



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/purol>



Cancer de prostate : actualités 2008

Prostate cancer: news in 2008

L. Salomon^{1*}, A. Descazeaud²

¹Service d'Urologie, INSERM 841 EQ 07, Hôpital Henri Mondor, 51 av du Maréchal De Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France.

²Service d'Urologie, Hôpital Dupuytren, 2, avenue Martin Luther King, 87042 Limoges cedex, France.

MOTS CLÉS

Cancer de prostate ;
Radiothérapie ;
HIFU ;
Hormonothérapie ;
Prostatectomie ;
Laparoscopie ;
Robotique

KEYWORDS

Prostate cancer;
Radiotherapy;
HIFU;
Hormone therapy;
Prostatectomy;
Laparoscopy;
Robotics

Résumé

En 2007, le cancer de prostate a fait l'objet de nombreuses communications dans les congrès internationaux. Les travaux les plus innovants et susceptibles de modifier la prise en charge des patients ont été sélectionnés. Les sujets abordés concernaient entre autres la détection du cancer, la surveillance active, la chirurgie et le traitement de l'incontinence urinaire après prostatectomie, la radiothérapie et les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU). Les modalités actuelles du traitement hormonal, et les nouvelles thérapeutiques pour la prise en charge du cancer de prostate hormono-résistant ont été aussi largement évaluées.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

In 2007, prostate cancer was the subject of a large number of communications in international conferences. The most innovating studies that are likely to modify patient management were selected. The topics included cancer detection, active surveillance, surgery and treatment of urinary incontinence after prostatectomy, radiotherapy, and high-intensity focalized ultrasound (HIFU). Current hormone treatment modalities as well as the new therapies for hormone-resistant prostate cancer management were also evaluated in detail.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : laurent.salomon@hmn.ap-hop-paris.fr

Introduction

Le cancer de prostate est le plus fréquent des cancers non-cutanés dans le monde occidental [1]. Plus de 670 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année dans le monde [2]. En Europe en 2004, le nombre de décès par cancer de prostate était environ un tiers celui du nombre de nouveaux cas [3]. Face à ce problème de santé publique, médecins et chercheurs se doivent de mieux comprendre, diagnostiquer et prendre en charge le cancer de prostate. À la mesure de cet enjeu, de nombreux travaux de recherche ont été présentés au cours des congrès d'urologie et d'oncologie durant l'année 2007. Nous présentons ici une sélection de travaux concernant le diagnostic et la prise en charge du cancer de prostate rapportés lors des congrès 2007 de l'EAU (*European Association of Urology*), l'AUA (*American Urological Association*), l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) et l'ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*).

Détection et dépistage

Il avait déjà été montré que l'obésité était associée à une augmentation du stade et du grade au moment du diagnostic du cancer de prostate [4]. Larré et al. [5] ont rapporté sur une série de 545 patients, que le PSA moyen lors du dépistage du cancer de prostate, était inversement corrélé à l'index de masse corporelle. Un ajustement des valeurs seuil de détection en fonction de l'index de masse corporelle pourrait donc être utile.

Un dépistage du cancer de prostate a été réalisé sur une population de 30 196 finlandais, dont 6 197 étaient traités par des statines pour dyslipidémie. Les investigateurs de cette étude ont observé une baisse dose-dépendante de l'incidence cumulée de cancer chez les utilisateurs de statine. Le taux de cancer était de 2,8 % chez les patients traités par statines, contre 4,7 % chez les non-utilisateurs. En outre, cette diminution d'incidence était plus marquée pour les cancers de score de Gleason 5-6 que pour les tumeurs de score de Gleason supérieur. Enfin, chez les utilisateurs de statines, le PSA sérique était diminué, et le rapport libre sur total du PSA était augmenté. Il pourrait donc exister un lien entre la prise de statines d'une part, et le PSA et le cancer de prostate d'autre part [6].

Biopsies

En prenant en compte 3 362 biopsies de prostate, Tsang et al. [7] ont observé 111 biopsies (3,3 %) contenant des néoplasies intra-épithéliales de haut grade (HG-PIN), et 99 biopsies (2,9 %) avec des foyers de prolifération microglandulaire atypique (ASAP). Lorsque l'une ou l'autre de ces lésions était présente sur la première série de biopsies, un cancer de prostate y était associé dans 90 % des cas. Les taux de détection de cancer lors d'une deuxième série de biopsie en octant, était de 28 % et 27 % si respectivement une lésion de HG-PIN ou d'ASAP était initialement présente. Sur une troisième série de biopsies en octant, le taux de détection de cancer était de 0 % et 13 % si respectivement

une lésion de HG-PIN ou de ASAP était présente sur la première série. Les auteurs ont donc recommandé une nouvelle série de biopsies en octant si du HG-PIN était présent sur une première série de biopsies, et deux nouvelles séries si des lésions de ASAP étaient initialement observées.

Dans une étude prospective présentée au congrès de l'EAU 2007, les biopsies guidées par sono-élastographie (SE) ont été comparées aux biopsies systématiques guidées par échographie standard en échelle de gris. Pour cela, chez 230 volontaires soumis à un dépistage de cancer de prostate, un premier praticien a réalisé une première série de 1 à 5 biopsies guidées par SE, puis un second praticien a pratiqué une seconde série de 10 biopsies écho-guidées standards. Le taux de détection de cancer de prostate était respectivement de 30 % et 25 % dans la première et la seconde série ($p = 0,134$), ce qui correspond à un taux de détection par biopsie significativement supérieur pour les biopsies guidées par SE (12,7 % *versus* 5,6 %, $p < 0,001$). Ce résultat doit être confirmé sur un plus grand échantillon, mais est en faveur de l'utilisation des biopsies guidées par SE [8].

Actuellement, le nombre standard de biopsies réalisées pour la détection du cancer de prostate s'échelonne de 10 à 12. Chez 260 patients consécutifs, 24 biopsies de prostate ont été réalisées par une équipe italienne. Le taux de détection de cancer de prostate n'était pas significativement augmenté par rapport à un schéma à 12 ou 18 biopsies. En outre, selon les auteurs, l'amélioration du taux de détection attribuable au protocole de 24 biopsies était plus marquée chez les patients ayant un volume prostatique supérieur à 50 ml, avec un PSA inférieur à 10 ng/ml, et un toucher rectal normal [9].

L'impact de l'aspirine à faible dose sur les complications hémorragiques après biopsies de prostate a été évalué par une autre équipe italienne. Deux cents patients ont été randomisés en trois groupes : dans le premier le traitement par aspirine était maintenu, dans le second un relais par héparine était effectué, et dans le troisième, le traitement par aspirine était interrompu. Les résultats présentés dans le Tableau 1 montrent que l'aspirine à faible dose n'augmente pas le risque de complications hémorragiques après biopsies, et pourrait donc ne pas être interrompu [10].

Stadification

Plusieurs travaux ont été présentés au congrès de l'EAU 2007 concernant la précision diagnostique du PET-scan (tomographie par émission de positron) à la choline et de l'IRM, dans la stadification du cancer de prostate. Martorana et al. [11] ont évalué 31 patients à haut risque à la fois par PET-scan à la choline et par une autre technique d'imagerie qui pouvait être une TDM abdomino-pelvienne ou une IRM. Tous les patients ont ensuite été opérés par prostatectomie radicale et curage ganglionnaire étendu. La précision diagnostique pour la détection d'un envahissement ganglionnaire a été comparée entre le PET-scan à la choline d'une part et l'imagerie conventionnelle d'autre part, IRM ou TDM. Eschmann et al. [12] ont évalué 42 patients explorés par PET-scan à la choline et IRM corps entier pour la prédiction d'un envahissement ganglionnaire ou osseux. Zelhof

Tableau 1 Conséquences hémorragiques des biopsies de prostate chez 200 patients traités par aspirine à faible dose, selon que l'aspirine a été maintenue, interrompue, ou remplacée temporairement par de l'héparine [10].

	Aspirine maintenue (n = 67)	Relais par héparine (n = 67)	Aspirine interrompue (n = 66)
Taux de complications hémorragiques (%)	78,5	69,7	81,5
Incidence des hématuries (%)	34	33	32
Incidence des saignements rectaux (%)	21	20	19
Incidence des hémospémies (%)	41	44	44
Durée moyenne des hématuries (jours)	6*	4*	2
Durée moyenne des saignements rectaux (jours)	3*	2*	1

p<0.0001 versus aspirine interrompue

et al. [13] enfin, ont exploré 52 patients par IRM 3-tesla avant prostatectomie radicale pour la prédiction du stade tumoral, et en particulier du franchissement capsulaire et de l'envahissement des vésicules séminales. Le Tableau 2 présente les résultats de ces trois études. La conclusion globale de ces travaux pourrait être de recommander la réalisation à la fois d'un PET-scan à la choline et d'une IRM pour prédire au mieux le stade tumoral.

Surveillance active

La surveillance active peut être proposée dans des cas sélectionnés de cancer de prostate. Les critères du groupe PRIAS (*Prostate Cancer Research International Active Surveillance*) pour proposer la surveillance active dans le cancer de prostate sont un PSA au diagnostic inférieur ou égal à 10 ng/ml, une densité du PSA < 0,2 ng/ml/cc, un stade T1c ou T2, N0/x, M0/x, 1 ou 2 carottes biopsiques positives, et un score de Gleason biopsique inférieur ou égal à 6. Parmi 628 patients répondant à ces critères, 181 ont effectivement été surveillés activement dans la série de Roemeling et al [14]. Avec un suivi moyen de 5,3 ans, aucun décès lié au cancer n'a été détecté. La surveillance active paraît donc être sans risque pour les patients ayant un cancer de prostate répondant aux critères définis ci-dessus.

Prostatectomie radicale

L'histoire naturelle des patients ayant une récurrence biochimique après prostatectomie radicale a été étudiée et rapportée au congrès de l'EAU 2007. Porter et al. [15] ont suivi pendant 7 ans en moyenne 184 patients ayant une ré-ascension du PSA au delà de 0.4 ng/ml après prostatectomie radicale. Sur pièce de prostatectomie, 35 % des patients étaient pT2 et 65 % pT3, 48 % étaient de score de Gleason inférieur ou égal à 6, 39 % de score 7, et 12,5 % supérieur à 7. Trente-cinq pour cent des patients ont été traités par hormonothérapie, et 47 % par radiothérapie. Les taux de survie sans métastase après récurrence biochimique, de survie spécifique après récurrence, et de survie spécifique après détection de métastases, ont été étudiés à 5, 10 et 15 ans (Fig. 1).

L'équipe américaine de Baltimore [16,17] a évalué l'impact des incisions capsulaires sur les pièces de prostatectomie radicale. Entre 1993 et 2004, parmi 10 446 patients avec un cancer de prostate traité par prostatectomie radicale, 135 (1,3 %) avaient une incision capsulaire, d'une longueur moyenne de 2,6 mm. Pour ce groupe de 135 patients, la survie sans récurrence biochimique à 5 ans était de 71 %. En comparaison, la survie sans récurrence biochimique à 5 ans était de 97 % pour les patients avec un cancer confiné à la glande avec des marges chirurgicales saines

Tableau 2 Précision diagnostique de l'IRM et du PET-scan (tomographie par émission de positrons) à la choline dans trois études présentées au congrès de l'EAU 2007

	Pet-scan à la choline [11]	Pet-scan à la choline [12]	IRM ou TDM [11]	IRM corps entier [12]	IRM 3 tesla [13]
N	31	42	31	42	52
Sensibilité	60 %	97 %	33 %	78 %	70 %
Spécificité	100 %	76.5 %	80 %	94 %	92 %
Précision	-	93 %	-	81 %	88 %

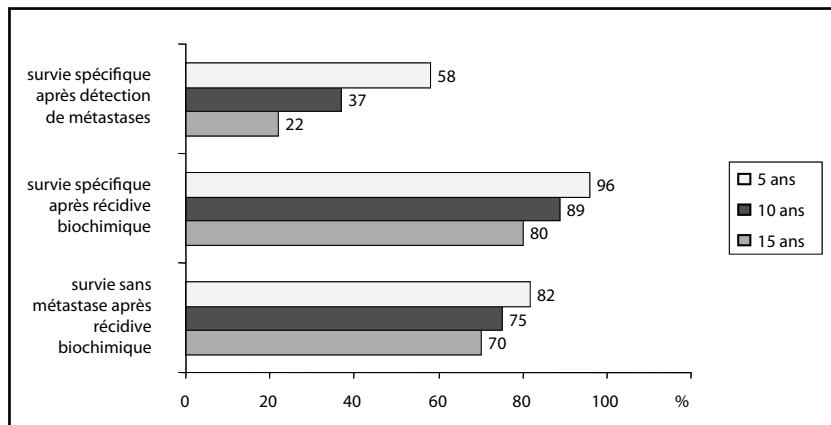


Figure 1. Taux de survie sans métastase après récurrence biochimique, de survie spécifique après récurrence, et de survie spécifique après détection de métastases, chez 184 patients ayant une récurrence biochimique après prostatectomie radicale [15].

($p < 0,0001$), de 90 % en cas d'extension extra-prostatique focale sans marge positive ($p = 0,02$), et de 58,5 % en cas d'extension extra-prostatique étendue avec marge positive. Si la longueur de la tumeur au point d'incision capsulaire était inférieure à 3 mm ou supérieure ou égale à 3 mm, le risque de récurrence biochimique à 5 ans était respectivement de 20 % et 55 % ($p = 0,002$). Les auteurs ont conclu qu'après incision capsulaire isolée, le taux de récurrence était significativement plus élevé qu'en cas de tumeur intra-prostatique à marges saines ou en cas de tumeur avec extension extra-prostatique focale et marges saines.

Gallina et al. [18,19] ont étudié la survie sans récurrence de 10 382 patients traités par prostatectomie radicale en fonction du statut ganglionnaire. Pour 19,7 % d'entre eux, aucun curage ganglionnaire pelvien n'avait été effectué (Nx), pour 76,7 % le curage ganglionnaire n'avait pas montré d'envahissement (N0), et pour 3,6 % des patients, une atteinte ganglionnaire avait été trouvée sur le curage pelvien (N1). Le taux de récurrence biochimique des patients Nx était significativement inférieur à celui des patients N0 et N1. Les auteurs en ont conclu que les critères actuels pour sélectionner les patients candidats au curage ganglionnaire lors de la réalisation d'une prostatectomie radicale, étaient adaptés.

L'évolution à long terme de 115 patients consécutifs atteints d'un cancer de prostate avec envahissement ganglionnaire a été étudiée. Tous ont eu un curage ganglionnaire étendu précédant une prostatectomie radicale et un traitement adjuvant. Le nombre moyen de ganglions prélevés était de 17,4, et le rapport moyen de ganglions envahis sur le nombre total de ganglions prélevés (densité ganglionnaire) était de 8,5 %. Le suivi moyen était de 60 mois. À 8 ans, le taux de récurrence biochimique était de 58 %, la survie spécifique de 79 %, et la survie globale de 69 %. Les auteurs ont conclu que pour ce type de patients avec une densité ganglionnaire faible traités successivement par curage étendu, prostatectomie et traitement adjuvant, l'évolution à long terme était favorable [20].

Chirurgie laparoscopique et robotique

Cathelineau et al. [21] ont rapporté au congrès de l'AUA 2007 les résultats carcinologiques de 508 patients traités par prostatectomie radicale laparoscopique et ayant plus de 5 ans de suivi. À 5 ans, 67,5 % des patients avaient un taux de PSA $< 0,2$ ng/ml, 32,5 % avaient une récurrence biochimique, 21 % avaient des marges chirurgicales positives, et la survie spécifique était de 99 %.

Schachter et al [22] ont comparé les résultats sur la continence urinaire après prostatectomie radicale par voie ouverte ($n = 195$) et laparoscopique robot-assistée ($n = 320$). Sachant que la voie chirurgicale était choisie par le chirurgien sur des critères non carcinologiques, aucune différence

significative entre les deux groupes n'a été constatée après 3, 6, et 12 mois de suivi.

Prostatectomie radicale de rattrapage

La prostatectomie de rattrapage a été évaluée chez 59 patients traités par radiothérapie. Le taux de PSA médian avant irradiation était de 7,1 ng/ml. Aucune complication per-opératoire n'a été observée. Le stade sur pièce des prostatectomies était pT2 pour 44 % des patients, et pT3 ou plus chez les autres. Le taux d'incontinence à 6 mois était de 57 %. Avec un suivi médian de 34 mois, 76 % des cas pT2 n'ont pas récidivé contre 62 % des patients avec un stade pT3 ou plus. Selon les auteurs, la prostatectomie de rattrapage peut être envisagée chez des patients avec un PSA inférieur à 10 ng/ml, avec de bons résultats carcinologiques, et sans morbidité majeure [23]. Des critères pronostiques ont été mis en évidence pour identifier les patients avec une récurrence locale post-radiothérapie et pouvant donc bénéficier d'une prostatectomie radicale de rattrapage. Ces critères de récurrence locale étaient un temps de doublement supérieur à 12 mois, 50 % ou moins de biopsies positives, un score de Gleason biopsique inférieur à 8, et une curiethérapie antérieure à faible dose [24]. Vingt cas de prostatectomie laparoscopique de rattrapage ont été rapportés par Viterbo et al. [25], dont 9 cas robot-assistés. La durée opératoire moyenne était de 228 minutes, et les pertes sanguines moyennes de 200 ml. Le taux de marges positives était de 10 %, sachant que 20 % des patients avaient une extension extra-capsulaire, et 5 % un envahissement des vésicules séminales. Ces résultats étaient jugés par les auteurs encourageants pour la chirurgie de rattrapage laparoscopique et robotique.

Incontinence après chirurgie

Trois équipes ont présenté au congrès de l'EAU 2007 leurs résultats des bandelettes sous-urétrales dans le traitement

de l'incontinence urinaire d'effort après prostatectomie (Tableau 3) [26-28]. Il en ressort une efficacité certaine de cette technique. Néanmoins, il faut noter que le taux de succès décroît au long terme. En effet, après la mise en place de la bandelette, environ 20 % des patients par an sont devenus incontinents [29].

Deux études prospectives [30, 31] ont évalué le système ProACT™ de ballonnets para-urétraux dans la cure d'incontinence d'effort masculine secondaire à une chirurgie prostatique (Tableau 4). Là encore, il s'agit d'un système raisonnablement efficace dans cette indication. Enfin, chez 21 patients en insuffisance sphinctérienne iatrogénique majeure suite à une chirurgie prostatique, une greffe de cellules musculaires squelettiques unipotentes autologues a été pratiquée. Après un suivi minimum de 6 mois, 43 % des patients ont eu une continence améliorée, et 14 % sont devenus continents. Aucun effet secondaire n'a été enregistré. Ces résultats, bien que très préliminaires, sont encourageants [32].

Radiothérapie

Choe et al. [33] ont étudié l'impact d'un traitement anticoagulant chez 40 patients traités par radiothérapie pour un cancer de prostate. Dix-sept (43 %) d'entre eux ont eu des saignements digestifs. Parmi eux, 4 ont eu également une hématurie. Le saignement était précoce dans 6 cas, et tardif dans 15 cas. En analyse multivariée, les anticoagulants étaient prédictifs d'hémorragie digestive tardive ($p = 0,0007$).

Une équipe israélienne a présenté un dispositif biodégradable expérimental à mettre en place entre le rectum et la prostate pour réduire l'irradiation du rectum lors d'une radiothérapie de prostate. Cette innovation prometteuse va être prochainement évaluée dans un essai clinique [34].

Dans l'essai GETUG 06, 306 patients traités par radiothérapie pour un cancer de prostate ont été randomisés pour recevoir une dose de 70 grays ou de 80 grays. La toxicité vésicale était plus fréquente dans le groupe ayant reçu 80 grays ($p = 0,04$), mais aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes en ce qui concerne la toxicité rectale [35]. La place de l'âge comme facteur pronostic après radiothérapie a été étudiée dans 5 essais RTOG. Il y a été montré que les patients de moins de 70 ans ont un plus grand risque de développer des métastases après radiothérapie que les patients plus âgés [36].

Une équipe de New York a étudié une série de 871 patients traités par radiothérapie (81 grays en moyenne) pour un cancer de prostate T1 à T3, parmi lesquels 19 % étaient traités par des statines. Avec un suivi médian de 85 mois, la survie sans récurrence biochimique était significativement meilleure dans le groupe traité par statines [37].

Dans une étude randomisée portant sur 196 patients traités par curiethérapie pour un cancer de prostate, la moitié des patients ont reçu 6 mg de dexaméthasone intraveineux en per-opératoire, dans le but de diminuer le taux de rétention urinaire post-opératoire. Le taux global de sondage vésical après l'intervention était de 1,5 %, et aucune différence d'incidence du sondage vésical n'a été observée entre les groupes avec et sans dexaméthasone [38].

Une équipe française a évalué la fonction érectile chez 196 patients avec un cancer de prostate traité par curiethérapie. Le taux de patients avec soit aucune dysfonction érectile soit une dysfonction érectile modérée à légère était de 87 % avant curiethérapie contre 55 % après [39]. La qualité de vie a été évaluée par questionnaire chez 1 775 patients traités pour un cancer cliniquement localisé de la prostate par radiothérapie ou prostatectomie radicale. En analyse multivariée, l'âge et le nombre de co-morbidités étaient prédictifs de troubles sexuels ($p < 0,0001$), seules

Tableau 3 Résultats des bandelettes sous-urétrales dans le traitement de l'incontinence urinaire d'effort après chirurgie prostatique.

	Guimaraes et al. [26] (n = 58)	Hage et al. [27] (n = 33)	Verrini et al. [28] (n = 16)
Guérison	72 %	51,5 %	75 %
Amélioration sans guérison	17 %	33 %	19 %
Echec	10 %	15 %	6 %

Tableau 4 Résultats du système ProACT™ dans la cure d'incontinence urinaire d'effort secondaire à une chirurgie prostatique

	Kocjancic et al. [30] (n = 65)	Hampel et al. [31] (n = 48)
Guérison	68 %	44 %
Amélioration sans guérison	16 %	27 %
Echec	14 %	29 %

les co-morbidités étaient prédictives des troubles urinaires ($p = 0,0001$), et le nombre de co-morbidités et la radiothérapie étaient prédictifs de troubles digestifs ($p = 0,0001$) [40]. Enfin, Spiotto et al. [41] ont observé une meilleure survie sans récurrence biochimique après irradiation pelvienne qu'après irradiation seule de la loge prostatique chez des patients à haut risque traités par radiothérapie adjuvante ou de rattrapage après prostatectomie radicale.

Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)

Des résultats à long terme du traitement par HIFU ont été rapportés au congrès de l'EAU 2007. L'analyse portait sur 140 patients avec un cancer de prostate T1-2 Nx M0, un PSA inférieur à 15 ng/ml, et un score de Gleason inférieur ou égal à 7. La durée moyenne de suivi était de 6,4 ans. À 8 ans, la survie globale actuarielle était de 83 %, et la survie spécifique de 98 %. Le taux de rémission à 6 ans était de 59 %. Selon les auteurs, le traitement par HIFU est efficace à long terme dans le traitement du cancer de prostate localisé chez des patients non éligibles à la chirurgie [42].

Traitement hormonal

Bolla et al. [43] ont rapporté les résultats de l'étude EORTC 22961. Dans cet essai, 970 patients ayant un cancer de prostate localement avancé et traités par radiothérapie, étaient randomisés pour recevoir soit une hormonothérapie courte de 6 mois concomitante, soit un protocole long associant à cette hormonothérapie concomitante de 6 mois, une hormonothérapie adjuvante de 2,5 ans par agoniste de la LHRH en monothérapie. Les résultats ont montré une supériorité du protocole long sur le protocole court, en termes de survie globale sans progression, et sans récurrence biologique. Dans l'essai RTOG 85-31, l'impact de la durée de l'hormonothérapie adjuvante a été étudié chez 377 patients traités pour un cancer de prostate à risque faible par radiothérapie. Il a été montré qu'une hormonothérapie adjuvante prolongée supérieure à 6 ans était associée à des résultats significativement meilleurs [44].

La testostéronémie a été évaluée chez 122 patients traités pendant 2 ans par agoniste de la LHRH (goseréline). Après l'arrêt du traitement, ils ont été suivis pendant une durée médiane de 36 mois. Le taux de patients ayant retrouvé un niveau normal de testostéronémie à 36 mois était de 66,5 %, et le délai moyen pour obtenir ce niveau normal était de 27 mois [45]. Ces résultats montrent que la restauration de la testostéronémie après deux ans d'hormonothérapie est lente.

Au congrès de l'AUA 2007 a été étudié l'impact du délai d'instauration de l'hormonothérapie sur une cohorte de 6401 patients N0 après prostatectomie radicale. Avec un suivi médian de 10 ans, les auteurs ont conclu que l'hormonothérapie en traitement adjuvant d'une prostatectomie totale améliore la survie des patients, contrairement à une mise route de l'hormonothérapie lors de la récurrence biochimique ou lors de la progression clinique [46].

Deux études montrant l'efficacité du traitement hormonal intermittent méritent d'être rapportées. Dans un essai prospectif randomisé européen de phase III, 167 patients ont été inclus s'ils avaient un PSA < 0,5 ng/ml après 6 mois de traitement hormonal d'induction. Ils étaient randomisés pour recevoir soit un traitement continu, soit un traitement intermittent. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été mise en évidence en terme de progression vers l'hormono-résistance. En revanche, l'incidence des bouffées de chaleur était moindre dans le groupe recevant le traitement intermittent [47]. De même 335 patients avec un cancer avancé ont été randomisés en deux groupes, le groupe avec un traitement intermittent ayant un meilleur état de santé général et une meilleure activité sexuelle que les patients traités en continu. Les taux de progression biochimique et clinique, et les survies globale et sans progression ne différaient pas significativement entre les deux groupes [48].

Plusieurs équipes ont cherché un lien entre l'hormonothérapie pour cancer de prostate et la mortalité cardio-vasculaire. Dans l'étude de Gallina et al. [49], 5 715 patients castrés soit par agonistes de la LHRH soit par orchidectomie pour un cancer de prostate avec un suivi médian de 58 mois ont été comparés à 9 124 patients non castrés. Les auteurs ont observé un risque accru d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque congestive dans le groupe castré. En revanche, dans l'essai RTOG 85-31, 945 patients avec un cancer de prostate localement avancé ont été traités par radiothérapie et éventuellement hormonothérapie adjuvante entre 1987 et 1992. Avec un suivi médian de 8,1 ans, 117 décès de cause cardio-vasculaire ont été identifiés. Dans cette étude, l'hormonothérapie adjuvante ne majorait pas le risque de décès cardio-vasculaire [50].

Cancer de prostate métastatique

Dans un essai prospectif sur 430 patients (âge moyen de 73 ans) avec un cancer de prostate localement avancé ou métastatique et traités par hormonothérapie, 109 décès ont été enregistrés à 5 ans. La cause du décès était le cancer de prostate dans 56 % des cas, un trouble cardio-vasculaire dans 26 % des cas et un trouble respiratoire dans 11 % des cas. En outre, il a été constaté une diminution liée à l'âge du pourcentage de décès imputables au cancer. Les auteurs ont conclu qu'une large proportion de patients sous hormonothérapie pour un cancer de prostate décédait pour des raisons autres que leur cancer [51]. Dans une étude présentée au congrès de l'ASCO 2007, chez 240 patients ayant un cancer de prostate hormono-résistant, le nombre de cellules tumorales circulantes a été mesuré. Il apparaît clairement dans ce travail, que le taux de cellules tumorales circulantes est un puissant facteur prédictif de survie globale chez ce type de patients [52]. Chez 160 patients traités par docetaxel pour un cancer de prostate hormono-résistant dans le cadre d'un essai randomisé, la CRP (C Reactive Protein) a été dosée en début d'étude. Les auteurs ont constaté qu'une CRP élevée était un facteur de mauvais pronostic chez ce type de patients [53].

Parmi les nouveautés thérapeutiques dans le cancer de prostate hormono-résistant, on peut citer le sipuleu-

cel-T, une immunothérapie cellulaire autologue active, qui permettrait d'allonger la survie globale de patients hormono-résistants asymptomatiques sous docetaxel [54]. L'abiratérone, inhibiteur du CYP17, a aussi fait la preuve de son efficacité chez les patients hormono-résistants [55, 56]. Le gefitinib, un inhibiteur spécifique de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'EGF, s'est aussi montré

efficace en termes de survie globale, en association avec la prednisolone chez des patients ayant un cancer de prostate hormono-résistant [57]. Enfin, Sterneberg et al. [58] ont montré que le satraplatine réduisait significativement le risque de progression clinique chez les patients ayant un cancer de prostate hormono-résistant après échec d'une chimiothérapie préalable.

L'essentiel

Un lien entre la prise de statines et le PSA et le cancer de prostate est probable [6].

Afin d'éliminer la présence d'un cancer de prostate, si du HG-PIN est présent sur une première série de biopsies, une seconde série de biopsies en octant semble nécessaire, et deux nouvelles séries pourraient être utiles si des lésions d'ASAP sont observées sur une première série [7].

L'utilisation des biopsies guidées par sono-élastographie semble prometteuse pour le diagnostic du cancer de prostate [8].

L'aspirine à faible dose ne paraît pas augmenter le risque de complications hémorragiques après biopsies, et pourrait donc ne pas être interrompue lors de ce geste [10].

Il pourrait être recommandé la réalisation à la fois d'un PET-scan à la choline et d'une IRM pour prédire au mieux le stade tumoral dans le cancer de prostate [11-13].

La surveillance active peut être proposée dans des cas sélectionnés de cancer de prostate [14].

Lorsqu'une incision capsulaire isolée est observée sur pièce de prostatectomie radicale, le taux de récurrence est significativement plus élevé qu'en cas de tumeur intra-prostatique à marges saines ou en cas de tumeur avec extension extra-prostatique focale et marges saines [16, 17].

Les critères actuels pour sélectionner les patients candidats au curage ganglionnaire lors de la prostatectomie radicale sont adaptés [18, 19].

Les patients ayant un cancer de prostate N+ avec une densité ganglionnaire faible traités successivement par curage étendu, prostatectomie radicale et traitement adjuvant semblent avoir une évolution à long terme favorable [20].

La prostatectomie de rattrapage pourrait être envisagée chez des patients avec un PSA inférieur à 10 ng/ml, avec de bons résultats carcinologiques, et sans morbidité majeure [23].

La prostatectomie laparoscopique, standard ou robot-assistée, de rattrapage après échec de radiothérapie, est réalisable [25].

Les bandelettes sous-urétrales et le système ProACT™ de ballonnets para-urétraux semblent efficaces dans la cure d'incontinence urinaire d'effort secondaire à une chirurgie prostatique [26-31].

La toxicité vésicale post-radiothérapie pour cancer de prostate semble plus fréquente avec 80 grays que 70 grays, mais aucune différence significative n'a été mise en évidence pour la toxicité rectale [35].

Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) est efficace à long terme dans le traitement du cancer de prostate localisé chez les patients non éligibles à la chirurgie [42].

Chez des patients ayant un cancer de prostate localement avancé traités par radiothérapie, une hormonothérapie courte de 6 mois est moins efficace qu'une hormonothérapie longue de 3 ans par agoniste de la LHRH en monothérapie [43].

La restauration de la testostéronémie après deux ans d'hormonothérapie est lente [45].

Le traitement hormonal intermittent semble améliorer la qualité de vie des patients sans modifier le délai de progression vers l'hormono-résistance ni les survies globale et sans progression [47].

Le taux de cellules tumorales circulantes pourrait être un facteur prédictif de survie globale chez les patients ayant un cancer de prostate hormono-résistant [52].

Une CRP élevée serait un facteur de mauvais pronostic chez des patients ayant un cancer de prostate hormono-résistant [53].

Plusieurs nouvelles molécules ont montré une efficacité dans le traitement du cancer de prostate hormono-résistant, tels que le sipuleucel-T, une immunothérapie cellulaire autologue active, [54], l'abiratérone, inhibiteur du CYP17 [55, 56], le gefitinib, un inhibiteur spécifique de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'EGF [57], et enfin, le satraplatine [58].

Conflits d'intérêts

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt pour cet article.

Références

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
- [2] <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence>. Accessed 2007.
- [3] Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-8.
- [4] Buschemeyer III WC, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. *Eur Urol* 2007;52:331-43.
- [5] Larre S, Cancel-Tassin G, Azzouzi AR, Cormier L, Vilette JM, Hofman P, et al. Influence of obesity on PSA levels on a screened population. *Eur Urol Suppl* 2007;6:177 (abstract no. 618).
- [6] Murtola T, Tammela T, Määttänen L, Auvinen A. Prostate cancer and serum PSA among users of serum lipid-lowering drugs in the Finnish Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol Suppl* 2007;6:223 (abstract no. 803).
- [7] Tsang W, Roberts I, Brewster S. Are 2 repeat prostate biopsies sufficient to determine outcome of high-grade PIN and ASAP on initial prostate biopsy? *Eur Urol Suppl* 2007;6:123 (abstract no. 402).
- [8] Pallwein L, Friedrich A, Pallwein E, Mitterberger M, Bartsch G, Frauscher F. Comparison of sonoelastography guided biopsy with systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *Eur Urol Suppl* 2007;6:196 (abstract no. 693).
- [9] Raber M, Scattoni V, Roscigno M, Dehò F, Abdollah F, Gallina A, et al. Extended 24-sample TRUS prostatic needle biopsy protocol for prostate cancer detection as initial diagnostic strategy. *Eur Urol Suppl* 2007;6:197 (abstract no. 697).
- [10] Giannarini G, Mgorovich A, Valent F, Morelli G, De Maria M, Manassero F, et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin prior to transrectal prostate biopsy? Results of a prospective randomized trial. *Eur Urol Suppl* 2007;6:198 (abstract no. 703).
- [11] Martorana G, Schiavina R, Brunocilla E, Concetti S, Bertaccini A, Manferrari F, et al. 11C-Choline- PET/CT for preoperative N-staging in high risk prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2007;6:89 (abstract no. 266).
- [12] Eschmann SM, Schilling D, Pfannenbergl C, Rieger A, Lichy MP, Claussen CD, et al. Clinical staging and re-staging in prostate cancer: comparison of 11C-Choline-PET/CT and whole body MRI. *Eur Urol Suppl* 2007;6:89 (abstract no. 267).
- [13] Zelhof B, Turnbull L, Cooksey G. The accuracy of 3T MRI for staging prostate cancer pre-operatively. *Eur Urol Suppl* 2007;6:89 (abstract no. 268).
- [14] Roemeling S, Gosselaar C, Wolters T, Roobol MJ, Bangma CH, Schröder FH. Outcome of screen-detected prostate cancer patients who could have been considered for active surveillance. *Eur Urol Suppl* 2007;6:279 (abstract no. 1027).
- [15] Porter C, Walz J, Gallina A, Jeldres C, Kodama K, Gibbons R, et al. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2007;6:181 (abstract no. 634).
- [16] Hernandez DJ, Nielsen ME, Chuang A-Y, Han M, Partin AW, Walsh PC, et al. Cancer control following radical prostatectomy in men with capsular incision. *J Urol* 2007;177 (Suppl):249-50 (abstract no. 744).
- [17] Chuang AY, Nielsen ME, Hernandez DJ, Walsh PC, Epstein JI. The significance of positive surgical margin in areas of capsular incision in otherwise organ confined disease at radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178:1306-10.
- [18] Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui SA, Bagniewski SM, Frank I, Blute ML. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the PSA era. *J Urol* 2007;177 (Suppl):242-3 (abstract no. 723).
- [19] Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Karnes RJ, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2007;178:864-70.
- [20] Deger S, Böhmer D, Johannsen M, Badakhshi H, Wille A, Roigas J, et al. Radiation and long-term hormonal therapy for patients with prostate cancer and pathologically confirmed lymph node metastases. *Eur Urol Suppl* 2007;6 (abstract no. 255).
- [21] Cathelineau X, Jaffe JS, Soon SJ, Rozet F, Barret E, Mombet A, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: 5 year oncologic results. *J Urol* 2006;177(4 suppl):(abstract no. 555).
- [22] Schachter LR, Herrell SD, Baumgartner R, Dietrich MS, Cookson MS, Chang SS, et al. Early and delayed return of urinary continence after radical prostatectomy: results of a prospective comparative trial of an open retropubic vs. robotic approach. *J Urol* 2006;177:(4 suppl):(abstract no. 1605).
- [23] Gaston KE, Spiess PE, Frey K, Urbauer DL, Pisters LL. Salvage prostatectomy in the modern PSA era: the M.D. Anderson experience. *J Urol* 2007;177 (Suppl):590 (abstract no. 1775).
- [24] Heidenreich A, Pfister D, Thüer D, Wille S, Engelmann UH. Prognostic risk factors to predict final pathohistology in patients undergoing radical salvage prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Eur Urol Suppl* 2007;6 (abstract no. 1039).
- [25] Viterbo R, Josephson DY, Nelson RA, Yoshida JS, Chan KG, Crocitto LE, et al. Radiation resistant prostate cancer: a single institution experience with laparoscopic and robotic salvage prostatectomy. *J Urol* 2007;177 (4 suppl): (abstract no. 1600).
- [26] Guimaraes M, Soares A, Reis F, Oliveira R, Pina F, Sousa T, et al. Treatment of male stress urinary incontinence with the bone-anchored perineal sling. *Eur Urol Suppl* 2007;6:74 (abstract no. 205).
- [27] Hage B, Hanna S, Schnutz G, Carmel M, Ponsot Y, Tu LM. Male sling for moderate to severe stress urinary incontinence: efficacy and mechanism. *Eur Urol Suppl* 2007;6:74 (abstract no. 206).
- [28] Verrini G, Borelli A, De Luca G, Peracchia G, Gavioli M, Viola M, et al. The use of InVance, the male sling system, in patients with stress urinary incontinence (SUI) post radical prostatectomy (RP): 1 year follow-up. *Eur Urol Suppl* 2007;6:74 (abstract no. 208).
- [29] D'Ancona C, Reges R, Palma P, Riccetto C, Netto Jr NR. Evaluation of male sling and health related quality of life for stress urinary incontinence: are the long term results maintained? *Eur Urol Suppl* 2007;6:73 (abstract no. 204).
- [30] Kocjancic E, Crivellaro S, Ranzoni S, Frea B. Surgical treatment of male urodynamic stress urinary incontinence: adjustable continence therapy. *Eur Urol Suppl* 2007;6:75 (abstract no. 211).
- [31] Hampel C, Gillitzer R, Wiesner C, Thüroff JW. Complication management and risk factors of the ProACT system for treatment of male stress incontinence. *Eur Urol Suppl* 2007;6:75 (abstract no. 212).
- [32] Otto T, Eimer C, Bagner J, Gerullis H, Schwartzmann K, Bornemeyer K. Tissue engineering with autologous unipotent skeletal muscle cells in external sphincter insufficiency III. *Eur Urol Suppl* 2007;6 (abstract no. 203).
- [33] Choe KS, Jani AB, Liauw SL. Should Radiation Therapy be Modified for Prostate Cancer Patients on Anticoagulants? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S313 (abstract no. 2201).
- [34] Ben-yosef R, Paz A, Levy Y, Muchner Y, Shohat S, Corn B, et al. Protecting the Rectum During Prostate Cancer Irradiation: A

- Development of a Degradable Implanted Device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S351 (Abstract no. 2266).
- [35] Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cossett JM, Le Floch O, Chauvet B, et al. Late Toxicity in the GETUG 06 Randomized Trial Comparing 70 Gy and 80 Gy for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S319 (Abstract no. 2210).
- [36] Parikh PJ, Bae K, Hanks GE, Shipley WU, Pilepich MV, Sandler HM. The Influence of Age as a Predictor of Outcome in Prostate Cancer Patients Treated on RTOG Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69 :S175 (Abstract no. 1069).
- [37] Shippy AM, Katz MS, Yamada Y, Feder DJ, Zelefsky MJ. Statin use and Clinical Outcomes After High Dose Radiotherapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69 :S113 (Abstract no. 203).
- [38] Mierzwa ML, Barrett WL, Redmond KP, Shirazi R, Kastl A. A Phase III Randomized Trial to Assess the Efficacy of Intraoperative Steroid Use in Decreasing Acute Urinary Retention Following Transperineal Radioactive Seed Implantation for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S113 (Abstract no. 204).
- [39] Huyghe E, Nohra J, Delavierre D, Delaunay B, Delannes M, Soulie M, et al. Erectile function after brachytherapy for localised prostate cancer: long-term results. *Eur Urol Suppl* 2007;6 (abstract no. 736).
- [40] Venkatesan V, Abdelhady M, Elmaadawi A, McKenna AM, Winquist E, Rodrigues GB, et al. Comparison of Health Related Quality of Life (HRQOL) in Men Treated With Radical Prostatectomy or External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S28 (Abstract no. 49).
- [41] Spiotto MT, Hancock S, King CR. Improved Biochemical Relapse-Free Survival With Whole Pelvic Compared to Prostate Bed Only Radiotherapy for High-Risk Patients After Prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S173 (Abstract no. 1065).
- [42] Blana A, Thuüroff S, Murat FJ, Walter B, Chaussy C, Gelet A. Long-term results with high intensity focused ultrasound (HIFU) in 140 patients with localized prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2007;6:199 (abstract no. 708).
- [43] Bolla M, van Tienhoven G, de Reijke TM, van den Bergh AC, van der Meijden AP, Poortmans PM, et al. EORTC Radiation Oncology and Genito-Urinary Tract Cancer Groups. Concomitant and adjuvant androgen deprivation (ADT) with external beam irradiation (RT) for locally advanced prostate cancer: 6 months versus 3 years ADT--Results of the randomized EORTC Phase III trial 22961. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl) (abstract no. 5014).
- [44] Souhami L, Bae K, M. Pilepich MV, Sandler H. The impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with unfavorable prognosis prostate cancer treated with radiotherapy: Secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl) (abstract no. 5062).
- [45] Yoon F, Choo R, Gardner SL, Morton G, Szumacher F, Cheung P, et al. Testosterone recovery after two years of androgen suppression in prostate cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl) (abstract no. 5044).
- [46] Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman BA, Siezak JM, Blute ML. Timing and androgen deprivation therapy and its impact on cancer-specific survival after radical prostatectomy: a matched-cohort analysis. *J Urol* 177, 4 suppl. (abstract no. 601).
- [47] Tunn UW, Canepa G, Hillger H, Fuchs W. Intermittent androgen deprivation in patients with PSA-release after radical prostatectomy. Final results of a European randomized prospective phase-III clinical trial AUO study AP 06/95, EC 507. *J Urol* 2007;177:4 suppl. (abstract no. 600).
- [48] Miller K, Steiner A, Lingnau A, Keilholz U, Witzsch U, Haider A, et al. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl):238s (abstract no. 5015).
- [49] Gallina A, Karakiewicz PI, Walz J, Jeldres C, Trinh QD, Traumann M, et al. Increased risk of newly diagnosed comorbidities in prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007;177 (Suppl):200 (abstract no. 598).
- [50] Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, et al. Cardiovascular Mortality Following Androgen Deprivation Therapy in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: An Analysis of RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69, S170 (Abstract no. 1060).
- [51] Wadhwa V, Weston R, Parr N. A large proportion of patients with advanced prostate cancer continue to die of non-cancer causes after 5 years follow-up. *Eur Urol Suppl* 2007;6:87 (abstract no. 259).
- [52] Moreno J, DeBono JS, Shaffer D, Montgomery B, Miller MC, Tissing H, et al. Multi-center study evaluating circulating tumor cells (CTCs) as a surrogate for survival in men treated for castration refractory prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl) (abstract no. 5016).
- [53] Graff J, Lalani AS, Lee S, Curd JG, Henner WD, Ryan CW, et al. C-reactive protein as a prognostic marker for men with androgen-independent prostate cancer (AIPC): Results from the ASCENT trial. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl):253s (abstract no. 5074).
- [54] Petrylak DP, Schellhammer PF, Small EJ, Frohlich MW. Androgen independent prostate cancer patients who receive sipuleucel-T followed by docetaxel have prolonged survival. *J Urol* 2007;177:4 suppl. (abstract no. 605).
- [55] Attard G, Yap TA, Reid AH, Parker C, Barrett M, Raynaud F, et al. Phase I study of continuous oral dosing of an irreversible CYP17 inhibitor, abiraterone (A), in castration refractory prostate cancer (CRCP) patients (p) incorporating the evaluation of androgens and steroid metabolites in plasma and tumor. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl):250s (abstract no. 5063).
- [56] Ryan CJ, Rosenberg J, Lin A, Valiente J, Kime J, Small EJ. Phase I evaluation of abiraterone acetate (CB7630), a 17 alpha hydroxylase C17,20-Lyase inhibitor in androgen independent prostate cancer (AiPC). *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl):250s (abstract no. 5064).
- [57] Boccardo F, Rubagotti A, Tacchini L, Lapini A, Cruciani G, De Rubertis G, et al. Gefinitib (G) plus prednisone (P) versus placebo (pl) plus prednisone in the treatment of hormone-refractory prostate cancer (HRPC): a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl):252s (abstract no. 5070).
- [58] Sternberg CN, Petrylak D, Witjes F, Ferrero J, Eymard J, Falcon S, et al. Satraplatin (S) demonstrates significant clinical benefits for the treatment of patients with HRPC: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl):239s (abstract no. 5019).