

Item 310 – Tumeurs de la prostate

Auteurs : Alain Ruffion , Paul Neuville

Relecteur et Coordonnateur : Aurélien Descazeaud

Objectifs pédagogiques : Tumeurs de la prostate. Eléments cliniques et de diagnostic d'une tumeur maligne de la prostate.

Objectifs hiérarchisés

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Prévalence, épidémiologie	Connaitre l'épidémiologie du cancer de la prostate	Connaitre la prévalence, les rangs de classement du cancer de la prostate par rapport aux principaux cancers, en termes d'incidence et de mortalité du cancer de la prostate, l'âge de pic de fréquence + les éléments pronostiques
A	Éléments physiopathologiques	Connaitre les principaux facteurs de risque du cancer de la prostate	Savoir citer les facteurs de risque reconnus (têtes de chapitre), Savoir qu'il n'y a pas de chimioprévention dans le cancer de la prostate
B	Éléments physiopathologiques	Connaitre le mode d'extension du cancer de la prostate	Connaitre la modalité d'extension locale, les principales voies lymphatiques et sites de dissémination métastatique
B	Définition	Connaitre les principales lésions bénignes et malignes de la prostate	hyperplasie prostatique bénigne (adénomyomateuse), adénocarcinome
A	Diagnostic positif	Connaitre les grandes présentations cliniques du cancer de la prostate	Savoir que la plupart des cancers de la prostate sont asymptomatiques, savoir suspecter un cancer de la prostate à sa forme avancée devant un tableau de rétention urinaire, d'insuffisance rénale, de métastases osseuses diffuses, savoir que l'hémospermie n'est pas un signe de cancer de la prostate.
A	Examens complémentaires	Connaitre les examens paracliniques de première intention devant une suspicion de cancer de la prostate règles de bon usage du dosage de PSA	Connaitre le dosage de PSA et ses règles de bon usage et de pertinence pour le diagnostic individuel précoce
A	Prise en charge	Connaissances générales sur les différentes prises en charge au stade localisé	Connaitre la modalité d'abstention-surveillance chez les patients fragiles, de surveillance active et son rapport bénéfice/risque, de prostatectomie radicale et son rapport bénéfice/risque, de radiothérapie externe et son rapport bénéfice/risque, de prise en charge par curiethérapie interstitielle et son rapport bénéfice/risque, de prise en charge par ultra sons focalisés et photothérapie dynamique
B	Prise en charge	Connaissances avancées sur les	Connaitre les critères précis permettant de retenir l'indication d'une surveillance active, Connaitre les modalités techniques de la chirurgie (voie d'abord, curage ganglionnaire, grands principes), les indication et contre-indications principales (algorithmes de décision thérapeutique), les modalités techniques simplifiées de la radiothérapie externe (déroulement, grands principes, indication d'hormonothérapie néo adjuvante), les

I Pour comprendre

Le cancer de la prostate est la tumeur solide la plus fréquente de l'homme de plus de 50 ans. Son évolution naturelle est très lente le plus souvent. Les formes les mieux différenciées peuvent ainsi mettre de très nombreuses années avant de devenir symptomatiques. Il est diagnostiqué le plus souvent chez des patients âgés qui mourront d'une autre cause que de ce cancer. Pourtant il reste la troisième cause de mortalité par cancer chez l'homme, avec deux explications : sa prévalence très élevée et les cancers agressifs qui se développent chez des patients relativement jeunes. La connaissance de l'épidémiologie de ce cancer est donc particulièrement importante. Les stratégies d'évaluation de la maladie et sa prise en charge sont très variées. Il est donc important de bien les connaître pour arriver à aider un patient à choisir l'option qui aura le meilleur rapport bénéfice/risque dans son cas particulier.

Ce texte est basé sur les recommandations professionnelles 2020-2022 du comité de cancérologie de l'AFU. Seules les recommandations « fortes » ont été retenues la plupart du temps. Pour des raisons pédagogiques (possibles ambiguïtés), un nombre limité de recommandations plus « faibles » ont pu être décrites.

II Épidémiologie

A Incidence

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent de l'homme de plus de 50 ans en France : 16 % des cas incidents de l'ensemble des cancers et 28 % des cas chez l'homme. Le nombre de nouveaux cas observés en 2015 s'élevait à environ 50 000 nouveaux cas. L'incidence du cancer de la prostate a connu une forte augmentation depuis 1990, probablement liée à la découverte de son marqueur sanguin le plus utilisé encore aujourd'hui, le PSA (*prostate specific antigen*). L'incidence s'est ensuite stabilisée et les données estimées pour 2018 sont voisines de celles de 2015. L'âge moyen au diagnostic est actuellement de 68 ans.

B Mortalité

Le cancer de la prostate est la troisième cause de décès par cancer chez l'homme. Plus de trois quarts des décès surviennent après 75 ans. Alors que l'incidence du cancer de la prostate a beaucoup varié (cf chapitre précédent), la mortalité secondaire au cancer de la prostate est en diminution régulière depuis la fin des années 1990. Le taux de mortalité standardisé est ainsi passé de 18/100 000 cas environ en 1990 à 8,9/100 000 en 2015 (dernière évaluation). Cela représentait en 2015 environ 8500 décès dans l'année. Deux causes de cette évolution sont principalement évoquées : la pratique de la détection précoce permettant de diagnostiquer les cancers dans une fenêtre de curabilité (traitement à un stade local du cancer) et l'amélioration globale de la prise en charge thérapeutique à un stade évolué (phase métastatique résistante à la castration).

C- Particularités épidémiologiques du cancer de la prostate :

a- Le cas particulier des Antilles Françaises :

Dans ce territoire, les chiffres de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate sont plus élevés qu'en France Métropolitaine. Cette anomalie ne concerne pas les autres localisations des cancers (quel que soit le sexe)

b Il n'existe pas en France de dispositif de dépistage systématique du cancer de la prostate

Un tel dispositif (dépistage « de masse ») consisterait à mettre en place, à l'échelle de la population une recherche systématisée du cancer de la prostate, organisée par l'État (comme dans le cancer du sein ou dans les cancers colorectaux par exemple). De tels dispositifs ne sont mis en place que lorsque des bénéfices ont pu être démontrés sur la réduction de la mortalité spécifique et sur l'amélioration de la qualité de vie de la population entière ciblée.

Cette démonstration est très difficile dans le cas particulier du cancer de la prostate à la fois parce que le cancer a une évolution très lente dans une forte proportion de cas, mais aussi parce que de nombreux patients décéderont à un âge avancé (âge médian de décès à 83 ans). Plusieurs essais cliniques de grande ampleur ont tenté de démontrer le bénéfice d'une telle politique. À l'heure actuelle, leurs résultats ne permettent pas de conclure définitivement. De ce fait toutes les agences d'évaluation en santé ont conclu sur l'absence d'intérêt démontré d'un dispositif de dépistage de masse (= dépistage dans la population générale) pour le cancer de la prostate (recommandations CCAFU 2020-2022).

c En revanche il est important de proposer à des patients à risque un diagnostic(détection) précoce du cancer de la prostate à haut risque

De nombreux cancers de la prostate peuvent être agressifs (évolution plus rapide) et peuvent survenir chez des patients relativement jeunes à partir de 50 ans, voire un peu moins si l'on retrouve des facteurs de risque. Pour connaître l'intérêt éventuel de ce diagnostic, l'état de santé du patient doit être évalué. L'âge du patient est un des éléments importants de cette évaluation. Ainsi, un patient de 70 ans sans aucune comorbidité peut avoir plus de 15 ans de probabilité de survie et risque donc de souffrir d'un cancer de la prostate agressif, alors qu'un autre patient au même âge mais avec plusieurs comorbidités lourdes (diabète, Parkinson, autre cancer) peut avoir une probabilité de survie de seulement 2 à 3 ans et n'être en rien menacé notamment par un cancer de la prostate à bas risque.

L'étude du cas de chaque patient est donc particulièrement importante pour le cancer de la prostate qui est au cœur d'une démarche de « médecine personnalisée », adaptée à chaque individu.

Les points clés autour de la procédure de détection précoce du cancer de la prostate sont résumés dans les recommandations de l'association française d'urologie 2020-2022 :

Détaction précoce	Modalité	Grade de recommandation
Qui	Homme avec une survie estimée à plus de 10 ans	Fort
Préalable	Information (comprenant les modalités thérapeutiques dont la surveillance active et leurs risques de morbidité induite potentielle)	Fort
	Consentement	Fort
	Recherche d'antécédents familiaux	Fort

	de CaP	
	Recherche d'une ethnie africaine ou afro caribéenne	Fort
Comment	Toucher Rectal	Fort
	PSA total	Fort
Quand	A partir de 50 ans jusqu'à 70 ans (fonction co morbidités)	Fort
	A partir de 40 ans en cas de facteurs de risque	Fort
	Surveillance régulière : minimum tous les 2 à 4 ans	Fort
	Fréquence de suivi éventuellement allongée si PSA < 1 ng/ml à 45 ou 60 ans	Faible

CCAFU 2020-2022 Rozet et al Progrès en urologie (2020) 30, S136-S251

E Chimio-prévention

Différents agents ont été étudiés : sélénium, vitamine E, aspirine, inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (finastéride et dutastéride). Les résultats sont insuffisants ou sur une période trop courte pour tirer des conclusions. Aucune modalité de chimio-prévention du cancer de la prostate ne peut donc être recommandée.

III Éléments physiopathologiques

A Facteurs de risque

1 Âge

L'âge est un facteur de risque majeur, l'incidence du cancer de la prostate augmentant avec l'âge. Ainsi, très peu de cancers sont diagnostiqués avant l'âge de 50 ans (sauf en cas de facteurs de risque).

2 Facteurs génétiques

La génétique représente le facteur de risque le plus documenté.

- On suspecte une forme héréditaire (mutation somatique) du cancer prostatique lorsqu'il existe
 - 3 cas chez les apparentés du 1^{er} (père, frère ou fils) ou 2nd degrés (neveux oncles) de la même branche familiale
 - Seulement deux cas si cancer de la prostate diagnostiqués avant l'âge de 55 ans ou chez les apparentés du 1^{er} (père, frère ou fils) ou 2nd degrés (neveux oncles) de la même branche familiale.
- La prédisposition génétique au cancer de la prostate est polygénique le plus souvent (95%), rarement monogénique (5 %).
- Une consultation en oncogénétique .est recommandée :
 - En cas de suspicion de forme héréditaire d'un cancer de la prostate
 - Devant une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire (cas de cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 40 ans, et/oubilatéral et/ou chez un homme ; un seul cas de cancer de l'ovaire)

- En cas de tumeur de la prostate chez un patient jeune (moins de 50 ans).
- La recherche de mutation de 4 gènes est particulièrement étudiée actuellement : HOXB13, BRCA1 et BRCA2 et ATM.
- Cas particulier des hommes diagnostiqués avec une mutation BRCA2 ou HOXB13 : proposer une surveillance régulière du cancer de la prostate (TR, PSA total) après information préalable à partir de l'âge de 40 ans.

3 Facteurs ethniques

Les facteurs de risque ethniques sont probables notamment en cas d'ascendants originaires d'Afrique noire ou afro caribéenne. Ces facteurs sont souvent difficiles à extraire d'autres facteurs confondants socio-économiques et environnementaux. Les études sur le sujet sont essentiellement américaines, l'étude de groupes « ethniques » étant difficile en France. Il existe cependant une particularité épidémiologique sur le territoire qui donne du crédit à cette hypothèse : le cas de l'incidence et de la mortalité inhabituelle dans les Antilles Françaises. On rappelle que cette constatation ne suffit pas à définir une causalité, d'autres particularités locales pouvant être évoqués, comme la possible pollution environnementale à la chlordécone (insecticide semblant responsable d'une pollution environnementale dans les Antilles).

4 Facteurs hormonaux, alimentaires et environnementaux

Le syndrome métabolique est associé à un risque plus élevé de cancer de la prostate. L'obésité est associée à un risque plus élevé de cancer de la prostate à haut risque et à un risque plus faible de cancer de la prostate à faible risque.

Le cancer de la prostate dépendrait également de facteurs hormonaux, puisqu'il est décrit uniquement chez des hommes pubères et est sensible à la castration. Il n'y a pas de preuves formelles, à l'heure actuelle, du rôle des facteurs hormonaux dans la carcinogenèse de la prostate. Il n'y a pas par ailleurs de preuve de régimes alimentaires « à risque » concernant spécifiquement le cancer de la prostate.

La pollution à la chlordécone est reconnue comme un facteur de risque possible de cancer de la prostate.

B- modalité d'extension locale, principales voies lymphatiques et sites de dissémination métastatique

Le cancer de la prostate se développe d'abord localement au sein de la glande prostatique, soit à partir d'une tumeur isolée, soit de façon plus diffuse au sein de l'ensemble de la glande prostatique.

- Deux éléments sont considérés comme importants en terme pronostic dans l'évolution locale : le franchissement de la « capsule prostatique » et l'atteinte des vésicules séminales.
- La tumeur peut ensuite envahir les organes de voisinage (col vésical et abouchement des uretères dans le trigone amenant à une urétérohydronéphrose uni ou bilatérale; envahissement de l'urètre prostatique pouvant consister à une obstruction vésicale), plus rarement envahissement du rectum.

Le cancer de la prostate peut diffuser ensuite :

- Sur le plan lymphatique dans les ganglions de la région ilio obturatrice, puis iliaque interne puis le long de la veine cave jusqu'en sous rénal.
- Sous une forme d'emblée métastatique. La très grande majorité des métastases sont osseuses. La constatation de métastases viscérales (foie, poumons...) est un critère de mauvais pronostic.

IV Diagnostic positif

A Diagnostic clinique

1 Interrogatoire

La majorité des patients sont asymptomatiques.

C'est notamment le cas des patients diagnostiqués dans le cadre d'une démarche de diagnostic individuel précoce.

- **a Antécédents**

Recherche de facteurs de risque (antécédents personnels et familiaux [cancers de la prostate, du sein et de l'ovaire]), interventions notamment sur la sphère génito-urinaire, recherche de pathologies associées ayant un impact sur la probabilité de survie.

- **b État fonctionnel urinaire et sexuel « de base » du patient**

- Les symptômes urinaires s'ils existent sont le plus souvent les témoins d'une pathologie bénigne associée (hypertrophie bénigne de la prostate par exemple [chapitre 10]) sans lien direct avec le cancer. Le retentissement de cette pathologie bénigne sera important à évaluer de façon concomitante à la démarche diagnostique et thérapeutique, car elle peut avoir un impact sur la stratégie diagnostique et thérapeutique.
- Exceptionnellement, les symptômes urinaires peuvent être le signe d'une obstruction de l'urètre prostatique par le cancer de la prostate. Dans ces cas-là, le toucher rectal (TR) (*cf. infra*) permettra le plus souvent de faire le diagnostic clinique.
- Le cancer de la prostate n'entraîne pas de symptômes sexuels. En revanche, la démarche diagnostique et thérapeutique peut avoir un impact sur ce plan (hémospérmié après biopsies, impuissance ou atrophie des organes génitaux externes après certains traitements) et il est donc important de connaître la fonction sexuelle.
- Un épisode isolé d'hémospérmié, ne peut pas être considéré comme un symptôme d'appel du cancer de la prostate et ne nécessite pas d'investigations complémentaires.

- **c Lésions secondaires**

Certains symptômes, peuvent évoquer la présence de lésions secondaires.

- Altération de l'état général, fatigue, anurie (insuffisance rénale obstructive, anémie par envahissement médullaire métastatique).
- Douleurs osseuses inflammatoires (prédominance nocturne), pouvant être révélatrices de métastases osseuses.
- Signes neurologiques (paresthésie, déficit musculaire des membres, voire syndrome de la queue-de-cheval) faisant évoquer une compression médullaire par des métastases rachidiennes. Ils sont le plus souvent d'installation progressive. En revanche, l'installation brutale d'un tableau de ce type chez un patient connu comme porteur d'un cancer de la prostate métastatique doit faire prendre un avis neurochirurgical en urgence.

2 Examen clinique

L'examen clinique est le plus souvent normal.

- **a Toucher rectal (TR)**

Le TR doit être systématiquement réalisé avant une demande de dosage de PSA et sera noté dans le dossier. Il recherchera typiquement :

- Un nodule dur (« pierreux »), irrégulier, non douloureux pouvant être limité à un lobe prostatique ou pouvant être plus volumineux ;
- Cet envahissement peut s'étendre à l'ensemble de la prostate, voire aux vésicules séminales ou aux organes de voisinage (cf. § VI.A. Classification TNM).

Le TR peut aussi retrouver des anomalies associées (une HBP, une lésion rectale...) ou, au contraire être parfaitement normal.

Toute anomalie perçue au toucher rectal faisant suspecter la présence de cancer de la prostate doit faire à elle seule discuter la réalisation de biopsies prostatiques écho guidées. Elle justifie une consultation auprès d'un urologue qui confirmera éventuellement l'indication.

Il n'existe le plus souvent pas d'adénopathies satellites palpables dans le cas du cancer de la prostate (cf drainage lymphatique du cancer de la prostate).

- **b Sur symptômes d'appel**

Rechercher des éventuelles complications (rares au moment du diagnostic initial) :

- Œdème d'un des membres inférieurs (compression veineuse par des adénopathies métastatiques) ;
- Symptômes en faveur d'une compression rachidienne.

B Prescription des examens biologiques dans la stratégie diagnostique et le suivi du cancer de la prostate

- **1 PSA (prostate specific antigen) total sérique**

Le PSA est une protéine de la famille des kallikréines jouant un rôle dans la liquéfaction du sperme. Cette protéine est spécifique chez l'homme de l'épithélium prostatique mais pas du cancer de la prostate.

a Bonnes pratiques et précautions d'usage du dosage sérique du PSA

- La valeur normale du PSA sérique indiquée par les laboratoires peut varier, mais la valeur considérée comme suspecte est supérieure à 4 ng/ml. Pour mémoire un taux supérieur à 20 ng/ml est corrélé au risque métastatique (recommandation du CCAFU 2018-2020)
- Certaines pathologies bénignes (HBP, prostatite aiguë, inflammation transitoire, rétention aiguë d'urine...) ou des manipulations de la prostate (toucher rectal, sondage urinaire...) peuvent augmenter le taux sérique :
 - Si un événement de ce type (exemple prostatite) est identifié il est important d'éviter de doser le PSA sérique ou de le répéter à distance (1 mois environ) ;
 - En cas de constatation d'un dosage de PSA supérieur à la normale, il est important de toujours contrôler ce dosage avec un délai suffisant avant de demander un avis urologique dans le cadre d'une démarche de diagnostic précoce
- Certains traitements médicaux peuvent artificiellement faire baisser le PSA (inhibiteurs de la 5-alpha-réductase).

b Densité du PSA

- L'augmentation de volume prostatique fait augmenter le taux de PSA, puisque ce dernier est sécrété par les cellules épithéliales prostatiques. La traduction de cette augmentation « normale » est appelée « densité de PSA ».
- D'après les recommandations 2020-2022, la densité du PSA peut aider à poser l'indication d'une première série de biopsie prostatique
- Formule : "taux de PSA autorisé par la « densité » de PSA = 1/10 du volume de la prostate en ml". Ainsi un taux de PSA de 5 est considéré comme « normal » chez un patient avec une prostate de 50 ml ; un taux de PSA de 8 est considéré comme normal chez un patient avec une prostate de 80 ml.

c Évolution du dosage de PSA

- La valeur absolue du PSA sérique a un intérêt dans le cadre du suivi des traitements du cancer de la prostate.
 - Par exemple, si on enlève totalement la prostate et les vésicules séminales, le PSA sérique devient indosable ou presque (< 0,2 ng/ml).
 - Plusieurs autres traitements du cancer de la prostate vont faire baisser le PSA (*cf. infra*).
- L'évolution dans le temps (cinétique) du PSA est utile au suivi des patients après traitement

d Rapport PSA libre/PSA total, index Phi

Le PSA peut dans le sang soit rester libre soit se fixer à des macromolécules. Il est possible de doser les différentes fractions. Dans le cancer de la prostate, la fraction de PSA libre est moins élevée que dans l'hyperplasie de prostate.

En l'absence de bénéfice démontré de ce dosage supplémentaire, le taux PSA libre/PSA total doit être abandonné en première intention (recommandations AFU 2020-2022). L'utilisation de combinaison de kallikréines (phi score, 4K score) qui rajoute au rapport PSA libre/PSA total l'analyse de dérivés du PSA est possible en France mais non remboursée. Leurs dosages sont d'indication très spécialisée, réservés aux patients chez qui une première série de biopsies était normale et pour lesquels la poursuite de l'élévation du PSA fait se poser la question de l'indication d'une nouvelle série de biopsies.

• 2 Autres biomarqueurs

De nombreux tests biologiques dans le sang et/ou les urines sont en cours d'étude, mais l'absence de validation et de disponibilité (même hors remboursement) ne permet pas de les retenir pour l'instant dans la pratique courante.

C Intérêt des examens d'imagerie dans la stratégie diagnostique et le suivi du cancer de la prostate

• 1 Échographie de la prostate

a Technique

La meilleure voie pour cet examen est la voie endorectale, plus précise pour estimer le volume prostatique.

b Diagnostique

- Aucun intérêt des anomalies visibles pour la détection du cancer (trop peu sensible et spécifique).

- Systématiquement utilisée pour le guidage des biopsies.
- Permet par ailleurs de calculer précisément le volume prostatique (plus précise que l'échographie par voie abdominale) qui a un impact dans la stratégie diagnostique (densité du PSA) et thérapeutique.

c Bilan d'extension

Aucun intérêt (trop peu sensible et spécifique).

• 2 IRM prostatique et pelvienne

a Technique

- Peut être utilisée à 1,5 ou 3 teslas.
- Pas de nécessité d'antenne endorectale.

L'examen doit être fait de façon standardisée :

- IRM multiparamétrique avec des séquences morphologiques T2 et des séquences fonctionnelles de perfusion et diffusion ;
- Interprétation systématisée par secteur avec une échelle de suspicion allant de 1 à 5 (échelle objective [PI-RADS] ou échelle subjective [échelle de Likert]).

b Diagnostic

- La place de l'IRM dans le bilan diagnostique du cancer de la prostate a changé en 2018 et confirmée en 2020. Elle est maintenant recommandée de principe, une fois que la décision des biopsies a été posée pour optimiser la technique de biopsie. Dans certains cas exceptionnels, une IRM normale peut faire discuter de différer les biopsies (Recommandations CCAFU 2020-2022).
- L'objectif de l'IRM n'est pas de poser l'indication de biopsies de prostate, mais de mieux « échantillonner la prostate » en faisant des biopsies supplémentaires si besoin dans une zone fortement suspecte (PIRADS 4 ou 5) en IRM en plus des biopsies systématiques habituelles. L'IRM augmente le taux de détection des cancers cliniquement significatifs (ISUP ≥ 2). En cas d'IRM positive (zone PIRADS ≥ 3) dans des zones non échantillonnées par les biopsies standardisées, des biopsies guidées supplémentaires sont recommandées). En cas d'IRM normale, les biopsies restent indiquées (recommandation forte). Dans certains cas sélectionnés il est possible de sursoir aux biopsies (recommandation faible), mais une surveillance rigoureuse doit être mise en place.

c Bilan d'extension (tableau 15.1)

- L'IRM multiparamétrique de la prostate :
 - est recommandée dans le bilan d'extension locale ;
 - il est important de laisser un délai d'au moins 2 mois après les biopsies (sinon les cicatrices des biopsies peuvent faire penser à tort à une tumeur plus évoluée localement).
- L'IRM pelvienne :
 - peut être faite en même temps que l'IRM de la prostate (à bien préciser dans la demande) ;
 - examen de première intention à la recherche d'adénopathies suspectes pelviennes (performances médiocres notamment pour les envahissements microscopiques ganglionnaires [sensibilité : environ 40 %, spécificité environ 80 %]) ;

- peut également mettre en évidence un envahissement des organes de voisinage (rectum, vessie, os du pelvis...).

Tableau 15.1

Place des explorations complémentaires après le diagnostic de cancer de la prostate.

	IRM prostatique et pelvienne	TDM TAP	Tomoscintigraphie osseuse	TEP PMSA/ TEP Choline
Patient à faible risque	R	!	!	!
Patient à risque intermédiaire	R	!	R (si Gleason 4 + 3/ISUP3-5)	!
Patient à haut risque	R	!	R	O
Patient M1	Optionnelle	R	R	O

R : recommandée ; O : Optionnelle

CCAFU 2020-2022 Rozet et al Progrès en urologie (2020) 30, S136-S251

• 3 Tomoscintigraphie osseuse

a Technique

La « scintigraphie osseuse » a évolué vers la tomoscintigraphie aux phosphonates marqués au technetium-99m (^{99m}Tc) (SPECT ou *single photon emission computed tomography*) couplée à un scanner osseux.

b Diagnostic

Aucune place.

c Bilan d'extension (tableau 15.1)

- Examen de référence pour le diagnostic des métastases osseuses.
- Elle n'est pas indiquée chez les patients à faible risque (sauf douleurs osseuses).
- Indications :
 - patients ayant des douleurs osseuses quel que soit le taux de PSA ;
 - patients à risque intermédiaire et de haut risque

• 4 Tomodensitométrie

a Diagnostic

Aucune place.

b Bilan d'extension (tableau 15.1)

- TDM abdominopelvienne : aucune place, sauf contre-indication à l'IRM (recherche d'envahissement ganglionnaire en cas de tumeur agressive).
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne : demandée dans les formes métastatiques à la recherche de lésions osseuses ou viscérales secondaires.

• 5 Autres examens d'imagerie

TEP au 18F-choline détecte précocement les lésions osseuses infra-radiologiques (intramédullaires) avec une meilleure spécificité, notamment pour des taux de PSA faibles < 10 ng/ml. Elle est plus sensible et surtout plus spécifiques que la scintigraphie osseuse et l'IRM

pour la détection précoce des lésions osseuses. En pratique, cependant les différences observées de performance ne semblent pas suffisantes pour la recommander de façon systématique.

La TEP-PSMA est supérieure en termes de performance à la scintigraphie osseuse combinée au scanner pour la détection des métastases ganglionnaires et osseuses. Son indication est pour l'instant limitée en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation à la récurrence biologique sans métastase retrouvée sur TEP choline. Son intérêt pourrait se confirmer dans les années futures, ce qui explique sa présence en bilan optionnel dans les formes de cancer de la prostate à haut risque.

L'IRM corps entier, le TEP au fluorure de sodium (FNa), sont en cours d'évaluation et ne sont donc pas recommandés à l'heure actuelle.

V Diagnostic anatomopathologique du cancer de la prostate (Définition)

Deux grandes circonstances d'analyse anatomopathologique de la prostate :

- On veut établir la preuve formelle de l'existence du cancer de la prostate suite à une démarche diagnostique. On réalise alors des biopsies de la prostate ;
- Découverte fortuite dans le cadre du traitement chirurgical de troubles obstructifs du bas appareil urinaire (cf question Hypertrophie bénigne de de la prostate). L'analyse histologique est alors faite sur la pièce opératoire ou les fragments de résection.

A Biopsie de la prostate

• 1 Consultation initiale

- Permet d'affirmer l'indication des biopsies de la prostate.
- Permettre d'informer le patient de la balance bénéfique/risque du diagnostic dans son cas particulier, ainsi que du risque spécifique aux biopsies.
- Recherche les facteurs de risque de complication.

• 2 Risques spécifiques des biopsies de la prostate

- Risques de rectorragie, d'hématurie dans les suites immédiates du geste pouvant nécessiter très rarement (moins de 1 % des cas) une hospitalisation, hémospémie habituelle dans les semaines qui vont suivre le geste. Risque plus élevé chez les patients sous anticoagulant ou sous antiagrégant plaquettaire.
- Inconfort périnéal dans les suites immédiates du geste possible, s'estompant en général dans les heures qui suivent le geste, mais pouvant persister quelques semaines.
- Risque de rétention d'urine (rare, moins de 1 %, surtout en cas de symptômes urinaires préexistants).
- Risque d'infections urinaires symptomatiques (environ 5 % dont 3 % d'infections fébriles). En cas de traitement retardé ou non adapté, il existe un risque de septicémie voire de décès.

• 3 Facteurs de risque de complication

- Antécédents d'allergie au latex, à la lidocaïne, aux antibiotiques.
- Facteurs de risque hémorragique : troubles innés ou acquis de la coagulation par prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires.

- Facteurs de risque infectieux : antécédents de prostatite, prise d'antibiotiques (quelle que soit l'indication) dans les 6 mois précédents (notamment si ce sont des fluoroquinolones), hospitalisation (quelle que soit la raison) dans les 3 derniers mois, vie en institution, présence d'une sonde urinaire.

- **4 Modalités de réalisation**

- Examen fait le plus souvent sous anesthésie locale (bloc périprostatique à la lidocaïne), par voie endorectale (fig. 15.2), de façon échoguidée.

B Copeaux de résection endo-urétrale ou analyse d'une pièce d'adénomectomie

- Cette modalité de diagnostic est fortuite.
- Il n'est pas recommandé de faire une résection endoscopique de prostate ou une adénomectomie pour le diagnostic d'un cancer de la prostate.

C Histologie du cancer de la prostate

Il faut bien distinguer l'hypertrophie bénigne de la prostate (qui ne dégénère jamais) du cancer de la prostate. Il existe trois formes principales de tumeur prostatique.

- **1 Adénocarcinome**

Les cellules de l'adénocarcinome prostatique ont le phénotype des cellules luminales (p63 –/PSA +) des glandes prostatiques. Il se développe préférentiellement dans la **partie périphérique** de la prostate par opposition à la zone de transition où se développe l'hyperplasie bénigne. La croissance tumorale de ce type particulier peut être inversée temporairement, ou au moins ralentie par des traitements limitant les effets des androgènes circulants.

- **2 Carcinome neuroendocrine, aussi appelé cancer à petites cellules de la prostate**

Très rare (moins de 5 % des cas).

- **3 Autres formes histologiques**

La prostate peut être exceptionnellement le lieu de tumeurs secondaires, de lymphome, de sarcome.

D Critères pronostics issus de l'analyse anatomo pathologique (classification ISUP 2016)

- **1 Principe**

Il s'agit d'un score caractérisant le **degré de différenciation** de la tumeur. C'est le facteur pronostique le plus important.

- **2 Signification**

Le score ISUP (International Society of Urological Pathology) apparu en 2016 est noté de 1 à 5. Le score 1 correspond aux tumeurs les mieux différenciées, le score 5 correspond aux tumeurs les plus agressives. Pendant de très nombreuses années, le cancer de la prostate a été classé selon une classification appelée score de Gleason. L'ensemble des laboratoires continuent encore à rajouter cette information du « score de Gleason », mais c'est le score ISUP qui permet la prise de décision.

VI Prise en charge du cancer de la prostate localisé (M0 au moment du diagnostic)

A Groupes à risque

Afin de mieux guider la prise en charge, les patients doivent être classés en trois groupes à risque (classification de d'Amico):

- **Risque faible** : PSA < 10 ng/ml et score ISUP 1 et tumeur impalpable ou palpable mais limitée à la moitié d'un lobe.
- **Risque intermédiaire** : PSA compris entre 10 et 20 ng/ml ou grade ISUP 2 ou 3 ou stade T2b.
- **Risque élevé** : PSA > 20 ng/ml ou grade ISUP 4 ou 5 ou stade clinique T2c.

B Options thérapeutiques

Elles sont proposées en fonction des recommandations professionnelles et validées par une réunions de concertation pluridisciplinaire.

Le choix définitif de la prise en charge se fait en consultation, après avoir expliqué au patient les bénéfices et risques de chacune de ces options.

Dans la suite de ce paragraphe, nous présenterons, par souci de clarté les résultats « bruts » du traitement, c'est-à-dire sans prise en charge adaptée d'éventuelles séquelles. Nombreux sont les effets secondaires des traitements (par exemple la dysérection) qui peuvent en effet être pris en charge de façon adaptée pour les atténuer ou les faire disparaître (*cf.* chapitre 9).

1 Abstention-surveillance

Cette modalité de prise en charge est palliative. Elle consiste à ne traiter la maladie qu'à partir de l'apparition de symptômes (le plus souvent liés à l'évolution locorégionale ou métastatique de la maladie). Elle est généralement limitée aux patients qui ont une probabilité de survie limitée (polypathologies lourdes et menaçantes à court terme).

2 Surveillance active

a Principes

Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active (SA) est une modalité de prise en charge curative. Elle vise à retarder le traitement d'une tumeur peu agressive au moment où elle deviendrait agressive tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie.

Le principe est basé sur le fait que beaucoup de cancers de la prostate de faible risque ne vont pas progresser ou vont évoluer très lentement. Certains patients vont donc mourir d'une cause intercurrente sans que le cancer de la prostate ait été symptomatique.

Tous les patients du groupe dit « à faible risque » ne peuvent pas bénéficier « automatiquement » de la surveillance active. L'indication doit souvent être affinée après plusieurs consultations.

Du fait de la lenteur d'évolution de ces formes de cancer de la prostate, la démonstration de l'absence de risque de cette modalité de prise en charge a été assez tardive. En 2016 une étude randomisée anglaise a confirmé que cette option est valable chez des patients bien sélectionnés. Ce qu'il faut retenir des recommandations AFU 2020-2022 sur la surveillance active :

- la surveillance active est une option thérapeutique recommandée des cancers de la prostate à faible risque ;
- les critères d'inclusion sont basés sur les données du toucher rectal, le PSA, l'IRM et les données biopsiques;

- Une IRM suivie de biopsies ciblées doit être réalisée :
 - avant les biopsies diagnostiques
 - avant les biopsies de contrôle
- une série de biopsies de confirmation est nécessaire dans les 12 mois suivant le début de la SA, puis sur un rythme régulier non défini pour l'instant ;
- la sortie de la SA est indiquée par la présence d'un Grade ISUP 2 ou plus sur les biopsies de contrôle ;

la surveillance repose sur un TR et un dosage du PSA régulier (au moins deux fois par an). L'IRM de prostate est recommandée dans les protocoles de surveillance active. Le rythme auquel doivent être répétés IRM et biopsies n'est pas établi.

• **b Balance bénéfique/risque : bénéfices potentiels du traitement**

- La pratique de biopsies répétées de la prostate n'augmente pas le risque évolutif de la tumeur ou la difficulté de prise en charge du patient
- La surveillance active est une bonne option sous réserve d'une compliançe du patient aux visites régulières de suivi. En l'absence de suivi au moins annuel, le risque est de passer à côté d'une évolution de la tumeur.
- Il existe un très faible risque potentiel d'évolution de la tumeur, même si ce risque n'est pas totalement nul.
- A l'inverse cette option n'expose à aucune séquelle fonctionnelle.
- La probabilité pour un patient de rester en surveillance active à 5 ans est autour de 60%.

3 *Prostatectomie totale*

• **a Modalités**

- Exérèse complète de la prostate et des vésicules séminales, suivie d'une anastomose entre le col de la vessie et le canal de l'urètre.
- Traitement à visée curative.
- Plusieurs voies chirurgicales peuvent être proposées : voie ouverte, laparoscopique ou laparoscopique robot assistée. Aucune modalité n'a fait la preuve de sa supériorité sur les autres.

• **b Curage ganglionnaire**

- Exérèse bilatérale des ganglions ilio-obturateurs, iliaques internes et iliaques externes jusqu'à la bifurcation iliaque.
- Intérêt pronostique.
- Inutile dans les groupes à faible risque (ganglion métastatique exceptionnel).
- Optionnel dans le groupe intermédiaire dans lequel il n'est conseillé que lorsque le risque de positivité des ganglions dépasse 5 % (évalué à partir de calculateurs statistiques).
- Indispensable dans le groupe à haut risque.

• **c Indication**

- Tumeur de faible risque et de risque intermédiaire, en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie (>10 ans).
- Tumeur à risque élevé, pouvant s'intégrer dans le cadre d'un traitement multimodal (associant radiothérapie et/ou hormonothérapie).

- **d Contre-indication**

- Il n'y a pas de contre-indication de principe à la chirurgie, sauf contre-indication formelle à une anesthésie.
- Certaines situations exposent à un risque plus élevé d'incontinence urinaire (troubles urinaires préexistants, antécédents de chirurgie prostatique, hyperactivité de vessie idiopathique...). La discussion sur la balance bénéfice/risque doit intégrer cette dimension.

- **e Balance bénéfice/risque :**

- Contrôle local et à distance possible quelle que soit l'agressivité du cancer.
- Possible en traitement de rattrapage après échec de radiothérapie initiale. (Les risques fonctionnels et chirurgicaux sont cependant alors beaucoup plus élevés).
- Association possible à la radiothérapie, à l'hormonothérapie pour les tumeurs les plus agressives chez des patients jeunes (traitements multimodaux).
- Risque de complications per- et postopératoires (rares): hémorragie peropératoire amenant à une transfusion, lymphocèle en cas de curage ganglionnaire, plaie rectale, fistule sur l'anastomose entre la vessie et l'urètre, dysurie par sténose de l'anastomose vésico urétrale, complications de l'anesthésie.
- Dysfonction érectile : c'est la complication la plus fréquente après prostatectomie (globalement supérieure à 70 %). La récupération d'une fonction érectile spontanée dépend de plusieurs facteurs : qualité des érections avant l'intervention, motivation du patient et conservation des bandelettes neurovasculaires. Lorsque la tumeur est à risque faible ou intermédiaire, la réservation des bandelettes peut permettre une récupération d'érections spontanées dans une proportion plus élevée qu'en cas de radiothérapie pelvienne.
- Incontinence urinaire : fréquente après l'intervention chirurgicale, elle régresse dans la majorité des cas dans les semaines ou les mois qui suivent. Le risque d'incontinence définitive est évalué de 5 à 10 %.
- **Infertilité** et anéjaculation : constantes.

4 Radiothérapie externe

- **a Modalités**

- Irradiation guidée par l'image de la loge prostatique, dite en modulation d'intensité.
- Dose recommandée ≥ 76 Gy.

- **b Indication**

- **Irradiation à visée curative**

- Absence de métastases.
- Tumeur de faible risque si la curiethérapie ou la chirurgie ne sont pas indiquées.
- Tumeur à risque intermédiaire, en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie (>10 ans). Une hormonothérapie adjuvante de 6 mois est alors recommandée.
- Tumeur à risque élevé, en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie (>10 ans). Une hormonothérapie adjuvante de 18 mois (minimum) est alors recommandée.

- **Irradiation à visée adjuvante ou de rattrapage**

- Proposée sur les tumeurs à très haut risque dans le cadre d'un traitement multimodal.
- Proposée en cas d'élévation après le traitement chirurgical.

• **c Contre-indication**

- Antécédents d'irradiation pelvienne, maladie inflammatoire rectale active, sclérodermie, impossibilité de maintien de la position (trouble du comportement, attitude vicieuse).
- La présence de symptômes dysuriques très importants en rapport avec un adénome obstructif de la prostate doit faire discuter un traitement préalable à l'irradiation.

• **d Balance bénéfique/risque : risques potentiels du traitement**

- Les effets secondaires de la radiothérapie les plus gênants sont essentiellement les risques de sténose de l'urètre, de cystite ou de rectite radique (5 à 10 % de toxicité de grade 3), en règle réversibles.
- La complication la plus fréquente est le risque de **dysfonction érectile** (globalement supérieur à 70 %). Ce risque est majoré en cas d'utilisation concomitante d'hormonothérapie.

5 Curiethérapie interstitielle exclusive

• **a Modalités**

- Implantation permanente de grains par voie périnéale (fig. 15.4).
- Sous contrôle échographique (sonde endorectale).
- Le plus souvent de l'iode 125.
- Un seul temps de traitement, sous anesthésie générale ou locorégionale.

Fig. 15.4

Aspect post-curiethérapie.

• **b Indication**

- Groupe à faible risque non éligible à une surveillance active
- Sous-groupe des risques intermédiaires : PSA entre 10 et 15 et/ou présence de grade ISUP 2.

• **c Contre-indication**

- Antécédents d'irradiation pelvienne, maladie inflammatoire rectale active, sclérodermie.
- Volume de la prostate supérieur à 60 ml.
- Présence d'un lobe médian symptomatique.
- Présence de symptômes urinaires marqués (hyperactivité vésicale et/ou dysurie).
- Antécédent de résection endo-urétrale de la prostate.

• **d Balance bénéfique/risque : risques potentiels du traitement**

- Les effets secondaires sont identiques à ceux de la radiothérapie externe, avec une fréquence des effets secondaires de grades supérieurs à 2 plus rare.
- Intérêt de pouvoir être faite en une seule séance contrairement à la radiothérapie externe.
- Option thérapeutique standard qui a le plus faible risque d'entraîner une dysérection (< 30 %).

6 Ultrasons focalisés (ou HIFU)

• a Modalités

- Destruction par ultrasons focalisés du tissu prostatique.
- Sous contrôle échographique (sonde endorectale, fig. 15.5).
- Souvent associée à une résection endo-urétrale de la prostate pour éviter les troubles dysuriques après traitement.
- Un seul temps de traitement, sous anesthésie.

Fig. 15.5

Traitement par ultrasons focalisés.

• b Indication

- Traitement de rattrapage en cas de récurrence après radiothérapie externe.
- En cours d'évaluation nationale en traitement de première intention dans des indications voisines de celles de la curiethérapie, plutôt chez des patients de plus de 70 ans ou ayant une contre indication à la radiothérapie.

• c Balance bénéfique/risque : risques potentiels du traitement

Morbidité faible en cas de séance unique et de traitement limité.

Le risque d'échec d'un traitement unique est plus élevé qu'en cas de chirurgie ou de radiothérapie, mais il est parfois possible de répéter le traitement.

La morbidité est beaucoup plus élevée en cas de traitement de rattrapage après radiothérapie :

- sténose de l'urètre prostatique : environ 20 % ;
- incontinence urinaire : 5 à 10 % ;
- dysérection : 50 à 70 % ;
- fistule prostatorectale exceptionnelle.

7 Traitement par laser (Photothérapie dynamique)

- Traitement en cours d'évaluation ne pouvant être proposé en dehors d'essais thérapeutiques.
- Repose sur la sensibilisation des cellules de l'organisme à la lumière par un produit injecté par voie intra veineuse. Des fibres lumineuses sont ensuite insérées dans la prostate qui est ainsi illuminée de façon intense ce qui amène à un effet de destruction tumorale.
- Suite à un essai randomisé positif, indication potentielle pour des tumeurs à faible risque envisageable, mais non autorisée en France en 2020.

8 Hormonothérapie(=Suppression androgénique)

Nous présentons ici les modalités de l'hormonothérapie telle qu'elle peut être envisagée dans le cadre des traitements adjuvants à la radiothérapie. Les modalités d'usage de ces traitements à la phase métastatique ne seront pas détaillées, de même que les hormonothérapies dites « de deuxième génération » qui n'ont pas à ce jour d'indication au stade localisé.

- **a Principes généraux (fig. 15.6)**

- Les cellules épithéliales de la glande prostatique normale et le cancer de la prostate sont sensibles aux androgènes.
- Le retrait des androgènes entraîne une mort cellulaire (apoptose) massive dans la glande normale et dans les cellules cancéreuses. Dans le cas des cellules tumorales, un contingent est capable de survivre (résistance à la castration) et de se développer ultérieurement. Le traitement hormonal seul ralentit donc l'évolution du cancer mais ne peut le guérir, c'est un traitement palliatif lorsqu'il n'est pas combiné à la radiothérapie.
- Le traitement hormonal du cancer de la prostate a pour objectif de diminuer la testostérone circulante en deçà d'un seuil fixé à 50 ng/dl :
 - dans le cas d'un traitement adjuvant à la radiothérapie, l'hormonothérapie sera arrêtée après un délai variable décidé en fonction du type de tumeur et de l'indication (radiothérapie initiale, de rattrapage...);
 - dans le cas d'un traitement d'un cancer de la prostate au stade métastatique, ou en cas de récurrence biologique, le traitement hormonal sera maintenu tout au long de l'évolution de la maladie.

Fig. 15.6

Action des différents traitements hormonaux.

- **b Castration chirurgicale**

- Principe d'action : ablation des deux testicules (orchidectomie) ou de la pulpe testiculaire (pulptectomie).
- Délai avant castration : 12 heures.
- Bénéfice/risque :
 - impact psychologique éventuel ;
 - traitement irréversible donc non proposé dans le cadre des traitements adjuvants à la radiothérapie;
 - persistance de sécrétion d'androgènes surrénaliens.

- **c Antagoniste LH-RH**

- Principe d'action : bloque directement les récepteurs hypophysaires de la LH-RH en les inhibant : il n'y a plus de sécrétion de LH ni de FSH. La conséquence est la disparition de la stimulation des cellules de Leydig.
- Délai avant castration : 48 à 72 heures.
- DCI de la molécule disponible en France : dégarélix.
- Injection sous-cutanée mensuelle.

- **d Agoniste LH-RH**

- Principe d'action : saturation des récepteurs hypophysaires de la LH-RH qui induit, après une stimulation initiale, un arrêt différé de la stimulation pulsatile et une interruption de la sécrétion de LH et de FSH. La conséquence est la disparition de la stimulation des cellules de Leydig.

- La stimulation initiale est responsable d'un pic bref de sécrétion de la testostéronémie (dit « flare up »).
- Délai avant castration : 2 à 4 semaines.
- DCI des molécules disponibles en France : goséréline, leuproréline, triptoréline.
- Injection sous-cutanée mensuelle, trimestrielle ou semestrielle.
- Principales précautions d'emploi : en cas de forte masse tumorale notamment, il est suspecté que le pic initial de testostérone puisse stimuler la croissance tumorale, ce qui conduit à recommander d'associer un antiandrogène au moins du premier au quinzième jour.

- **e Antiandrogènes non stéroïdiens de première génération**

- Principe d'action : blocage direct du récepteur des androgènes en raison d'une affinité supérieure à celle des androgènes.
- Délai avant la castration : non applicable. En effet les antiandrogènes augmentent paradoxalement la testostéronémie par diminution du rétrocontrôle central exercé par la testostérone.
- DCI des molécules disponibles en France : flutamide, nilutamide, bicalutamide.
- Forme orale quotidienne en une ou plusieurs prises.
- Indication : prévention du « flare up ».
- Principales précautions d'emploi :
 - l'utilisation en monothérapie n'est pas recommandée (formellement contre-indiquée chez les patients métastatiques) ;
 - l'utilisation prolongée au-delà d'un mois n'a pas d'intérêt démontré.

- **f Antiandrogènes stéroïdiens**

- Principe d'action : centrale, similaire à celle des analogues, et action périphérique, similaire à celle des antiandrogènes non stéroïdiens.
- Délai avant la castration : 7 jours.
- DCI de la molécule disponible en France : acétate de cyprotérone (progestatif de synthèse).
 - Indications : suite à de nombreux effets secondaires réduction des indications. Non utilisée dans le traitement adjuvant de la radiothérapie.

- **g Principaux effets secondaires induits par la castration de première ligne (tableau 15.3)**

Même si les effets secondaires seront d'autant plus importants que le traitement est maintenu longtemps, la prescription d'une hormonothérapie expose à un certain nombre de risques dès 6 mois de traitement. Il apparaît donc logique d'appliquer la précaution d'un suivi particulier des patients pour dépister ces complications et les éviter si possible.

- **Bilan avant prescription d'une hormonothérapie**

Tableau 15.3

Bilan à réaliser avant prescription d'une hormonothérapie.

Mode d'investigation	Bilan
----------------------	-------

Clinique	Interrogatoire sur : – facteurs de risque cardiovasculaire – facteurs d'ostéoporose – facteurs de risque de chute – troubles de l'humeur – troubles de la sexualité
	Pression artérielle
	Poids
	Taille
	Périmètre abdominal et index de masse corporelle
Paraclinique	Glycémie à jeun
	Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol)
	Vitamine D
	Ostéodensitométrie

Source : Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, et al. CCAFU Recommandations française 2018-2020 Prog Urol 2018 ; 28: S79-S130.

- **Bouffées de chaleur**

- 50 à 80 % des patients.

- **Dysérection**

- 90 à 95 % des patients.
- Altération des érections et de la libido.
- Aggravé par diminution de volume des organes génitaux externes, apparition fréquente d'une gynécomastie.

- **Fatigue**

- Difficilement quantifiable mais fréquente.

- **Facteurs de risque cardiovasculaire**

- La castration induit une résistance à l'insuline et est un facteur de risque de diabète.
- La castration est un facteur de risque d'hypercholestérolémie, mais elle s'accompagne d'une augmentation du HDL-cholestérol.
- La castration induit une baisse de masse « maigre » et une augmentation de la masse grasse.
- L'ensemble de ces modifications conduit au développement de ce que l'on appelle le « syndrome pseudo-métabolique » (il diffère du syndrome métabolique par son profil lipidique) qui pourrait expliquer le risque cardiovasculaire associé à la castration. Cependant, les complications cardiovasculaires semblent survenir de façon très précoce (dans les 6 premiers mois) chez des patients ayant déjà eu des événements cardiovasculaires. Le mécanisme exact n'est donc pas encore élucidé.
- Ce risque existe dès l'induction du traitement et impose de conseiller de :
 - dépister les facteurs de risque cardiovasculaire à l'initiation de la castration ;
 - prescrire un bilan lipidique et un dépistage de résistance à l'insuline (glycémie à jeun) ;
 - optimiser précocement la prise en charge cardiologique en cas de besoin.

- **Déperdition du capital osseux**

- Précoce (6 à 12 premiers mois).
- Profonde (plus intense en comparaison de l'ostéopénie observée chez la femme ménopausée).
- La recherche de facteurs de risque d'ostéopénie est importante et peut justifier une consultation spécialisée en rhumatologie.

- **Troubles psychologiques voire neurologiques**

- Plus difficiles à quantifier au regard de l'âge des patients et de leurs comorbidités fréquentes.
- Probable impact à la fois sur l'augmentation du risque dépressif et sur le risque de détérioration cognitive.

h Intérêts de l'association d'une hormonothérapie à une radiothérapie :

- En l'absence de métastase, il n'y a aucun bénéfice à une suppression androgénique isolée
- L'hormonothérapie est supérieure à la Radiothérapie exclusive dans tous les domaines en cas de cancer de la prostate à haut risque
- En cas de cancer de la prostate de risque intermédiaire, la durée de la suppression androgénique peut être raccourcie à 6 mois
- Dans les formes à haut risque la suppression androgénique doit être au moins de 18 mois, et peut être même prolongée jusqu'à 3 ans.

C Stratégie thérapeutique et suivi en cas de maladie localisée au moment du bilan initial

Elle doit prendre en compte :

- les caractéristiques du cancer ;
- les facteurs de morbidité-mortalité du patient ;
- les souhaits du patient.

1 Stratification selon le risque du cancer de la prostate (tableau 15.4)

Synthèse des stratégies suivant le risque tumoral pour les options standard de prise en charge du cancer de la prostate non métastatique selon le CCAFU 2018-2020.

	Abstention surveillance	Surveillance active	Prostatectomie	Radiothérapie externe	Curiethérapie	US focalisés et cryothérapie	Hormonothérapie seule
Risque faible	R	R	R	R	R	E	-
Risque intermédiaire	R	O	R ± curage	R + hormonothérapie 6 mois	R si PSA < 15 et ISUP4 (ou Gleason 3)	E	-

					+ 4)		
Risque élevé	R	—	R + curage	R + hormonothé- rapie 18 mois	—	—	—

AS : abstention-surveillance ; R : recommandé ; E : en évaluation ; O : optionnel

Source : Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, et al. CCAFU Recommandations française 2018-2020 Prog Urol 2018 ; 28: S79-S130.

2 Suivi en fonction des traitements proposés

Le suivi après traitement local a pour but de vérifier l'absence de récurrence, d'évaluer la tolérance et/ou les toxicités des traitements et de décider le cas échéant de traitements complémentaires.

La durée de suivi doit probablement être d'au moins 10 ans, des récurrences tardives, éligibles à un traitement curatif pouvant survenir avant ce délai.

Seul le suivi des modalités de prise en charge standard est décrit, les autres options étant dans le cadre de protocoles d'évaluation trop spécifiques.

• a Suivi surveillance active

Le suivi n'est pas encore parfaitement standardisé. Les points communs des différents protocoles sont les suivants :

- suivi par l'association de TR, dosage sérique du PSA et série de biopsies de la prostate régulières ;
- une biopsie de confirmation est nécessaire dans les 18 premiers mois suivant le début de la surveillance active ;
- pendant toute la période de surveillance active :
 - le PSA doit être fait tous les 3 à 6 mois ;
 - le TR doit être fait au moins une fois par an ;
 - les biopsies doivent être répétées sur un rythme régulier.
- L'IRM de prostate est en cours d'évaluation et n'a pas d'indication formelle et de rythme défini.

• b Suivi après prostatectomie radicale

- Le PSA seul suffit. Le patient est considéré en réponse complète si le PSA est <0,2 ng/ml 6 semaines après la chirurgie.
- Un niveau de PSA >0,2 ng/ml confirmé à une reprise définit une récurrence biologique (ou une absence de réponse initiale).
- Rythme recommandé dans les suites de l'intervention : consultation avec dosage PSA à 1,5 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois, puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement.

• c Suivi après radiothérapie externe (avec ou sans hormonothérapie adjuvante) et ou curiethérapie

- TR et PSA nécessaires.
- Il n'y a pas de seuil de PSA permettant d'affirmer la réponse complète. On appelle le PSA « nadir » la valeur la plus faible de PSA atteinte par le patient. On tolère ensuite de petites variations autour de ce dosage de PSA.
- La définition de la récurrence biologique est différente de la définition après chirurgie. Elle est définie dans ce cas précis par l'augmentation de plus de 2 ng/ml au-dessus du PSA

Nadir (valeur la plus basse de PSA observée après traitement local). Cette définition suppose donc d'avoir demandé plusieurs dosages successifs de PSA avant d'affirmer la récurrence. Il est souhaitable d'observer un délai suffisant entre les dosages de PSA pour observer cette récurrence (en général 3 mois, au minimum 1 mois).

- Rythme recommandé dans les suites de la fin de la radiothérapie : consultation avec dosage PSA à 1,5 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois, puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement.
- Pour évaluer les risques de toxicité spécifiques à la radiothérapie, le suivi doit être fait en radiothérapie au moins une fois par an pendant 5 ans.

Conduite à tenir en cas de récurrence :

Un nouveau bilan d'extension est toujours indiqué, afin de vérifier l'absence de maladie métastatique.

• 1 Récurrence après chirurgie

Une radiothérapie de la loge de prostatectomie peut être proposée, pouvant être associée à une hormonothérapie courte concomitante éventuellement complétée par une irradiation des aires ganglionnaires.

• 2 Récurrence après radiothérapie externe ou curiethérapie

- Les ultrasons focalisés et la cryothérapie présentent une bonne balance bénéfice/risque dans le cadre du traitement de rattrapage.
- Dans des cas très sélectionnés, une chirurgie radicale peut être proposée, avec un risque de complications bien plus élevé qu'en cas de traitement initial.



• 3 Récurrence biologique persistante malgré les traitements locaux

- Après plusieurs traitements locaux, il est possible que la seule manifestation d'une maladie résiduelle soit un PSA qui continue régulièrement d'augmenter. Les différents examens d'imagerie sont alors normaux.
- Dans ce cas on parle de « récurrence biologique ».
- La castration est pour l'instant la seule option discutée dans ce cadre. Le moment précis à partir duquel la castration doit être proposée n'est pas défini.
- C'est particulièrement dans ce cadre (dans lequel la durée prévisible de la castration peut atteindre plusieurs années) que l'on peut discuter de faire une hormonothérapie intermittente (arrêt régulier de l'hormonothérapie).
- Cette option a été validée après échec de radiothérapie et ne peut se discuter qu'après validation en RCP et en cas de très bonne réponse à un traitement initial (effondrement rapide du PSA).

Pour en savoir plus



Site de l'AFU.

	Site d'information sur le cancer de la prostate pour les patients.
	Site de l'InCa.
	CCAFU 2020-2022 Rozet et al Progrès en urologie (2020) 30, S136-S251

Pour en savoir plus

Site de l'AFU (<http://www.urofrance.org>).

Site d'information sur le cancer de la prostate pour les patients (www.anamacap.fr).

Site de l'InCa (www.e-cancer.fr).

Résumé

Épidémiologie

- › Cancer le plus fréquent de l'homme de plus de 50 ans.
- › Troisième cause de décès par cancer chez l'homme de plus de 50 ans
- › Diagnostic individuel précoce :
 - après 50 ans en l'absence de facteurs de risque, 45 ans en cas de facteur de risque identifié (familial ou ethnique) ;
 - interrompue au-delà de 75 ans généralement ;
 - espérance de vie 10 ans.

Diagnostic

Interrogatoire/clinique :

- › asymptomatique en majorité ;
- › anomalies TR : nodule pierreux, blindage pelvien ;
- › symptômes de lésions secondaires : altération de l'état général, douleurs osseuses, signes neurologiques.

Biologie :

Imagerie : intérêt de l'IRM de prostate avant réalisation des biopsies

Anatomopathologique :

- › ponction-biopsie de prostate sous anesthésie locale, 12 biopsies ;
- › adénocarcinome le plus fréquent ;

➤ Grade ISUP de 1 à 5

Classifications

➤ TNM.

➤ D'Amico :

- **risque faible** : PSA jusqu'à 10 ng/ml **et** score de Gleason ≤ 6 **et** stade clinique T1c ou T2a ;
- **risque intermédiaire** : PSA compris entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason de 7 (3 + 4 ou 4 + 3) ou stade T2b ;
- **risque élevé** : PSA ≥ 20 ng/ml ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique T2c.

Bilan extension

	IRM prostatique et pelvienne	TDM TAP	Tomoscintigraphie osseuse	TEP PMSA/ TEP Choline
Patient à faible risque	R	-	-	-
Patient à risque intermédiaire	R	-	R (si Gleason 4 + 3/ISUP3-5)	-
Patient à haut risque	R	-	R	O
Patient M1	Optionnelle	R	R	O

R : recommandée ; O : Optionnelle

CCAFU 2020-2022 Rozet et al Progrès en urologie (2020) 30, S136-S251

Tableau 15.5. Place des explorations complémentaires après le diagnostic de cancer de la prostate (recommandations AFU 2020-2022)

Traitements

	Abstention surveillance	Surveillance active	Prostatectomie	Radiothérapie externe	Curiethérapie	US focalisés et cryothérapie	Hormonothérapie seule
Risque faible	R	R	R	R	R	E	-
Risque intermédiaire	R	O	R ± curage	R + hormonothérapie 6 mois	R si PSA < 15 et ISUP4 (ou Gleason 3 + 4)	E	-
Risque élevé	R	-	R + curage	R + hormonothérapie 18 mois	-	-	-

AS : abstention-surveillance ; R : recommandé ; E : en évaluation ; O : optionnel

Tableau 15.6. Synthèse des stratégies suivant le risque tumoral pour les options standard de prise en charge du cancer de la prostate non métastatique selon le CCAFU 2020-2022.

AS : abstention-surveillance ; R : recommandé.

Source : Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G et al. [CCAFU french national guidelines 2016–2018 on prostate cancer]. Prog Urol 2016 ; 27(Suppl 1) : S95-S143.

Stratégie thérapeutique :

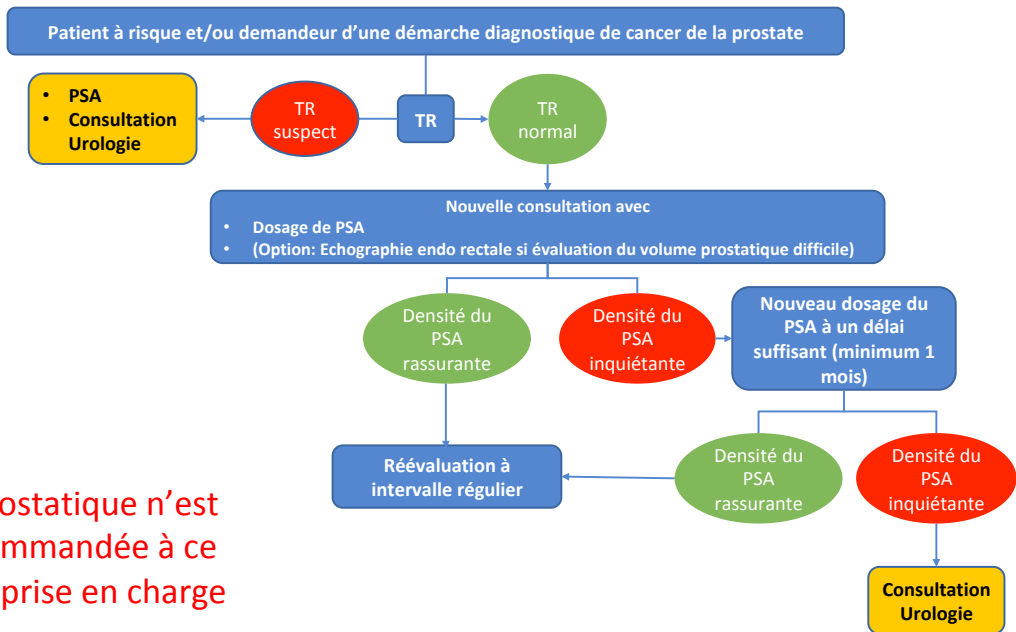
- cancer de la prostate localisé : surveillance active ou traitement curatif (par chirurgie ou radiothérapie) ;
- cancer de la prostate localement avancé : traitement curatif par chirurgie chez le sujet jeune ou hormono-radiothérapie ;
- cancer de la prostate d'emblée métastatique : castration. Discuter chimiothérapie ou hormonothérapie de seconde génération en RCP ;
- cancer de la prostate en phase de résistance à la castration : maintenir la castration et proposer chimiothérapie ou hormonothérapie de seconde génération. Penser à prévenir les lésions secondaires osseuses..

Récidives :

- toujours réaliser une imagerie pour rechercher des métastases ; discuter l'intérêt d'une IRM pelvienne.
- après prostatectomie :
 - définition : PSA 0,2 ng/ml,
 - traitement : discuter une radiothérapie de la loge et/ou des aires ganglionnaires ;
- après radiothérapie :
 - définition : augmentation de 2 ng/ml au-dessus du PSA nadir,
 - traitement : discuter US focalisés. Chirurgie après radiothérapie difficile ;

Ne pas oublier...

- Prise en charge en ALD à 100 %, soins de confort (traitement de la douleur, des troubles urinaires...).
- Balance bénéfique/risque particulièrement importante du fait de la lenteur d'évolution du cancer.
- **Une surveillance d'au moins 10 ans est préconisée.**



L'IRM prostatique n'est pas recommandée à ce stade de prise en charge