dose ou combinée à une hormonothérapie courte) et la prostatectomie totale, en informant le patient des possibilités de traitement adjuvant selon les résultats histopathologiques.

Les traitements par curiethérapie ou par Ablatherm peuvent être discutés dans des cas particuliers, tout comme l'hormonothérapie.

### 2. Traitement différé : « watchful waiting » et surveillance active

- **La surveillance avec traitement différé** reste une option chez les hommes ayant une espérance de vie de moins de 10 ans [19, 20, 21].
- **Une surveillance active** peut être proposée pour des tumeurs sans grade 4 majoritaire (Gleason 7 = 3 + 4), T1c ou T2a avec un PSA < à 10 ng/ml, avec moins de 3 biopsies positives (sur au moins 6 réalisées) et moins de 50% de tumeur sur chaque biopsie envahie (après vérification de ces paramètres par des biopsies de re-stadification dans l'année), a fortiori chez les patients âgés de plus de 70 ans [22].

Le traitement curatif est proposé en cas d'élévation : de la valeur du PSA > à 10 ng/ml ou d'un temps de doublement du PSA < à 3 ans, ou d'une évolution locale > à T2a, ou de la présence de plus de 2 biopsies positives au contrôle histologique à distance ou de grade 4 majoritaire.

### 3. La prostatectomie totale

La prostatectomie totale est indiquée dans les tumeurs de risque intermédiaire chez des patients ayant une espérance de vie > à 10 ans. Elle a démontré une amélioration de la survie spécifique comparativement à la surveillance dans un essai prospectif, randomisé (Niveau de preuve II) [19, 23].

Il n'y a pas de différence démontrée entre les voies chirurgicale ouverte rétropubienne ou laparoscopique trans ou extrapéritonéale sur la qualité des résultats carcinologiques ou fonctionnels (Niveau de preuve IV-1) [24-26].

#### a) Préservation des bandelettes

Une préservation des bandelettes vasculo-nerveuses n'est habituellement pas indiquée du côté de la tumeur [27]. Le patient doit être prévenu des risques carcinologiques liés à la préservation bilatérale dans ce type de tumeur.

#### b) Hormonothérapie néo adjuvante

Il n'y a pas d'indication, hors protocole, à une hormonothérapie néo-adjuvante avant une prostatectomie totale quel que soit le groupe pronostique.

### c) Résultats carcinologiques

La survie sans récurrence biologique à 8 ans après prostatectomie totale est de 79% pour les tumeurs de risque intermédiaire de petit volume biopsique (< 34 % des biopsies atteintes) meilleurs que ceux de la radiothérapie conventionnelle (65%). Les résultats entre prostatectomie et radiothérapie ne sont pas significativement différents pour les tumeurs de gros volume (≥ 34 % des biopsies) en termes de récurrence biologique à 8 ans [2].

Les résultats de la prostatectomie totale pour des cancers de risque intermédiaire en termes de survie sans récurrence biologique (à 5 et 10 ans) sont présentés dans le tableau 1 [28].

**Tableau 1. Survie sans récurrence biologique à 5 et 10 ans pour des cancers de risque intermédiaire après prostatectomie totale (d'après HAN M. J Urol. 2003) [28].**

PSA de 10 à 20 ng/ml	Survie sans récurrence biologique	
	5 ans	10 ans
T1c		
Gleason 3+4	91%	84%
Gleason 4+3	86%	74%
T2a		
Gleason 3+4	88%	79%
Gleason 4+3	81%	67%
T2b/c		
Gleason 3+4	84%	73%
Gleason 4+3	75%	59%

### 3. La radiothérapie externe

La radiothérapie est une des options fréquemment retenues dans le traitement des tumeurs de risque intermédiaire. Elle est soit exclusive avec escalade de dose, soit associée à une hormonothérapie courte.

#### a) La radiothérapie avec escalade de dose

Cinq essais publiés, incluant des patients présentant un cancer de la prostate de stade intermédiaire, ont comparé les effets d'une escalade de dose à une dose conventionnelle (65-70 Gy) délivrée selon un fractionnement conventionnel (1,8-2 Gy/fraction). Plusieurs autres essais sont en cours (EORTC, RTOG, GETUG, MRC) [29-33]. Les niveaux de doses testés varient de 74 à 80 Gy. L'augmentation de dose était réalisée par photons, protons ou curiethérapie. Tous ont montré une amélioration du contrôle biochimique en cas de dose élevée, en utilisant la définition de l'ASTRO. L'amplitude de cette amélioration du contrôle biochimique varie de 10 à 20% selon les études. Le bénéfice des doses élevées semble se maintenir avec le temps. Des études multi-institutionnelles rétrospectives, ainsi que des essais de phase I-II vont dans le même sens.

Au total, l'augmentation de la dose améliore le contrôle biochimique après radiothérapie dans les stades intermédiaires (Niveau de preuve I) [34, 35].

Aucun de ces essais n'a montré de différence en survie. Cependant, une revue générale compilant 38 essais d'augmentation de dose, réalisés entre 1990 et 2003, a mis en évidence une

tendance à l'amélioration de la survie en cas d'augmentation de dose (Niveau de preuve III-b) [36]. Une amélioration significative du contrôle local ou de la survie sans récurrence clinique est rapportée, chacune dans un essai [33, 37].

#### **b) Association Radiothérapie – Hormonothérapie courte**

La plupart des essais associant radiothérapie et hormonothérapie ont porté sur des patients à haut risque. Un essai randomisé dont la majorité de la population faisait partie du groupe intermédiaire a été récemment publié (Tableau 3) [38]. En effet, les patients avaient tous une lésion classée T1 ou T2, dont 15% seulement avaient un score de Gleason élevé et 13% une valeur initiale de PSA entre 20 et 40 ng/ml. La radiothérapie était conformationnelle et délivrait 70 Gy sur le volume prostatique seul. La durée de l'hormonothérapie était de 6 mois (2 mois avant, 2 mois pendant et 2 mois après l'irradiation). Malgré les faibles effectifs et le bon pronostic des patients, une différence significative ( $p=0,04$ ) en termes de mortalité à 5 ans a été observée.

En conclusion, une hormonothérapie courte (6 mois) associée à une irradiation prostatique de 70 Gy peut améliorer la survie des patients du groupe intermédiaire (Niveau de preuve II).

**Chez les patients du groupe intermédiaire (stade clinique T1 à T2b et/ou PSA 10-20 ng/ml et/ou score de Gleason 7), trois options thérapeutiques sont possibles :**  
**Prostatectomie totale avec curage ganglionnaire**  
**Radiothérapie externe conformationnelle avec une dose minimale de 74 Gy**  
**Radiothérapie externe avec une hormonothérapie courte (6 mois) par aLH-RH**

#### **4. La curiethérapie par implants permanents**

La proposition d'un traitement par curiethérapie répond en France aux cancers de la prostate à faible risque, de stade  $\leq$  T2b, de score de Gleason  $<$  7 et avec une valeur de PSA  $\leq$  10 ng/ml. Les études de D'AMICO montrent un risque de récurrence plus important après curiethérapie des cancers de risque intermédiaire que celui observé après prostatectomie totale ou radiothérapie externe [2].

Pour certains auteurs, le score de Gleason 3 + 4 ou un PSA entre 10 et 15 ne constituent une contre-indication formelle à condition que les autres critères de la curiethérapie soient respectés [39-41]. Des études sont menées dans des formes essentiellement à haut risque associant curiethérapie et radiothérapie ou curiethérapie et hormonothérapie [40-43].

**Tableau 2. Résultats des essais de radiothérapie externe avec escalade de doses**

<b>Auteur</b>	<b>Dose</b>	<b>Nb pts</b>	<b>Contrôle biochimique (%)</b>	<b>p</b>
MD Anderson [29, 31]	78 Gy	150	78	0,004
	70 Gy	151	59	
Zietman [33]	79,2 Gy	195	80,4	<0,001
	70,2 Gy	197	61,4	
Dearnaley [29]	74 Gy	62	71	0,1
	64 Gy	64	59	
Sathya [32]	75 Gy	51	71	0,0024
	66 Gy	53	39	
Peeters [30]	78 Gy	337	64	0,02
	68 Gy	332	54	

**Tableau 3. Essai d'Hormonothérapie courte dans les stades intermédiaires [38].**

	<b>3D – CRT</b>	<b>3D – CRT + Hormonoth.</b>	<b>p</b>
<b>Population</b>			
Nb. pts	104	102	
PSA moyen (ng/ml)	11 (0,9 – 40)	11 (1,3 – 36)	
PSA 20-40 ng/ml	13%	12%	
Score Gleason 8-10	15%	14%	
<b>Résultats à 5 ans</b>			
DC par cancer de la prostate	6	0	0,02
Survie sans hormonoT. de rattrapage	57%	82%	0,002
Survie brute	78%	88%	0,04

## 5. Les Ultrasons de haute fréquence (HIFU)

Le traitement en première intention d'un cancer de la prostate localisé est proposé à des patients âgés de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est au moins de 7 ans (ou à des patients plus jeunes lorsque existent des co-morbidités compétitives), présentant une tumeur de stade clinique  $\leq$  à T2c, avec une valeur de PSA  $<$  à 15 ng/ml, un score de Gleason  $\leq$  à 7 (3+4). De plus, le volume prostatique  $<$  à 50 cc et le volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques atteints sur les 6 classiques) sont des pré-requis [44].

Les résultats avec un suivi médian de 6,4 ans montrent un contrôle biopsique négatif chez 86,4% des patients. Un PSA nadir  $\leq$  à 0,5 ng/ml pour 68,4 % des patients. La survie sans récurrence biologique est de 77% et 69% à 5 et 7 ans [45].

## 6. La cryothérapie

La cryothérapie est une technique d'intérêt croissant dans le cancer de la prostate suite aux avancées technologiques récentes qui ont abouti à en diminuer la morbidité. Elle offre une alternative potentielle aux traitements de référence du cancer localisé de la prostate [46]. Comme pour l'HIFU, le recul est insuffisant pour juger du bénéfice de la technique à long terme. Les patients doivent en être informés lors de la discussion des options de prise en charge.

De ce fait, la cryothérapie n'est pas recommandée pour traiter un cancer de la prostate de risque intermédiaire.

## 7. Le traitement hormonal

Le traitement hormonal peut être envisagé en primo-traitement chez des patients dont l'espérance de vie est  $<$  à 10 ans et/ou pour lesquels les options thérapeutiques précédentes ne peuvent être envisagées.

# CANCER DE LA PROSTATE « À HAUT RISQUE »

## I. DEFINITION ET PARAMÈTRES

Les tumeurs à « haut risque de progression » sont définies comme des tumeurs présentant un potentiel accru de récurrence biologique, de maladie métastatique et de décès spécifique, basé sur les arguments pronostiques déjà envisagés. Leur identification est fondamentale pour définir une stratégie thérapeutique adaptée, qui tend à être le plus souvent multi modale.

Cette définition recouvre au moins celle des tumeurs T3-T4 N0 M0. Elle introduit la notion que le risque de progression et le risque métastatique ne sont pas uniquement corrélés au franchissement des limites anatomiques de la glande par la tumeur, mais aussi à son agressivité biologique et histologique. Le risque élevé de progression a été défini par D'AMICO, comme une **tumeur  $\geq$  T2c ou un PSA  $>$  20 ng/ml ou un score de Gleason biopsique  $\geq$  8**. Environ 25% des tumeurs localisées T1-T2 sont classées à haut risque, avec 65% de progression biologique à 5 ans (1).

## I. ANALYSE CRITIQUE DES PARAMÈTRES DÉFINISSANT LE CANCER DE LA PROSTATE DE HAUT RISQUE

Chacun de ces paramètres peut prêter à controverse, bien qu'il existe un fort consensus professionnel en faveur de leur prise en considération dans la décision thérapeutique.

### 1. Paramètres cliniques

La définition des tumeurs à haut risque tient compte du stade « cT », soit l'évaluation clinique de la tumeur par le toucher rectal. Or, le toucher rectal est peu fiable, avec une sous-évaluation dans 50% des cas, une sur-évaluation dans 55% des cas et une reproductibilité inter-observateur faible (2). Sa valeur prédictive positive est de 21 à 53 % (3).

### 2. Paramètres biologiques

- Il existe une corrélation linéaire entre PSA total, stade tumoral, progression et risque métastatique (Niveau de preuve III-2) (2, 4). Seulement 9% des patients ayant un PSA  $>$  à 50 ng/ml ont un cancer confiné à la glande et au moins 27% ont une atteinte ganglionnaire (5). Pour des valeurs moindres (PSA  $<$  à 50 ng/ml), le PSA utilisé seul est un instrument médiocre de stadification et d'estimation du risque de progression (6).
- La densité du PSA peut aider à la sectorisation en groupes à risque, une PSAd  $>$  à 0,7 définissant le groupe à haut risque de progression (7).
- C'est la notion de cinétique du PSA (non prise en considération dans la définition des groupes à risque) qui apparaît comme une donnée pronostique essentielle et qui peut constituer à l'avenir un argument majeur dans le choix du traitement (Niveau de preuve III-1). La cinétique du PSA, dans l'histoire naturelle du cancer de la prostate, est initialement linéaire puis exponentielle. La mesure de la vitesse du PSA (PSAV) est utile pendant la phase linéaire, le temps de doublement du PSA (TD PSA) doit être utilisé préférentiellement au cours de la phase exponentielle (8). Si le calcul de la vitesse est relativement simple :  $PSAV = (PSA_1 - PSA_2) / \Delta t$ , le calcul du TD PSA est beaucoup plus complexe et nécessite l'utilisation de logiciels logarithmiques adaptés (8). Une vitesse du PSA  $>$  2 ng/ml/an et/ou un temps de doublement du PSA  $<$  à 12 mois sont associés à un risque significativement plus élevé de progression (9, 10). Un envahissement des vésicules séminales, un score de Gleason pathologique entre 8 et 10, un envahissement capsulaire extensif, une atteinte ganglionnaire ou la présence de limites chirurgicales positives sont associés à un TD PSA court (11, 12). Un TD PSA  $<$  à 6 mois définit, selon D'AMICO, les patients classés à haut risque (13).

### 3. Paramètres biopsiques

Si le score de Gleason biopsique est surestimé par rapport à l'analyse des pièces de prostatectomie dans 10% des cas et sous-estimé dans 31% des cas, cela concerne surtout les scores intermédiaires (14). Les analyses multivariées ont montré que le score de Gleason biopsique est un prédicteur indépendant du stade pathologique final et de la progression (Niveau de preuve III-2) (6).

Seulement 13% des scores biopsiques de Gleason 8-10 correspondent à des tumeurs limitées à la glande (15). Contrairement aux scores faibles et intermédiaires, un score de Gleason 8-10 a une VPP élevée pour la présence d'une extension extra-capsulaire et métastatique (6). La présence de grade IV et à fortiori de grade V a un impact pronostique significatif sur le risque d'extension extra-capsulaire et métastatique (2). Le risque de progression apparaît comme une fonction croissante du pourcentage de grade IV (Niveau de preuve III-1) (2).

La proportion de carottes biopsiques positives est corrélée à la progression et au risque d'atteinte ganglionnaire avec l'individualisation d'un groupe à haut risque comportant plus de 50% de carottes envahies (Niveau de preuve III-1) (16). De même, la proportion de cancer sur les biopsies est un facteur pronostique essentiel. La longueur de cancer et le pourcentage de tumeur sur la totalité des biopsies mais aussi sur la biopsie la plus envahie sont prédictifs du stade pathologique mais aussi de la progression avec un risque élevé pour un taux de tumeur  $\geq$  à 30% (Niveau de preuve III-1) (17, 18).

#### **définition du cancer de la prostate à haut risque**

##### - Critères principaux

Tumeur  $\geq$  T2c ou un PSA > 20 ng/ml ou un score de Gleason biopsique  $\geq$  à 8

##### - Critères associés

PSAV > à 2 ng/ml/an, PSADT < à 6 mois, taux de biopsies + > à 50%,

% de cancer > à 30%, pourcentage de grade IV > à 50% ou présence de grade V

## **II. EVALUATION DU RISQUE D'EXTENSION CHEZ LES PATIENTS À HAUT RISQUE**

### **1. Evaluation de l'extension loco-régionale par l'imagerie**

Malgré le développement considérable des techniques d'imagerie, leurs performances dans la détection de l'extension microscopique reste limitée.

#### *a) Echographie transrectale*

Le taux d'exactitude de l'échographie transrectale bidimensionnelle dans l'évaluation du franchissement capsulaire et l'atteinte des vésicules séminales n'est que de 72% (19). L'apport de l'écho-doppler couleur n'est pas supérieur à la technique conventionnelle (19). L'échographie tridimensionnelle serait susceptible d'améliorer la stadification (avec un taux d'exactitude de 94%) (20).

#### *b) Résonnance magnétique nucléaire (IRM)*

La technique de l'IRM est en pleine évolution. L'injection de gadolinium avec mesure précoce de la prise de contraste et l'évaluation de la courbe de sevrage (« wash out ») a permis d'améliorer l'interprétation des images et facilité le travail des radiologues « non experts ». L'IRM 3 Tesla et la spectroscopie, examens prometteurs, restent limités à certains centres.

### **1. EVALUATION DE L'ATTEINTE CAPSULAIRE**

Les données concernant l'IRM quant à la prédiction du stade

pathologique pT2/pT3a sont variables selon les séries : sensibilité 13 à 95%, spécificité 49 à 97%, VPP 51 à 90%, VPN 63 à 92% (19). Il existe une grande variabilité des résultats entre observateurs et ces études ne précisent pas en principe le degré du franchissement capsulaire (minime ou massif) (19). Si l'on exclut les effractions minimales, la fiabilité diagnostique pour le stade pT3a est meilleure, avec une sensibilité de 75 à 100% (2). Les performances de l'IRM sont faibles dès lors qu'il s'agit d'un franchissement millimétrique (sensibilité de 14% pour une pénétration < 1mm) (21).

Pour beaucoup d'auteurs, l'IRM doit être prescrite de façon sélective et trouve son indication chez les patients à haut risque de progression où elle est recommandée (Niveau de preuve III-1). Dans une analyse multivariée sur 336 patients à haut risque (> à 50% des biopsies positives, tumeur palpable et PSA > 10 ng/ml), CORNUD retrouve une spécificité de 95% et une sensibilité de 50 à 69% pour l'effraction capsulaire (22). Cependant, la sensibilité de l'IRM n'est que de 30% chez les patients de stade T1c (TR normal) à haut risque (PSA > 20 ng/ml) (23). La spectroscopie couplée à l'IRM permet l'étude de la nature biochimique des tissus en évaluant les spectres du citrate et de la choline. La présence de tissu cancéreux est associée à de plus bas niveaux de citrate et de plus hauts niveaux de choline en comparaison au tissu prostatique normal ou adénomateux. La combinaison de la spectroscopie permettrait aussi de mieux prédire et définir les cancers de haut grade (19).

### **2. ATTEINTE DES VÉSICULES SÉMINALES**

Elle est évoquée devant une diminution de l'hypersignal habituel en T2 (24). Les performances en sont variables comme pour l'atteinte capsulaire avec moins de faux positifs : sensibilité 20-83%, spécificité 92-98%, VPP 40-75%, VPN 73-98% (19).

### **2. Extension métastatique ganglionnaire**

Le cancer de la prostate à haut risque est associé à une probabilité de métastase ganglionnaire variant de 20 à 50% (Niveau de preuve III-2) (2, 25). Les techniques d'imagerie conventionnelles manquent de sensibilité dans la détection des ganglions métastatiques. De nouvelles technologies sont en cours de développement avec des résultats très prometteurs qui pourraient concurrencer la lymphadénectomie dans l'avenir.

#### *a) Apport de l'imagerie*

- Les techniques d'imagerie ne se référant qu'à la forme et au volume des ganglions telles que la tomomodensitométrie ou l'IRM n'ont qu'une faible sensibilité (30%) car de nombreux ganglions métastatiques sont < 8 mm dans le cancer de la prostate. La pratique d'un examen tomomodensitométrique abdomino-pelvien est recommandée d'une manière consensuelle devant une tumeur à haut risque de métastase ganglionnaire (> à 20%) (Niveau de preuve IV-2). Cependant, l'intérêt de la TDM reste débattu pour la détection des métastases ganglionnaires : LEVRAN a retrouvé des ganglions suspects chez seulement 1,5% de 861 patients avec un PSA > à 20 ng/ml (26).

- Le 18-FDG PET-scan (18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography) n'a pas une bonne sensibilité en raison d'une faible activité métabolique du glucose dans le cancer de la prostate (27). De nouveaux traceurs, comme le 11C-choline et le 18 fluoro-acétate, paraissent prometteurs (28-30).

- La combinaison de l'IRM haute résolution à l'administration de nanoparticules de fer supra-para-magnétiques hautement lymphophiles a été rapportée avec des résultats prometteurs, la sensibilité de l'IRM passant de 35 à 90%. Cette technique permettrait de détecter des métastases sur des ganglions < à 5 mm (31). Cependant elle n'a fait l'objet d'aucune mise à jour depuis 2003 et son accessibilité et son utilisation (2 examens nécessaires par patient) est limitée à quelques centres d'expertise.
- L'immunoscintigraphie (ProstaScint®), technique d'imagerie (essentiellement utilisée aux USA) utilisant l'administration d'anticorps monoclonaux spécifiques des antigènes de membrane, a une sensibilité de 60-67%, une spécificité de 70-80%, une VPP de 75% et une VPN de 73% dans la détection des métastases ganglionnaires. Son intérêt reste discuté dans le bilan métastatique ganglionnaire (32, 33).

### **b) La lymphadénectomie**

L'exploration chirurgicale des ganglions pelviens apporte l'information la plus sûre du statut ganglionnaire du patient. Elle est recommandée devant un cancer de la prostate à haut risque dans l'hypothèse où un traitement curatif, notamment chirurgical, est envisagé (Niveau de preuve III-1).

De nombreux auteurs proposent d'étendre la lymphadénectomie aux aires ganglionnaires iliaques externes, obturatrices et iliaques internes particulièrement dans le cancer à haut risque. WEINGARTNER a montré que le curage doit ramener un minimum de vingt ganglions (par côté) pour s'approcher au mieux du statut ganglionnaire réel du patient (34). STONE et HEIDENREICH comparant les lymphadénectomies étendue et standard (ilio-obturatrice classique) constatent une différence significative en faveur du nombre de ganglions prélevés pour la procédure étendue, et la détection d'un taux 3 fois plus élevé de ganglions métastatiques (35, 36). Dans la lymphadénectomie étendue, plus de la moitié des ganglions métastatiques est située en dehors de l'aire ganglionnaire ilio-obturatrice : le groupe ganglionnaire iliaque interne est un des premiers sites métastatiques d'où la nécessité évidente de le prélever (Niveau de preuve III-1) (35-37). Ce groupe ganglionnaire est le seul site métastatique dans 17 à 29% des cas (38-41). A l'inverse, il apparaît inutile de rechercher les ganglions présacrés ou pararectaux, ceux-ci étant rarement métastatiques (< 4% des cas) (40). Ces techniques de lymphadénectomie étendues prolongent le temps opératoire d'environ une heure, avec une morbidité peu différente des techniques standards pour une équipe expérimentée (25).

En pratique, la majorité des lymphadénectomies restent limitées aux groupes ganglionnaires iliaques externes et obturateurs. Dans ce contexte, la voie laparoscopique et les techniques mini-invasives permettent d'obtenir un prélèvement ganglionnaire de qualité comparable à la lymphadénectomie limitée à ciel ouvert avec une morbidité deux fois moindre (25).

Devant la remise en question de la lymphadénectomie ilio-obturatrice standard susceptible d'ignorer jusqu'à 30% de l'atteinte ganglionnaire chez un patient à haut risque, la lymphadénectomie étendue par voie laparoscopique doit faire la preuve de sa faisabilité et n'est pas encore validée. Enfin, la lymphadénecto-

mie étendue n'est pas totalement exhaustive, car elle ignorerait jusqu'à 34% des sites potentiellement métastatiques (42).

Quant à l'impact de la lymphadénectomie étendue sur la survie spécifique, défendue par certaines équipes, les données de la littérature sont disparates (pas d'étude de phase III comparative). L'effet positif thérapeutique concernerait les curages comprenant un nombre minimum de ganglions examinés > 10 et s'observerait à long terme (40).

Au total, la lymphadénectomie étendue est recommandée devant un cancer de la prostate à haut risque (Niveau de preuve III-1) et la lymphadénectomie ilio-obturatrice standard reste optionnelle. Les indications de la lymphadénectomie dans les tumeurs à haut risque ont déjà fait l'objet d'une recommandation (25) et sont précisées dans le tableau 1.

### **3. Extension métastatique osseuse**

La scintigraphie osseuse est recommandée dans le cancer de la prostate à haut risque (Niveau de preuve IV-2) (2). Le stade clinique a une influence sur le risque de localisation métastatique osseuse : pour un stade T3-T4, la positivité de la scintigraphie varie de 19 à 54% (2). Il en est de même du grade histologique. Les scores de Gleason élevés (8 à 10) sont associés à un taux de détection par la scintigraphie osseuse de 15 à 38% (2). Cependant, la valeur prédictive d'une atteinte osseuse pour un PSA > à 20 ng/ml est médiocre avec un taux variant de 33,4 à 37,9% et la VPP d'un taux de PSA > à 100 ng/ml varie de 50 à 55% (2).

Il est clair que la scintigraphie osseuse manque de sensibilité et/ou détecte les sites métastatiques avec retard. De nouvelles techniques plus sensibles de détection des métastases osseuses sont en cours d'évaluation PET-scan, IRM « corps entier », IRM axiale (43).

### **Tableau 1. Recommandations concernant la lymphadénectomie devant une tumeur à haut risque**

#### **Une prostatectomie totale est envisagée**

- 1 S'il est prévu de ne pas réaliser la prostatectomie en cas d'atteinte ganglionnaire, la lymphadénectomie étendue est recommandée (limitée = optionnelle) au préalable à la prostatectomie sans examen extemporané.
- 2 Si la décision est de ne pas réaliser de lymphadénectomie préalable à la prostatectomie, la lymphadénectomie étendue est recommandée en début d'intervention, quel que soit l'aspect macroscopique des aires ganglionnaires.
  - avec examen extemporané s'il est prévu d'interrompre l'intervention en cas d'atteinte ganglionnaire.
  - sans examen extemporané s'il est prévu de poursuivre l'intervention quel que soit le résultat de cet examen (obstruction urinaire ou autres raisons).

#### **Une radiothérapie est envisagée**

- 1 La lymphadénectomie étendue (limitée : optionnelle) en préalable à la radiothérapie, avec examen définitif des ganglions pelviens est recommandée si les modalités du protocole de traitement sont modifiées devant un stade pN1 (radiothérapie exclusive de la loge devant pN0).

2 En dehors de ce cas, la lymphadénectomie en préalable à la radiothérapie est optionnelle. En effet, la lymphadénectomie entraîne une morbidité et le bénéfice de l'acte n'est pas reconnu s'il est envisagé dans tous les cas une irradiation des ganglions pelviens.

#### **Bilan pré-décisionnel devant un cancer à haut risque examens recommandés**

- IRM prostate
- TDM abdomino-pelvien
- Scintigraphie osseuse
- Lymphadénectomie\* étendue (limitée : optionnelle)

#### **Examens optionnels dans le cadre d'études ou de protocoles :**

- IRM/spectroscopie
- IRM/nano-particules supra-magnétiques
- IRM corps entier/axiale

## **II. TRAITEMENTS DES CANCERS DE LA PROSTATE LOCALEMENT AVANCÉS**

### **I. TRAITEMENTS LOCAUX**

L'association d'une radiothérapie externe et d'une hormonothérapie est le traitement de référence pour les patients ayant une tumeur localement avancée y compris ceux ayant un envahissement des vésicules séminales, un score de Gleason biopsique  $\geq 8$ , un PSA  $> 10$  ng/ml. Cette attitude est soutenue par les données d'études de niveau de preuve I [1, 2]. Il est possible d'envisager la prostatectomie totale non conservatrice, voire la radiothérapie externe isolée, en intention de guérir pour des tumeurs cT3 présentant un faible risque d'extension métastatique : cT3a, PSA  $< 10-15$  ng/ml, score de Gleason  $\leq 7$ , NO. Toutefois, selon les données anatomo-pathologiques de la pièce opératoire, un traitement adjuvant par radiothérapie ou hormonothérapie peut être indiqué [3-7] (Niveau de preuve II).

#### **a) Les traitements isolés**

##### **1. La prostatectomie totale**

Envisagée seule, la prostatectomie totale doit répondre à des critères de qualité très stricts : elle est précédée d'un curage ganglionnaire au moins ilio-obturateur et au mieux étendu aux autres chaînes iliaques lymphatiques iliaques externes, iliaques primitives et hypogastriques.

Elle est élargie aux tissus péri-prostatiques, non conservatrice au niveau des bandelettes vasculo-nerveuses et du col vésical. L'analyse extemporanée des ganglions prélevés est possible si la structure organisationnelle le permet, s'il existe des adénomégalies palpables ou à titre systématique du fait du haut risque d'en-

vahissement ganglionnaire. La prostatectomie totale est d'autant plus envisageable que le patient présente des signes fonctionnels urinaires. Dans les différentes séries de prostatectomie totale pour tumeur cT3, 10 à 20% des cancers correspondent en réalité à une tumeur intra-capsulaire pT2. Les patients opérés ont donc le plus souvent une tumeur extra-capsulaire (pT3a), des vésicules séminales envahies (pT3b dans 15 à 25% des cas), des limites chirurgicales envahies (marges d'exérèse positives dans plus de 50% des cas) et un envahissement ganglionnaire (dans 15 à 30% des cas) [1-4].

La survie sans progression biologique à 5 ans se situe entre 3 et 50% selon les groupes de malades opérés [8]. En cas de prostatectomie totale pour une tumeur cT3a sans facteur de gravité, le taux de survie sans progression biologique est de l'ordre de 50% (Niveau de preuve III-2).

Une hormonothérapie néo-adjuvante n'est pas recommandée (Niveau de preuve III-2). Les études comparatives n'ont pas montré de gain certain en terme de réduction de l'incidence des marges positives, ni d'effet bénéfique sur la progression biologique.

Enfin, en cas d'envahissement ganglionnaire sur l'examen anatomopathologique définitif, les patients bénéficient d'un traitement hormonal adjuvant en terme de survie globale, de survie spécifique et de survie sans progression par rapport à un traitement hormonal diféré [9] (Niveau de preuve II).

##### **2. Radiothérapie externe**

Les données les plus récentes de la littérature donnent un avantage certain à l'association de radiothérapie et d'hormonothérapie adjuvante. En traitement isolé, à 10 ans, la radiothérapie externe offre une survie globale de 30 à 70%, une survie sans récurrence clinique de 30 à 50% et un contrôle biochimique dans 20 à 30% des cas (Niveau de preuve III-1) [10-12].

Les études à l'origine de ces chiffres sont souvent hétérogènes, n'offrant le statut des patients que de façon imprécise, notamment concernant l'état ganglionnaire et la dose et l'étendue de l'irradiation. Les données de la littérature montrent que la survie sans récurrence biologique à 5 ans est de 50% après escalade de doses (de 75,6 à 81 Grays) en comparaison à une irradiation plus classique (de 64,8 à 70,2 Grays) qui offrent une survie sans récurrence biologique de 20% environ [13]. D'autre part, pour POLLACK, chez les patients ayant un PSA  $> 10$  ng/ml, la dose de 78 Grays est plus efficace que la dose de 70 Grays pour la récurrence ( $p=0,012$ ) [14].

L'hormonothérapie néo-adjuvante réduit le volume tumoral et limiterait ainsi les effets secondaires de l'irradiation (Niveau de preuve III-1).

Au total, il y a une petite place pour une irradiation radicale exclusive des tumeurs T3 de faible risque dont les critères de définition sont ceux des tumeurs T3 accessibles à une chirurgie radicale isolée.

**La prostatectomie totale élargie non conservatrice avec curage ganglionnaire étendu ou la radiothérapie externe à haute dose sont des options en monothérapie pour certaines tumeurs localement avancées présentant un faible risque métastatique : cT3a, PSA < à 10 ng/ml, score de Gleason ≤ à 7, N0 (Niveau de preuve II).**

### *b) Association hormono-radiothérapie*

C'est le traitement de référence dans les tumeurs localement avancées pour les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. Dans les études de phase III avec radiothérapie conformationnelle, le rôle favorable d'une hormonothérapie adjuvante est maintenu avec une augmentation de la survie spécifique, de la survie sans métastase, de la survie sans progression, du contrôle local et de la survie globale (Niveau de preuve II) [7, 15].

L'étude EORTC 22863, étudiant l'effet d'une radiothérapie de 70 Grays contre celle de la même dose associée à un traitement hormono-suppresseur de 3 ans, a montré un suivi médian de 66 mois chez les patients T1-T2 de grade 3 ou les patients T3-T4 un avantage en survie sans récurrence clinique, en survie sans récurrence biologique et en survie sans métastase pour le bras avec traitement adjuvant. L'association ne semble bénéfique que chez les patients ayant les critères pronostiques les plus sévères : stade > à T2b, PSA > à 20 ng/ml et score de Gleason ≥ à 8 (Niveau de preuve II). Pour la première fois, un avantage en survie a ainsi été observé [15].

Dans l'essai RTOG 85-31, il est intéressant de noter qu'une différence significative en termes de survie globale n'a été observée qu'au bout de 10 ans de suivi : à 5 ans, les survies globales des patients traités par radiothérapie exclusive ou par traitement combiné étaient respectivement de 71% et de 76%, et à 10 ans de 38% et de 47% ( $p=0,0043$ ) [7]. En revanche, pour les patients avec un score de Gleason 8-10, la différence en survie était déjà significative à 5 ans (53% vs 67% ;  $p=0,0061$ ) et confirmée à 10 ans.

Les modalités de l'hormonothérapie et de la radiothérapie sont encore discutées.

**La durée de l'hormonothérapie** : deux essais randomisés ont comparé une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) ou longue (2 ou 3 ans). L'essai du RTOG 92-02 incluait les patients présentant un adénocarcinome prostatique T2c à T4, sans atteinte ganglionnaire clinique, avec un taux de PSA initial ≤ à 150 ng/ml [16]. Tous les patients recevaient une irradiation conventionnelle (pelvis : 45 Gy ; prostate : 65 à 70 Gy). Les résultats à 5 ans montraient une amélioration significative, en faveur de l'hormonothérapie longue, de la survie sans récurrence (46,4% vs 28,2%), de la survie spécifique (94,6% vs 91%) et du taux de métastases (11,5% vs 17%) sans bénéfice sur la survie globale. Pour les patients présentant un score de Gleason 8-10, le bénéfice de l'hormonothérapie prolongée est majeur, avec pour ce sous-groupe, une survie statistiquement améliorée (à 5 ans : 81% vs 70,7% ;  $p = 0,044$ ) [16].

L'essai EORTC 22863 incluait les patients présentant une lésion T2c-T4 ou N1-2, traités par une radiothérapie conventionnelle à

la dose de 70 Gy ; 970 patients ont été randomisés : les survies à 5 ans étaient respectivement de 85,3% et 80,6% ( $p=0,02$ ), en faveur de l'hormonothérapie longue [17].

Une hormonothérapie adjuvante prolongée est bénéfique au patient à haut risque (stade > à T2, PSA > à 20 ng/ml, score de Gleason > à 7) (Niveau de preuve II). Ceci est particulièrement vrai pour les patients présentant un score de Gleason ≥ à 8 (Niveau de preuve I).

**Irradiation pelvienne** : un essai randomisé du RTOG a montré, qu'en association avec un traitement hormonal néo-adjuvant, l'irradiation étendue aux aires ganglionnaires pelviennes apporte un bénéfice en terme de contrôle biochimique, par rapport à l'irradiation du volume prostatique seul [18, 19]. Il n'y a pas de différence de résultats entre ces deux champs d'irradiation lorsque l'hormonothérapie est adjuvante. L'irradiation ganglionnaire pelvienne associée à l'hormonothérapie néo-adjuvante et concomitante améliore donc la survie sans récurrence biologique par rapport à une irradiation limitée à la loge prostatique (Niveau de preuve II).

**Dose d'irradiation** : les essais d'escalade de dose ont tous été réalisés avec une hormonothérapie courte. Il reste une question sur le bénéfice de l'augmentation de la dose au delà de 70 Gy en cas d'hormonothérapie longue : ceci doit faire l'objet d'un futur essai du GETUG-AFU.

Les résultats de l'étude EPC (bicalutamide 150 mg en adjuvant à la radiothérapie) sont envisagés dans le chapitre concernant l'hormonothérapie adjuvante dans les cancers à haut risque.

**L'association hormono-radiothérapie conformationnelle reste le traitement de référence dans les tumeurs localement avancées pour les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans (Niveau de preuve II).**

**Une hormonothérapie adjuvante pendant 3 ans est bénéfique en terme de survie sans récurrence biologique aux patients présentant une tumeur à haut risque (Niveau de preuve II), en particulier en cas de score de Gleason ≥ 8 (Niveau de preuve I).**

**La dose d'irradiation doit être au minimum de 70 Gy.**

**L'irradiation des aires ganglionnaires pelviennes est optionnelle (Niveau de preuve II).**

### *c) Association chirurgie – radiothérapie*

Récemment, trois essais randomisés [5, 20, 21] ont apporté des données concernant l'efficacité de la radiothérapie adjuvante à la prostatectomie totale chez les patients ayant un facteur de risque anatomopathologique sous la forme d'une effraction capsulaire (pT3a), de limites chirurgicales envahies (marges d'exérèse positives) ou d'invasion des vésicules séminales (pT3b) [5]. L'essai de l'EORTC a montré, avec un suivi médian de 5 ans, que la survie sans progression biologique était significativement meilleure chez les patients irradiés (74% contre 52,6%,  $p<0,0001$ ). La survie sans récurrence clinique était également améliorée ( $p=0,0009$ ). Le taux cumulé d'échecs loco-régionaux était également significativement plus bas dans le groupe irradié ( $p<0,0001$ ). Les effets toxiques sévères de grade 3 ou 4 étaient

### III. HORMONOTHÉRAPIE ET CANCER DE LA PROSTATE À HAUT RISQUE

rare à 5 ans, sans différence significative entre les deux groupes. Ces trois études ont montré un bénéfice en terme de contrôle biochimique (Niveau de preuve I). Dans ces études, aucun avantage en survie globale n'a encore été rapporté (Niveau de preuve II). Dans l'étude du SWOG, un bénéfice en survie sans métastases (mais non significatif) et en durée de survie sans traitement hormonal a été également rapporté [20].

Jusqu'à la publication de ces données, seules des études rétrospectives non randomisées avaient été publiées montrant qu'une telle irradiation adjuvante était réalisable, sans toxicité surajoutée importante, à condition d'être délivrée à une dose < à 60 Gy et de ne pas la commencer avant 3 mois après la chirurgie.

La vraie question est de savoir si la radiothérapie ( $\pm$  hormonothérapie courte) adjuvante apporte de meilleurs résultats que la radiothérapie ( $\pm$  hormonothérapie courte) faite en traitement de rattrapage précoce dès l'élévation post-opératoire du PSA. L'essai du GETUG-AFU 17 tentera d'y répondre dans le cadre des patients à risque intermédiaire de progression avec des marges d'exérèse positives.

Enfin, certains éléments anatomopathologiques (invasion des vésicules séminales, adénopathies métastatiques, score de Gleason  $\geq$  à 8) sont des éléments prédictifs de récurrence à distance abaissant le niveau d'efficacité de la radiothérapie adjuvante [22].

**La radiothérapie adjuvante à la prostatectomie totale améliore la survie sans récurrence biochimique et clinique à 5 ans lorsque les critères anatomo-pathologiques post-opératoires montrent une extension extra-prostatique, un envahissement séminal, des limites chirurgicales envahies, mais sans bénéfice actuellement sur la survie globale (Niveau de preuve I).**

#### d) Association chirurgie + traitements adjuvants combinés

Une étude secondaire du RTOG 85-31 montre l'intérêt de combiner une hormonothérapie et une radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule comme traitement adjuvant à la prostatectomie totale chez des patients ayant une tumeur pT3a à haut risque de progression (Niveau de preuve III)[23].

#### e) Curiethérapie interstitielle et HIFU

Ces deux modalités ne sont pas recommandées en France dans le traitement des tumeurs localement avancées, en l'état actuel des connaissances.

Le traitement des cancers de la prostate à haut risque comporte deux composantes :

- Un traitement à visée locale ou loco-régionale reposant sur la chirurgie ou les techniques radiothérapeutiques.
- Un traitement à visée systémique reposant à ce jour sur le traitement hormonal pour traiter les éventuelles micro-métastases occultes de ces tumeurs.

Il s'agit de présenter les éventuels bénéfices de la combinaison de ces traitements à travers les études publiées.

### I. PROSTATECTOMIE TOTALE

#### 1. Hormonothérapie néo-adjuvante

L'hormonothérapie consiste soit en un traitement par anti-androgène, soit en un agoniste de la LHRH soit en la combinaison des deux.

Les différents traitements néo-adjuvants utilisés ont été effectués avec des durées de 3, 6 et 8 mois [1-3]. Ces traitements augmentent le taux de tumeurs intra-prostatiques, diminuent le nombre de marges d'exérèse positive et le taux d'envahissement ganglionnaire [4-7]. Le traitement néo-adjuvant augmenterait la difficulté opératoire [8]. Il n'améliore pas la survie globale par rapport à la prostatectomie totale seule avec des suivis variant entre 4 et 7 ans [5-7]. Aucune donnée concernant la survie spécifique n'existe. Quant à la survie sans progression biologique ou sans progression clinique, avec des suivis variant entre 6 mois et 7 ans, aucune différence n'a été constatée entre la prostatectomie totale précédée d'un traitement adjuvant et la prostatectomie totale seule [4-7, 9].

**Il n'y a pas de bénéfice à effectuer un traitement hormonal avant prostatectomie totale (Niveau de preuve II).**

#### 2. Hormonothérapie adjuvante

Que ce soit par anti androgène seul ou par agoniste de la LHRH, l'hormonothérapie adjuvante n'améliore pas la survie globale ou la survie spécifique mais retarde l'apparition de la récurrence biologique et clinique [10, 11]. Dans l'étude EPC concernant le bicalutamide 150 mg versus placebo en adjuvant à la prostatectomie totale, il existait une réduction du risque de progression clinique de 25% en faveur du groupe traité avec un recul moyen de 7,4 ans, sans impact sur la survie globale [10]. En revanche, s'il existe un envahissement ganglionnaire, un traitement hormonal adjuvant précoce améliore la survie globale et la survie spécifique [12,13].

**Lors d'un envahissement ganglionnaire après prostatectomie totale, il est recommandé de proposer un traitement hormonal adjuvant précoce (Niveau de preuve III-1).**

## II. RADIOTHÉRAPIE

### 1. Hormonothérapie courte néo-adjuvante et/ou concomitante

La durée d'hormonothérapie avant radiothérapie varie entre 3 et 8 mois et repose sur les agonistes de la LHRH [14-16]. L'étude du RTOG 86-10, qui randomisait une hormonothérapie de 4 mois à l'absence d'hormonothérapie, portait sur les tumeurs de la prostate localement avancées, avec pour objectif une réduction du volume tumoral [14]. L'étude de DENHAM (Trans-Tasmanian Radiation Oncology Group : TROGG) comparait 0, 3 et 6 mois de traitement néo-adjuvant, celle de CROOK, 3 et 8 mois de traitement hormonal [15, 16]. L'hormonothérapie néo-adjuvante améliore le contrôle local, ce qui vient confirmer les données biologiques sur la synergie des deux agents [14,16]. La survie sans récurrence biochimique et la survie sans récurrence clinique sont également améliorées, mais pas la survie globale. La survie spécifique est améliorée dans l'essai du RTOG et dans celui du TROGG, mais uniquement pour le bras 6 mois de traitement. Le bénéfice de cette hormonothérapie courte première est plus important pour les tumeurs de faible risque dans l'essai du RTOG, alors que dans l'essai du TROGG, ce sont les tumeurs à haut risque qui en ont le plus de bénéfice. Dans l'essai de CROOK et du TROGG, il n'y a quasiment pas de différence entre 3 mois et 6-8 mois de traitement, sauf pour les tumeurs à haut risque qui profitent d'un traitement plus long en survie clinique ou spécifique.

### 2. Hormonothérapie adjuvante

Commencée avant ou au moment de la radiothérapie externe, qu'elle comporte des agonistes de la LHRH, des anti-androgènes ou des oestrogènes, l'hormonothérapie améliore les résultats de la radiothérapie externe [18-21]. Ainsi, pour BOLLA avec un suivi de 5 ans, elle améliore statistiquement la survie globale (78% vs 62%), la survie spécifique (94% vs 79%), la survie sans progression (74% vs 40%) le contrôle local (16,4% vs 1,7%) et le contrôle métastatique (29,2% vs 9,8%) [18]. PILEPICH retrouve les mêmes résultats, la survie globale étant améliorée (49 vs 39%) ainsi que la mortalité spécifique (16 vs 22%) [19]. TYRRELL montre que les anti-androgènes sont bénéfiques uniquement pour les tumeurs à haut risque et ZAGARS retrouve les mêmes résultats avec les oestrogènes, excepté en terme de survie globale (respectivement à 5, 10 et 15 ans, survie globale de 68%, 42% et 25% vs 73%, 53% et 33% avec et sans traitement adjuvant) [20, 21].

La durée de ce traitement hormonal, traitement court de 6 mois ou traitement long de 3 ans, a longtemps été discutée. L'essai du RTOG 92-02 incluait les patients présentant un adénocarcinome prostatique T2c à T4, sans atteinte ganglionnaire clinique, avec un taux de PSA initial  $\leq 150$  ng/ml [22]. Tous les patients recevaient une irradiation conventionnelle (Pelvis : 45 Gy ; Prostate : 65 à 70 Gy). Les résultats à 5 ans montraient une amélioration significative, en faveur de l'hormonothérapie longue, de la survie sans récurrence (46,4% vs 28,2%), de la survie spécifique (94,6% vs 91%) et du taux de métastases (11,5% vs 17%)

sans bénéfice sur la survie globale. Par ailleurs, pour les patients avec un score de Gleason 8-10, le bénéfice de l'hormonothérapie prolongée est majeur, avec pour ce sous-groupe, une survie statistiquement améliorée (à 5 ans : 81% vs 70,7% ;  $p = 0,044$ ). Récemment l'étude l'EORTC 22961 a montré que le traitement court de 6 mois n'était pas équivalent au traitement long de 3 ans et que le traitement long apportait un bénéfice à 5 ans statistiquement significatif tant en terme de survie globale (85,3% vs 80,6%), de survie sans progression clinique (81,8% vs 68,9%) que de survie sans progression biologique (78,3% vs 58,9%) [23].

Dans l'étude EPC, le groupe de patients « localement avancés » bénéficiait de l'association radiothérapie + bicalutamide 150 mg pendant 5 ans (versus radiothérapie seule) avec une amélioration de la survie sans progression clinique de + 44% et de la survie globale de + 12% [10].

**En cas de cancer de la prostate à haut risque, l'hormono-radiothérapie améliore la survie globale, spécifique et sans progression clinique et biologique. Elle doit comporter une hormonothérapie prolongée de 3 ans au moins (Niveau de preuve I).**

## III. CURIETHÉRAPIE

Dans les tumeurs à haut risque, aucune n'étude n'a comparé les résultats de la curiethérapie associée (ou non) avec une hormonothérapie adjuvante ou néo-adjuvante. Les indications actuelles de la curiethérapie interstitielle à l'Iode 125 telle qu'elle est réalisée en France ne concernent pas les tumeurs de la prostate à haut risque.

## IV. HORMONOTHÉRAPIE ISOLÉE

L'hormonothérapie isolée peut être un traitement des cancers de la prostate à haut risque mais doit être réservé aux patients âgés ou dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans [24-26]. L'hormonothérapie immédiate donnerait une meilleure survie que l'hormonothérapie différée à l'apparition de signes cliniques notamment pour les tumeurs localement avancées T3-T4 M0 [27, 28]. L'hormonothérapie repose sur les agonistes de la LHRH associés ou non aux anti-androgènes, le traitement anti-androgène seul n'a pas de résultats à long terme connus [29].

## CONCLUSION

**L'hormonothérapie dans les cancers de la prostate à haut risque trouve ses indications principales avec un bénéfice sur la survie globale :**

- en adjuvant à la prostatectomie totale en cas d'envahissement ganglionnaire.
- associée à la radiothérapie externe sur une période d'au moins 3 ans.