



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS EN ONCO-UROLOGIE 2013

Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate

CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer

L. Salomon^{a,*}, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier,
G. Fromont, C. Hennequin, P. Mongiat-Artus,
M. Peyromaure, G. Ploussard, R. Renard-Penna,
F. Rozet, D. Azria^c, P. Coloby^b, V. Molinié^b, V. Ravery^b,
X. Rebillard^b, P. Richaud, A. Villers^b,
M. Soulié et les membres du CCAFU

^aService d'urologie et de transplantation, CHU Henri-Mondor,
51 avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex

^bMembres experts du CCAFU

^cMembre de la SFRO

MOTS CLÉS

Cancer
de la prostate ;
Diagnostic ;
Traitement ;
Recommandations

Résumé

Introduction. - L'objectif de ce travail a été d'établir par le sous-comité prostate du CCAFU des recommandations pour le diagnostic, le bilan, les traitements et la prise en charge des tumeurs de la prostate.

Méthodes. - Le sous-comité a remis à jour les recommandations de 2010 en s'appuyant sur une revue exhaustive de la littérature effectuée sur PubMed, en évaluant les références et leur niveau de preuve.

Résultats. - Les recommandations précisent la prise en charge anatomopathologiques du matériel tissulaire, en particulier la définition du score de Gleason redéfinie par l'ISUP en 2005. L'IRM prostatique et pelvienne devient l'examen de référence du cancer de la prostate. La place de la détection précoce individualisée du cancer de la prostate est précisée par rapport à l'utilisation du taux de PSA. La surveillance active fait partie des options thérapeutiques de certaines tumeurs à bas risque, la chirurgie reste une modalité thérapeutique majeure du cancer de la prostate localisé, les différentes modalités thérapeutiques de l'hormono-radiothérapie précisées en fonction du groupe à risque. L'hormonothérapie nécessite un encadrement précis pour limiter ses effets secondaires et n'a plus d'indication dans le cancer de la prostate non métastatique ; l'hormonothérapie intermittente voit ses indications précisées et devrait être limitée aux patients non métastatiques. L'apparition de nouvelles hormonothérapies en pré- et postchimiothérapie et la place des traitements ciblant l'os ouvrent de nouveaux schémas thérapeutiques.

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : laurent.salomon@hmn.aphp.fr (L. Salomon).

Conclusion. - En 3 ans, la prise en charge du cancer de la prostate a bénéficié des résultats de nombreuses études et de l'apparition de nouvelles thérapeutiques, permettant de mieux préciser les indications en fonction de chaque situation clinique. Le futur établira les associations thérapeutiques en particulier pour les tumeurs à haut risque, l'impact et la date d'introduction des traitements adjuvants et les séquences thérapeutiques des nouveaux traitements médicamenteux.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Prostate cancer;
Diagnosis;
Treatment;
Guidelines

Abstract

Introduction. - The sub Committee prostate of the CCAFU established guidelines for diagnostic, treatment, evaluation and standart of care of prostate cancer.

Methods. - Guidelines 2010 were updated based on systematic literature search performed by the sub-Committee in Medline and PubMed databases to evaluate references, levels of evidence and grade of recommandation.

Results. - Pathological examination of the tissue specimens was defined specifically for Gleason score according to ISP 2005 recommandations. Prostate and pelvis RMN became the reference in terms of radiological exam. Individual and early diagnosis of prostate cancer was defined and role of PSA was precised. Active surveillance became one of the standart of care of low-risk tumors, radical prostatectomy remained one of the options for all risk group tumors, length of hormonotherapy in association with radiotherapy was precised according to the risk group. Side effects of hormonotherapy treatment needed specific supervision ; hormonotherapy had no indication in case of non metastatic tumors and intermittent hormonotherapy in metastatic tumors. New hormonal drugs in pre and post chemotherapy and bone target drugs opened new therapeutics pathways.

Conclusion. - From 2010 to 2013, standarts of care of prostate cancer were modified because of results of prospective studies and new therapeutics. They allowed precise treatments for each specific clinical situation. In the future, multidisciplinary treatments for high risk tumors, time of adjuvant treatment and sequecencies of new hormonal treatment had to be defined.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Classification TNM du cancer de la prostate

Classification TNM 2010 [1]

T Tumeur primitive

- TX : tumeur primitive non évaluée
- T0 : tumeur primitive non retrouvée
- T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie
 - T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
 - T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
 - T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA
- T2 : tumeur limitée à la prostate
 - T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
 - T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
 - T2c : tumeur atteignant les 2 lobes
- T3 : extension au-delà de la capsule
 - T3a : extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale
 - T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
- T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

N Ganglions régionaux

- NX : ganglions régionaux non évalués
- N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : atteinte ganglionnaire régionale
- N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)

Métastases à distance

- MX : métastases à distance non évaluées
- M0 : absence de métastase à distance
- M1 : métastases à distance
- M1a : atteinte des ganglions non régionaux
- M1b : atteinte osseuse
- M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Classification pathologique (pTNM)*

- pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
- pT2 : tumeur limitée à la prostate
 - pT2a : tumeur limitée à un demi-lobe ou moins
 - pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe, mais pas des 2 lobes

* pas de classification pT pour le stade T1

- pT2c : tumeur bilatérale
- pT3 : extension extraprostatique
 - pT3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical**
 - pT3b : envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatérale
- pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

R Reliquat tumoral postopératoire

- Rx : présence de résidu tumoral non évaluée
- R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique

- R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu)
- R2 : reliquat tumoral macroscopique [1].

Classification de D'Amico

- Faible risque : PSA \leq 10 ng/ml et score de Gleason \leq 6 et stade clinique T1c ou T2a.
 - Risque intermédiaire : PSA entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason 7 ou stade clinique T2b.
 - Risque élevé : PSA $>$ 20 ng/ml ou score de Gleason $>$ 7 (8, 9 ou 10) ou stade clinique T2c.
- Une distinction existerait au sein du groupe à risque intermédiaire entre les tumeurs de score de Gleason 3+4 et les tumeurs de score de Gleason 4+3 qui appartiendraient plutôt au groupe à haut risque [2,3].

Anatomopathologie du cancer de la prostate

Biopsies prostatiques

Prise en charge des biopsies

Par l'urologue	Biopsies adressées soit en flacons remplis de fixateur, soit en cassettes. Flacons ou cassettes identifiés par site, au moins un flacon par sextant. Renseignements cliniques : PSA, données du TR, résultats de l'IRM, traitements antérieurs (radiothérapie, HIFU, traitement hormonal, inhibiteurs de la 5 α -réductase), notion de biopsies antérieures et résultats.
Par le pathologiste	Pas plus de 3 biopsies par cassette, au moins 3 niveaux de coupe, coloration par l'HES (Hematoxyline Eosine Safran). En cas de doute sur un foyer tumoral, étude immunohistochimique en utilisant un anticorps dirigé contre les cellules basales (p63 ou CK 5/6 ou CK 903) et un anticorps dirigé contre les cellules tumorales (P504s), si possible en cocktail.

Résultats anatomopathologique des biopsies : données indispensables dans le compte rendu

Pour chaque biopsie en précisant le site

En cas de cancer	Longueur de la biopsie, longueur de cancer ¹ Type histologique (acinaire, ductal, autre) Score de Gleason, en précisant le grade prédominant ² Préciser si : - Extension extra-capsulaire - Infiltration périnerveuse - Invasion vasculaire
En cas d'absence de cancer	Longueur de la biopsie (en mm) Préciser si : - PIN de haut grade ³ - Foyer atypique type ASAP ³ - Prostatite marquée ou granulomateuse

1 : Il semble préférable de calculer la longueur du foyer tumoral en mesurant la distance entre tous les foyers tumoraux (en incluant dans la mesure celle du tissu sain intermédiaire) [1].

2 : Les grades et le score de Gleason doivent être établis selon les recommandations de l'ISUP (*International Society of Urological Pathology*) 2005. Depuis 2005, la définition du grade 4 (initialement limité aux aspects de fusion glandulaire) s'est étendue aux glandes pauvrement formées à lumière mal visible, ainsi qu'aux lésions cribriformes ou gloméruloïdes. Sur les biopsies, le score de Gleason s'établit en additionnant le grade le plus représenté et le grade le plus péjoratif ; par convention, il n'y a pas de grade 1 ou 2 rapporté sur les biopsies (score de Gleason 6 minimum) ; en cas de grade 2 ou 3 très minoritaire (< 5 %), il est usuel de ne pas en tenir compte dans le score [2].

3 : En cas de foyer suspect, une analyse immunohistochimique et une double lecture (par 2 pathologistes du même centre ou de centres différents) sont recommandées.

** l'atteinte de l'apex et de la capsule (sans dépassement) est classée pT2

Prostatectomie totale

Prise en charge des pièces de prostatectomie totale

Par l'urologue	Pièce opératoire adressée soit fixée dans un container contenant du formol à 4 % (10 fois le volume de la pièce), soit immédiatement à l'état frais (pour examen extemporané ou tumorothèque).
	Renseignements cliniques : PSA, données du TR, résultats de l'IRM, traitements antérieurs (radiothérapie, HIFU, traitement hormonal, inhibiteurs de la 5 α -réductase), résultats des biopsies ou de la RTUP, présence d'artéfacts chirurgicaux (incisions capsulaires).
Par le pathologiste	<p>Peser la pièce (sans les vésicules séminales), mesurer dans les 3 dimensions, encreur la pièce, prélever après au moins 48 h de fixation.</p> <p>Préciser les modalités d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'inclusion totale (recommandée), utiliser le protocole de Stanford : isolement et coupes sagittales de l'apex, du col et de la base, le reste de la pièce étant prélevé en coupes transversales de 3 à 5 mm d'épaisseur (incluses en quadrants ou en grande cassette). - En cas d'inclusion partielle, utiliser un protocole bien détaillé avec prélèvement en totalité de la partie postérieure, de l'apex et de la base. - En cas de pT0 sur l'évaluation initiale : revoir les biopsies diagnostiques, prélever en totalité en cas d'inclusion partielle, étude immunohistochimique sur les foyers atypiques suspects, recouper les blocs d'inclusion, retourner les blocs, analyse ADN pour exclure une erreur d'identité entre les biopsies et la prostatectomie [3,4].

Résultats anatomopathologiques de la prostatectomie totale : données indispensables dans le compte rendu

<ul style="list-style-type: none"> - Poids, taille, modalités d'inclusion, siège du ou des foyers tumoraux. - Évaluation du volume tumoral (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure du grand axe de chaque foyer) [5]. - Score de Gleason (pour chaque foyer)¹, en précisant le % de chaque grade (et si besoin la notion de contingent tertiaire). - Stade pTNM (2010). - En cas d'extension extraprostatique [6] : <ul style="list-style-type: none"> • Préciser la (ou les) localisation(s) • Quantifier (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure radiale en mm) - Préciser si : <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration périnerveuse (optionnelle)² [6] • Invasion vasculaire [6] - Statut des limites d'exérèse³ [7] : si +, préciser : <ul style="list-style-type: none"> • La (ou les) localisation(s) • Quantifier (grand axe linéaire en mm).
<p>1 : Le score de Gleason sur les prostatectomies s'établit en additionnant les deux grades les plus représentés. En cas de haut grade (4 ou 5) minoritaire par rapport aux deux autres, le mentionner en tant que grade tertiaire, mais ne pas l'inclure dans le calcul du score ; en cas de grade 2 ou 3 très minoritaire (< 5 %), on n'en tient pas compte dans le score [2].</p> <p>2 : Une infiltration d'un filet nerveux extraprostatique est un pT3.</p> <p>3 : Il n'y a aucun consensus sur le fait de rapporter les incisions en tissu glandulaire non tumoral, ou de préciser le score de Gleason sur la marge.</p>

Curage lymphonodal

Prise en charge du curage lymphonodal

Il est recommandé aux pathologistes d'inclure en totalité soit l'ensemble du produit de curage (ganglions et tissu adipeux), soit la totalité des ganglions identifiables macroscopiquement [8].

Résultats anatomopathologiques du curage lymphonodal : données indispensables dans le compte rendu

Préciser le nombre de ganglions prélevés, le nombre de ganglions métastatiques, le diamètre maximal de la métastase la plus volumineuse et la présence d'une effraction capsulaire avec infiltration de la graisse périganglionnaire.

Résection endoscopique de la prostate ou adénomectomie (en cas de cancer) : inclusion jusqu'à huit blocs

Score de Gleason, pourcentage de copeaux envahis
 Stade T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5 (si T1a, inclure en totalité les copeaux)
 Stade T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5.

Imagerie du cancer de la prostate

Échographie prostatique

L'échographie est peu sensible et peu précise pour la détection du cancer de la prostate. Elle est utilisée avant tout pour l'évaluation du volume prostatique. Elle reste l'examen de référence pour la réalisation des biopsies de la prostate qui peut être sensibilisée par l'injection de microbulles, par l'élastographie et par la fusion d'images avec l'IRM [1].

TDM

L'examen tomodensitométrique est recommandé pour les patients à risque intermédiaire ou élevé pour la détection d'une extension ganglionnaire. Les critères sémiologiques principaux sont la taille (8 mm pour les ganglions obturateurs, 10 mm en lombo-aortique) et la forme (arrondie plutôt qu'ovale). Le scanner est maintenant supplanté par l'IRM dont les performances sont identiques pour l'extension ganglionnaire, mais reste indiqué en cas de contre-indication à l'IRM (pacemaker) [2].

IRM prostatique

L'IRM prostatique fonctionnelle doit être multiparamétrique et associe les séquences morphologiques T2 (plan axial et sagittal) aux séquences fonctionnelles de perfusion et de diffusion (1,5 ou 3 Tesla).

Indication de l'IRM

Détection tumorale après une première série de biopsies négatives

En cas de suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate, la réalisation d'une IRM avant des nouvelles biopsies prostatiques permet d'orienter les prélèvements sur les zones considérées comme suspectes (amélioration de la détection des cancers de la prostate dans les zones mal échantillonnées par les biopsies systématisées, détection des lésions antérieures). Ces prélèvements peuvent être effectués par guidage visuel ou avec l'aide de fusion d'image [3,4].

Détection tumorale avant une première série de biopsies

La détection tumorale par IRM avant une première série de biopsies est en cours d'évaluation [3,5].

Planification thérapeutique

La cartographie tumorale obtenue peut aider à la planification du traitement avant chirurgie (mode de dissection, préservation ou non des bandelettes), avant radiothérapie (franchissement de la capsule, envahissement des vésicules séminales), avant thérapie focale (contourage des lésions, évaluation précoce et tardive du traitement) ou dans le cas d'une surveillance active (éliminer une lésion agressive, monitoring des patients).

Résultats de l'IRM : données indispensables dans le compte rendu radiologique

Outre l'identification des zones suspectes de cancer, le compte rendu doit citer et identifier le siège des lésions selon un schéma spécifique et donner le score ESUR (de suspicion tumorale) [6].

Chimio-prévention

La chimio-prévention du cancer de la prostate par le sélénium, la vitamine E, l'aspirine, n'est pas recommandée, l'incidence du cancer de la prostate est même plus élevée en cas de prise de vitamine E [1-5]. L'absence de données suffisantes sur la mortalité spécifique et les effets secondaires du finastéride ou du dutastéride ne permettent pas de recommander cette chimio-prévention médicamenteuse [6-9] (Recommandation de grade A).

Diagnostic du cancer de la prostate

Toucher rectal (TR)

Le TR reste recommandé en association avec le dosage du PSA total pour le diagnostic du cancer de la prostate. Un TR suspect (induration) est une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA, sauf chez les patients dont l'espérance de vie est limitée.

PSA et ses différentes formes

PSA total, PSA libre et PSA complexé

La valeur seuil du PSA total sérique qui fait suspecter un cancer est classiquement de 4 ng/ml. Avec cette valeur seuil, la sensibilité du PSA total pour détecter un cancer est d'environ 70 %, et sa spécificité de 90 % [1]. La valeur prédictive positive du PSA total est de 25 à 35 % pour une valeur comprise entre 4 et 10 ng/ml et de 50 à 80 % pour un taux supérieur à 10 ng/ml [1]. Lorsque le PSA total est compris entre 4 et 10 ng/ml, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés.

Le dosage sérique du PSA libre peut être utilisé en deuxième intention chez les hommes qui ont déjà eu une première série de biopsies négatives. La fraction libre du PSA est plus basse en présence de cancer que lors d'une hyperplasie bénigne. La valeur seuil du rapport PSA L/T qui fait suspecter un cancer est le plus souvent de 15 % [1].

Le PSA complexé correspond au PSA non libre. À sensibilité égale, il serait légèrement plus spécifique que le

PSA total dans la détection du cancer de la prostate. Il est rarement utilisé en pratique courante car son bénéfice est limité.

PSA et index PHI

Des isoformes moléculaires du PSA libre ont été identifiées, comme le pro-PSA, le PSA intact, la kallikréine humaine de type 2 (hK2) et le BPSA. Le dosage de ces différentes formes de PSA pourrait avoir un intérêt discriminant en association avec le PSA total et libre [2]. Cependant, ces dosages sont coûteux, ne sont disponibles que dans certains centres et restent en cours d'évaluation.

L'index PHI (*Prostate Health Index*) intègre différents paramètres (taux de PSA total et libre) et la mesure du pro-PSA qui augmente en cas de cancer de la prostate [2]. Plus l'index PHI est élevé, plus le risque d'avoir un cancer de la prostate augmente. L'index PHI serait également corrélé à l'agressivité tumorale [3-8].

Densité du PSA

La densité du PSA rapporte le taux de PSA total soit au volume prostatique (PSAd), soit au volume de l'hyperplasie bénigne de la prostate (PSAdtz). La densité du PSA améliore la valeur diagnostique du PSA dans la tranche de 2,5 à 10 ng/ml.

Cinétique du PSA : vitesse et temps de doublement

Il existe 2 méthodes pour évaluer la cinétique du PSA : la vitesse du PSA (PSAV) et le temps de doublement du PSA (PSADT). La PSAV correspond à l'augmentation linéaire du PSA total dans le temps et s'exprime en ng/ml/an. Comme le PSA total augmente plus vite en cas de cancer que d'hyperplasie bénigne de la prostate, la PSAV est utilisée comme critère pour la détection d'un cancer. Une valeur seuil de PSAV > 0,75 ng/ml/an est souvent proposée, mais sans véritable consensus concernant le nombre de dosages et le délai à respecter entre ces dosages.

Le PSADT correspond à l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois. Le PSADT est un facteur pronostique important, souvent utilisé chez les patients en cours de surveillance ou présentant une récurrence biologique après traitement curatif. Plus le PSADT est court, plus la maladie est considérée comme agressive et à risque de progression. Le calcul du PSADT se fait à partir de nomogrammes, le plus utilisé étant celui du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [9].

Score PCA3

PCA3 est un gène non codant exprimé exclusivement par le cancer de la prostate. L'ARNm du PCA3 est dosé dans les urines après massage prostatique. Un score est établi en faisant le rapport de l'ARNm du PCA3 et du PSA urinaire. Un score supérieur à 35 serait prédictif du cancer de la prostate sur les biopsies. Des résultats prometteurs ont été rapportés pour la détection du cancer avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA [10]. Ce marqueur pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une

première série de biopsies négatives : le score PCA3 serait supérieur aux autres marqueurs (PSAT, PSAL/T et PSAV) pour réduire le risque d'une seconde série inutile [11]. Ce bénéfice disparaissait à partir de deux séries de biopsies négatives. Le dosage du PCA3 n'est pas recommandé en pratique courante, car il est coûteux, peu diffusé et son bénéfice clinique reste à définir.

Biopsies de la prostate

Indications

Les biopsies prostatiques sont indiquées chez les hommes en l'absence de polypathologies qui ont une suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate réduisant la probabilité de survie. Chez les hommes dont l'espérance de vie est réduite, l'intérêt de réaliser des biopsies prostatiques doit être discuté au cas par cas, en fonction du rapport bénéfice/risque que l'on attendrait du traitement si un cancer était détecté.

Modalités techniques

L'information du patient doit être préalable à la réalisation des biopsies. La recherche de facteurs de risque de complications (allergique, hémorragique, infectieux) repose sur l'interrogatoire. Un ECBU est réalisé en cas d'antécédent ou de suspicion d'infection urinaire. Une antibioprophylaxie est recommandée par prise unique de fluoroquinolone de 2^e génération (deux comprimés à 200 mg) par voie orale (**Niveau de preuve 2**). La voie transrectale et le guidage échographique sont recommandés. Une anesthésie locale par bloc péri-prostatique est recommandée (**Niveau de preuve 1**). Le taux des complications infectieuses sévères et de rétention aiguë d'urines rapportées après biopsies prostatiques est inférieur à 5%. La prise en charge des complications infectieuses repose sur une bi-antibiothérapie adaptée, qui doit nécessiter une hospitalisation en cas de signes de gravité.

Le nombre et le site des prélèvements dépendent des données du toucher rectal, du volume prostatique et du caractère initial ou répété des biopsies.

Schéma de la première série de biopsies

En l'absence d'anomalie clinique (stade T1c) ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma à 12 prélèvements est recommandé. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médio-lobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie, des biopsies dirigées complémentaires peuvent être réalisées. Lorsque le toucher rectal et le PSA sont suspects d'un cancer localement avancé, étendu à l'ensemble de la glande (stade clinique \geq T3b) et de maladie très évolutive, le nombre de biopsies peut être réduit et un seul prélèvement dans chaque lobe est suffisant (**Accord professionnel = Niveau de preuve 4**).

Schéma d'une deuxième série de biopsies

En cas d'atypie (ASAP : *atypical small acinar proliferation*) ou de doute diagnostique sur une première série de biopsies, une deuxième série est recommandée dans les 3 à 6 mois [1] (**Niveau de preuve 2**). Dans cette situation, le taux de

détection du cancer par la deuxième série de biopsies est d'environ 40 %.

En cas de lésions isolées de PIN (*prostatic intra epithelial neoplasia*) de haut grade, une deuxième série de biopsies n'est pas recommandée (Niveau de preuve 2), sauf si la première série n'a pas été réalisée selon un schéma à 12 biopsies, s'il existe une augmentation persistante du PSA ou si une anomalie apparaît au toucher rectal [1]. Le délai entre les séries de biopsies et le schéma de la deuxième série ne sont pas définis. En l'absence d'évaluation par IRM à la recherche d'un cancer antérieur, la deuxième série doit inclure 4 à 6 biopsies additionnelles, au niveau de l'apex antérieur et de la zone de transition [1] en plus du schéma standard des 12 biopsies (Niveau de preuve 3).

Biopsies dirigées par l'imagerie

En cas d'anomalie échographique, des biopsies dirigées additionnelles sont recommandées, sauf si la zone suspecte a déjà été prélevée par une des biopsies systématisées (Niveau de preuve 2). La réalisation d'une IRM de la prostate pour orienter la réalisation des biopsies est en cours d'étude. Certaines données préliminaires suggèrent que l'IRM pourrait augmenter la détection du cancer, tout en réduisant le nombre de prélèvements nécessaires [12,13].

Détection précoce du cancer de la prostate

Le dépistage du cancer de la prostate a fait l'objet d'une nouvelle discussion en 2012, à la suite des résultats réactualisés et contradictoires des 2 grandes études randomisées PLCO et ERSPC [14,15] et à la recommandation de l'*U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) qui préconisait de ne plus recourir au dosage du PSA, en raison du risque de surdiagnostic et surtout de surtraitement [16]. En France, l'HAS a confirmé en 2010 qu'il n'y avait pas de justification à la mise en place d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA qui reste actuellement non recommandé. En 2012, l'HAS a souligné l'absence d'intérêt démontré de la mise en œuvre d'un dépistage systématique organisé par dosage du PSA dans une population d'hommes considérés à haut risque, comme elle l'avait déjà signifiée pour la population générale [17]. Mais l'HAS insiste sur l'importance de l'information à apporter aux hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate et rappelle l'existence d'un guide d'information publié par l'ANAES en 2004, dont la mise à jour fait actuellement l'objet d'un travail sous la coordination de l'INCa.

L'AFU recommande une détection précoce individualisée du cancer de la prostate avec une information éclairée sur les modalités, les enjeux et les risques éventuels liés aux différentes stratégies de prise en charge avec pour objectif essentiel de ne pas méconnaître un cancer agressif. Cette position permet de limiter la détection du cancer de la prostate et la pratique des biopsies prostatiques aux hommes à risque de développer une maladie agressive au cours de leur vie [18]. La détection est fondée sur le toucher rectal et le dosage du PSA total chez les hommes sans polypathologie à partir de 50 ans. Selon l'ERSPC, un bénéfice en termes de survie spécifique de 21 % est démontré à 11 ans chez les hommes de 55 à 69 ans avec une diminution de 41 % du risque

Tableau 1. Valeur du PSA et risque de survenue du cancer de la prostate [1].

Âge	Valeur du PSA total (ng/ml)	Risque de survenue du cancer de la prostate
< 50 ans	PSA ≤ 0,5	< 7,5 %
	0,5 < PSA < 1	x 2,5
	2 < PSA < 3	x 19
50 ans	PSA < 1,5	Pas d'augmentation x 5
	PSA > 1,5	
60 ans	PSA < 1	< 2 % (et diminution du risque de décès par cancer de la prostate)

de métastases dans le groupe dépisté au prix d'un risque de surtraitement (Niveau de preuve 1b) [15,19].

Le contrôle de la valeur du PSA autour de 50 ans reste un élément prédictif du risque de survenue d'un cancer de la prostate au cours de la vie. Les modalités de suivi et l'intervalle entre les dosages sont en fonction de la valeur initiale du PSA et de la cinétique d'évolution (Tableau 1) [1].

Pour l'AFU, la détection précoce reste recommandée à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de cancer de la prostate : origine afro-antillaise ou antécédent familial de CaP (au moins 2 cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans). La détection n'est pas recommandée chez les hommes d'un âge avancé ou de polypathologies sévères [1,18].

L'Association européenne d'urologie (EAU) propose dans ses dernières recommandations [20] :

- de faire un premier dosage à 40-45 ans. Une valeur de PSA ≥ 1 ng/ml à 45 ans et une valeur de PSA ≥ 2 ng/ml à 60 ans sont associées à une augmentation significative du risque de mortalité spécifique et du risque de diagnostic de cancer de la prostate avancé ou métastatique même 25 ans après ce premier dosage. Il a été démontré que les hommes avec une valeur de PSA ≥ 2 ng/ml à 60 ans avaient 26 fois plus de risque de mourir d'un cancer de la prostate ;
- d'adapter la fréquence de ce dosage en fonction de cette valeur initiale, avec un intervalle de 2 à 4 ans pour les hommes avec un PSA ≥ 1 ng/ml à 45-59 ans et de 8 ans pour ceux avec un PSA < 1 ng/ml.

En utilisant cette approche, il serait possible de réduire les inconvénients du dépistage en ciblant une population plus restreinte d'hommes à haut risque d'avoir un cancer de la prostate. Si des intervalles de dosage plus courts sont préférables pour éviter de passer à côté d'un cancer agressif, des intervalles plus longs pourraient être préférables pour réduire le risque de surdiagnostic et les coûts du dépistage.

Facteurs pronostiques

Cliniques

Les données du TR, surtout pour les tumeurs localement avancées (cT3) (surtout si associées à l'obésité), sont associées à un risque évolutif majoré après traitement local (Niveau de preuve 3) [1].

Biologiques

La valeur du PSA initial et la cinétique du PSA (vélocité et temps de doublement) sont des facteurs indépendants de l'évolution de la maladie. Une hypotestostéronémie est également un facteur indépendant prédictif de récurrence (Niveau de preuve 3). Le dosage de la testostéronémie n'est pas recommandé en routine en dehors de situations thérapeutiques particulières (manipulations hormonales en phase métastatique) et pour vérifier la bonne adhésion au traitement hormonal. Le nadir du PSA < 0,5 ng/ml après radiothérapie ou curiethérapie indépendamment d'une hormonothérapie associée est un facteur de bon pronostic [2-8].

S'agissant des autres marqueurs biologiques, en particulier urinaires, plusieurs études ont rapporté des résultats encourageants sur le plan pronostique avec le gène PCA3 et le gène de fusion TMPRSS2-ERG. Cependant, aucun de ces marqueurs n'a fait la preuve de son intérêt en pratique courante [9].

Anatomopathologiques

La présence et le pourcentage de grade 4 ou 5 sont des facteurs prédictifs majeurs de la récurrence biologique (Niveau de preuve 3). L'utilisation du score de Gleason modifié depuis 2005 a considérablement amélioré sa valeur prédictive [10]. Le pourcentage de biopsies positives ainsi que la longueur de cancer ont également un intérêt pronostique [11]. Si la mise en évidence d'embols tumoraux intravasculaires est un signe péjoratif, il n'y a pas de consensus sur la valeur pronostique indépendante de l'invasion tumorale périnerveuse [12].

L'analyse de la pièce de prostatectomie totale et des ganglions fournit des éléments pronostiques pour la gestion du risque de récurrence et la proposition d'éventuels traitements complémentaires : score de Gleason « chirurgical », stade pTNM et statut des limites d'exérèse. À noter qu'en cas de limite d'exérèse positive, le risque de récurrence est fonction de sa taille linéaire (longueur) [13].

IRM

- **Détection des grades élevés** : les séquences de diffusion permettent de donner des informations sur l'agressivité tumorale aussi bien dans la zone périphérique que dans la zone antérieure. Il existe une corrélation inversement proportionnelle entre le score ADC (coefficient apparent de diffusion) et le score de Gleason : plus l'ADC est bas, plus la lésion est agressive et le score de Gleason élevé [14].
- **Extension locale** : en cas de tumeur à risque intermédiaire ou élevé, le siège exact de la lésion, ses contacts avec les limites de la prostate, l'existence d'une extension aux vésicules séminales ou d'une effraction capsulaire sont des éléments majeurs pour décider du type de traitement initial (chirurgie, radiothérapie) et adapter ce traitement (type de dissection chirurgicale afin d'éviter des marges positives, type de radio-hormonothérapie).
- **Évaluation de l'extension à la graisse** : l'objectif de l'imagerie est de rechercher un franchissement étendu, les extensions focales étant du domaine de l'anatomopathologie.

- **L'utilisation conjointe des séquences morphologiques et fonctionnelles** montre une fiabilité nettement supérieure de l'IRM actuellement dans cette indication (sensibilité de 89 %, spécificité de 92 %) et une meilleure reproductibilité interobservateur par rapport à tous les autres examens [15].
- **Extension ganglionnaire** : l'acquisition se fait dans le même temps que l'IRM prostatique avec une étude des chaînes iliaques jusqu'à la bifurcation. L'IRM supplante le scanner dans cette indication [16].

Modalités thérapeutiques

Surveillance du cancer de la prostate

Surveillance simple du cancer de la prostate ou abstention-surveillance

Il s'agit d'instaurer un traitement à visée palliative chez les patients surveillés et devenant symptomatiques et multimetastatiques. Elle concerne les hommes avec un cancer initialement localisé mais ayant une espérance de vie limitée en raison des polyopathologies associées. Le risque de décès spécifique est lié au grade de la tumeur [1].

Surveillance active - traitement différé

Le principe consiste à sélectionner les patients avec un cancer de la prostate cliniquement localisé à (très) faible risque de progression chez des patients demandeurs sans polyopathie associée.

Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace l'éventuel moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie [2]. La validité de cette approche a été confirmée par plusieurs séries prospectives, certaines ayant maintenant un long suivi (Niveau de preuve 2). Les critères de sélection varient d'une étude à l'autre (Tableau 2).

L'essai PIVOT (367 patients surveillés vs 364 prostatectomies totales [PT], suivi médian : 10 ans) n'a pas mis en évidence de différence de survie spécifique ou globale entre surveillance simple et PT (50 % des patients étaient classés « faible risque »). La PT était associée à un bénéfice en survie globale uniquement pour la population dont le PSA était > 10 ng/ml ($p = 0,04$) et à une tendance à l'amélioration de la survie pour les groupes à risque intermédiaire et à haut risque ($p = 0,07$) [3]. L'essai suédois SPCG-4 (348 patients surveillés vs 347 PT, suivi médian : 12,8 ans), a montré un bénéfice en survie sans métastase et en survie globale chez les patients de moins de 65 ans traités par PT [4]. Cependant, il s'agissait d'une population essentiellement composée de tumeurs à risque intermédiaire ou élevé, non relevables d'une surveillance active avec les critères actuels.

L'IRM est en cours d'évaluation pour affiner les critères d'inclusion tout comme le PCA3 (PRIAS).

Les modalités de la surveillance active sont également variables d'une série à l'autre mais comportent un contrôle du PSA tous les 3 à 6 mois pour calculer le temps de doublement et un TR tous les 6 à 12 mois ; le contrôle histologique

Tableau 2. Critères d'inclusion dans un programme de surveillance active.

Étude	Stade	Taux de PSA	Score de Gleason	Nb de BP positives	% Cancer par carotte	PSAd
Johns Hopkins [5]	T1c	-	≤ 6	≤ 2	≤ 50 %	≤ 0,15
Toronto [6]	-	≤ 10	≤ 6	-	-	-
UCSF [7]	T1-T2a	≤ 10	≤ 6	≤ 33 %	≤ 50 %	-
Miami [8]	T1a-T2	≤ 10	≤ 6	≤ 2	≤ 20 %	-
Royal Marsden [9]	≤ T2a	≤ 15	≤ 6 7 (3+4)*	≤ 50 %	-	-
Étude multicentrique américaine [10]	≤ T2a	≤ 10	≤ 6	≤ 3	≤ 50 %	-
PRIAS [11]	T1c-T2	≤ 10	≤ 6	≤ 2**	-	< 0,2
SURACAP [12]	< T2b	< 10	≤ 6	≤ 2	≤ 3 mm	-

* Score de Gleason 7 (3+4) autorisé chez les patients de plus de 65 ans ;

** Le nombre de biopsies réalisées dépend du volume prostatique : < 40 cm³ : 8 biopsies ; 40-60 cm³ : 10 biopsies ; > 60 cm³ : 12 biopsies si < 40 cm³, TD PSA : temps de doublement du PSA.

Tableau 3. Critères d'arrêt de la surveillance active.

Étude	Critères de traitement
Johns Hopkins [5]	Score de Gleason ≥ 7, ≥ 3 biopsies positives, > 50 % de cancer sur une carotte biopsique
Toronto [6]	PSA DT < 3 ans, score de Gleason ≥ 7
UCSF [7]	Cinétique du PSA, score de Gleason ≥ 7, augmentation des paramètres biopsiques
Miami [8]	Augmentation du volume tumoral (mesuré à partir des biopsies), présence de grade 4, ≥ 3 biopsies positives
Royal Marsden [9]	Progression du PSA > 1 ng/ml/an, score de Gleason ≥ 7, > 50 % de biopsies positives
PRIAS [11]	TD PSA < 3 ans, score de Gleason ≥ 7, ≥ 3 biopsies positives
SURACAP [12]	> T2a, PSA > 10, TD PSA < 3 ans, score de Gleason ≥ 7, ≥ 3 biopsies positives, > 3 mm de cancer sur une carotte

par nouvelles biopsies entre 3 et 18 mois après la biopsie initiale est fondamental pour réduire la probabilité de sous-évaluation initiale. La nécessité de renouveler les biopsies de contrôle est discutée, surtout en cas d'IRM estimée normale. L'aggravation d'un des critères de surveillance doit faire envisager un traitement actif (Tableau 3).

Prostatectomie totale

La prostatectomie totale est un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé chez les patients dont l'espérance de vie, estimée par l'âge et les polyopathologies associées, est supérieure ou égale à 10 ans. Après 70 ans,

la morbidité compétitive augmente et rend le bénéfice de la chirurgie plus discutable par rapport aux autres alternatives thérapeutiques. Classiquement réservée aux tumeurs intra-capsulaires, la prostatectomie totale peut également s'envisager pour des tumeurs avec une extension extra-capsulaire limitée (T3a clinique, biopsique ou IRM), en particulier chez des patients jeunes, combinée à d'autres modalités thérapeutiques.

Différentes voies d'abord sont possibles : voie ouverte rétropubienne ou périnéale, laparoscopique transpéritonéale ou extrapéritonéale, robot-assistée ou non. Aucune de ces voies d'abord n'a montré de supériorité par rapport aux autres, que ce soit sur le plan carcinologique ou fonctionnel [13] (Niveau de preuve 2).

Préservation nerveuse

La préservation des bandelettes vasculo-nerveuses peut être uni- ou bilatérale. Elle n'est pas recommandée en cas de suspicion d'atteinte extra-capsulaire. Même si la dissection intra-fasciale semble mieux préserver la fonction érectile que les dissections inter- ou extra-fasciale, elle reste controversée en raison de son impact potentiel sur le taux des marges chirurgicales positives (Niveau de preuve 2) [14]. La préservation vasculo-nerveuse est un facteur indépendant de récupération des érections (Niveau de preuve 2) [15]. Les taux d'érections sont meilleurs après préservation bilatérale qu'après préservation unilatérale (60 vs 40 %) (Niveau de preuve 2) [16]. L'impact de la préservation vasculo-nerveuse sur le risque de marges chirurgicales positives reste controversé [17].

Curage lymphonodal

Le curage lymphonodal du cancer de la prostate associe l'exérèse des ganglions ilio-obturbateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque.

Un tel curage lymphonodal améliore le statut ganglionnaire des patients pour les patients à risque intermédiaire et élevé, mais n'augmente pas le taux de positivité ganglionnaire pour les tumeurs à faible risque [17]. Il augmente le taux de complications, jusqu'à 50 % selon les séries. L'examen extemporané n'est plus recommandé.

L'impact du curage lymphonodal sur les résultats carcinologiques reste discuté [17].

En cas de risque intermédiaire ou élevé, un curage lymphonodal est recommandé, si le choix d'une prostatectomie totale a été retenu.
En cas de faible risque, le curage lymphonodal est optionnel (Recommandation de grade B).

Traitement hormonal néoadjuvant

Aucun bénéfice en survie spécifique ou globale n'a été observé en faveur d'une hormonothérapie néoadjuvante à la prostatectomie totale [18-27].

Il n'y a pas de bénéfice à effectuer un traitement hormonal néoadjuvant à la prostatectomie totale quel que soit le groupe pronostique (Recommandation de grade B).

Traitement adjuvant

Radiothérapie

Les études prospectives randomisées du SWOG 8794 [28], de l'EORTC 22911 [29] et de l'ARO 96-02-AP 09/95 [30] ont évalué l'intérêt de la radiothérapie adjuvante à la prostatectomie totale et ont conclu à l'efficacité de cette radiothérapie pour les tumeurs pT3 ou pTxR1 sur la survie sans progression biologique avec un gain d'environ 20 %. Seul le SWOG 8794 a montré pour les tumeurs pT3N0M0 une amélioration à 15 ans de la survie sans métastase (46 vs 38 %) et de la survie globale (47 vs 37 %) [31].

La radiothérapie adjuvante est bien tolérée et s'accompagne d'une toxicité urinaire de grade 3-4 dans moins de 3,5 % des cas (Niveau de preuve 1), d'autant plus que le retour à la continence est acquis (Accord d'expert).

La place de la radiothérapie adjuvante immédiate par rapport à la radiothérapie différée à la récurrence biologique

reste à préciser. Le protocole GETUG-AFU 17, en cours, permettra d'apporter des informations pour les tumeurs pT3R1.

En cas de patient pN1, la radiothérapie adjuvante reste discutée [32].

Une atteinte extra-capsulaire (pT3), surtout si elle s'accompagne de marges positives, est associée à un risque de récurrence plus élevé : une radiothérapie adjuvante à la prostatectomie totale peut être proposée (Recommandation de grade A).

Traitement hormonal

Une seule étude historique a mis en évidence une amélioration statistiquement significative des survies globale et spécifique par hormonothérapie adjuvante chez les patients ayant un envahissement ganglionnaire (Niveau de preuve 2) [33,34]. Une analyse rétrospective récente (portant sur la base SEER) n'a pas confirmé le bénéfice en survie globale d'une hormonothérapie adjuvante [35].

Le bénéfice d'une hormonothérapie adjuvante par agoniste de la LHRH après prostatectomie totale pour cancer de la prostate à haut risque est en cours d'évaluation par l'essai AFU-GETUG 20.

Une hormonothérapie adjuvante (par agoniste ou antagoniste de la LHRH), immédiate ou différée doit être discutée pour les patients pN1 (Recommandation de grade B) et n'est pas indiquée après prostatectomie totale dans les autres situations en dehors d'un essai thérapeutique.

Radiothérapie

Technique

La radiothérapie doit utiliser une technique conformationnelle tridimensionnelle, si possible en modulation d'intensité (RCMI). L'augmentation de dose au-delà de 80 Gy ou la radiothérapie hypofractionnée ne sont possibles qu'avec une RCMI. La radiothérapie guidée par l'image est conseillée en cas d'augmentation de dose au-dessus de 76-78 Gy.

La RCMI permet de réduire la toxicité tardive par rapport à la radiothérapie conventionnelle à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter significativement la toxicité (Niveau de preuve 2) [36]. Les modalités de la radiothérapie sont fixées par le guide des procédures, le référentiel de délimitation Siriade (2010) et le référentiel des doses aux organes critiques (2010), documents régulièrement actualisés par la SFRO. L'assurance qualité joue un rôle majeur et doit impliquer l'investissement de tous les professionnels.

Dose

L'augmentation de dose (74-80 Gy) réalisée par photons, protons ou curiethérapie a été comparée à une dose conventionnelle (65-70 Gy) délivrée selon un fractionnement conventionnel (1,8-2 Gy/fraction) [37] dans le cadre d'une irradiation exclusive ou associée à une hormonothérapie courte. Une amélioration significative du contrôle biochimique et de la survie sans récurrence clinique est rapportée ainsi que pour la survie spécifique, mais sans amélioration de la survie globale (Niveau de preuve 2) [38].

Volume

Le volume initial comprend la prostate dans son ensemble. L'irradiation des aires ganglionnaires a montré des résultats discordants avec un bénéfice non démontré (Niveau de preuve 2) [39,40]. Les essais randomisés démontrant l'intérêt de l'irradiation dans les tumeurs à haut risque ou localement avancées ont tous inclus une irradiation ganglionnaire. La RCMI permet d'irradier de plus grands volumes pelviens avec absence de majoration de la toxicité majorée [41].

Contre-indications

Une irradiation pelvienne antérieure, une maladie inflammatoire rectale active constituent des contre-indications à la radiothérapie externe. L'existence de symptômes obstructifs urinaires sévères augmente le risque de rétention vésicale pendant la radiothérapie et de complications ultérieures.

Après résection trans-urétrale de la prostate, la radiothérapie doit être différée de 6 à 8 semaines pour réduire le risque de complication urinaire et notamment de sténose urétrale.

La présence de prothèse de hanche (en particulier bilatérale) ne constitue pas une contre-indication à la radiothérapie mais nécessite des techniques et une dosimétrie adaptées.

Traitement adjuvant ou de rattrapage

La dose minimale efficace est de 60-66 Gy (conférence de consensus ASTRO 1997). Le volume irradié inclut habituellement la loge de prostatectomie ; l'irradiation des relais ganglionnaires peut être discutée selon les caractéristiques tumorales initiales et l'étendue du curage lymphonodal réalisé.

Les complications les plus fréquentes sont urinaires et digestives, mais leur incidence reste limitée si la dose totale prescrite est de 66 Gy et si l'irradiation n'est débutée que lorsque la continence est stabilisée (après 3 mois). Cinq à 10 % de complications de grade 3 sont rapportées. L'extension du volume d'irradiation majeure probablement le risque d'effets secondaires tardifs, notamment digestifs. La RCMI améliore les résultats dosimétriques et cliniques digestifs et urinaires [42].

Traitement palliatif

La radiothérapie externe a une place de choix en situation palliative, en particulier en présence de métastases osseuses symptomatiques. Il n'a pas été retrouvé de différence en termes d'efficacité antalgique entre une radiothérapie monofractionnée (8 Gy en 1 fraction) et une radiothérapie multifractionnée (30 Gy en 10 fractions), mais significativement plus de retraitement dans le bras monofractionné. L'irradiation monofractionnée doit être privilégiée.

Traitement hormonal et radiothérapie

Hormonothérapie néoadjuvante et concomitante courte

Une hormonothérapie courte (6 mois) associée à une irradiation prostatique de 70 Gy améliore la survie des patients

du groupe intermédiaire par rapport à une radiothérapie exclusive à dose conventionnelle de 70 Gy (Niveau de preuve 2) [43].

Association radiothérapie et hormonothérapie longue

L'association d'une hormonothérapie à une radiothérapie est le traitement radiothérapique de référence des tumeurs localement avancées ou à haut risque en l'absence de poly-pathologies associées [44]. L'hormonothérapie adjuvante augmente la survie spécifique, la survie sans métastase et sans progression, ainsi que le contrôle local ; le gain pour la survie globale est de 10 à 15 % pour des traitements hormonaux supérieurs à 2 ans (Niveau de preuve 2) [45]. La durée de la suppression androgénique doit être mise en balance avec les effets secondaires en tenant compte des morbidités compétitives et de la probabilité de survie du patient.

L'hormono-radiothérapie améliore la survie sans progression clinique et biologique et la survie globale des cancers localement avancés par rapport à une hormonothérapie seule [46-48].

Curiethérapie

La curiethérapie interstitielle de prostate consiste en l'implantation permanente de grains le plus souvent d'iode 125. La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par iridium 192 ne peut pas encore faire l'objet de recommandations en France.

La curiethérapie est une option thérapeutique pour les tumeurs de la prostate à faible risque ou à certaines du groupe intermédiaire.

Les indications strictes correspondent au groupe à faible risque de D'Amico (Recommandation de grade B) (Tableau 4). Un seul facteur divergeant peut être accepté : soit un $10 < \text{PSA} < 15 \text{ ng/ml}$, soit la présence de grade 4 minoritaire en faible pourcentage et sous couvert d'une IRM prostatique ne montrant pas d'extension extra-prostatique. Une meilleure sélection conduit à tenir compte du nombre de biopsies positives, du pourcentage de biopsies positives ($< 50\%$ et pour certains $< 33\%$) et de l'imagerie par IRM qui permet de confirmer le stade et l'éligibilité (volume prostatique) [49-54].

Les contre-indications à la technique sont : un volume prostatique $> 50\text{-}60 \text{ ml}$, l'existence d'un lobe médian, un antécédent de résection endoscopique de prostate, des troubles mictionnels préexistants. La qualité de la dosimétrie (dose reçue par la prostate) apparaît comme un facteur pronostique important [54]. Pour les patients à risque intermédiaire (Gleason 7 ou $\text{PSA} > 10\text{-}15$ ou T2b-T2c), en association avec une radiothérapie externe, l'augmentation de dose peut être réalisée soit par implants permanents d'iode 125, soit par curiethérapie à haut débit de dose (Niveau de preuve 4) [55-57]. Le jeune âge ne doit pas être une contre-indication à la curiethérapie, les résultats chez les patients de moins de 60 ans étant équivalents à ceux des patients plus âgés mais les résultats à très long terme chez ces patients ne sont pas connus [53]. L'hormonothérapie néoadjuvante n'est pas recommandée [54].

Tableau 4. Résultats des principales séries de curiethérapie à bas débit de dose dans le cancer de la prostate à faible risque [53].

	<i>n</i>	Suivi (années)	SSRB : Phoenix (%)	SSRB : ASTRO (%)
Zelevsky et al.	1 444	8	74	82
Potters et al.	481	12	88	91
Cosset et al.	533	5	97	-
Henry et al.	575	10	76,7	86,4
Taira et al.	575	12	98,6	-
Jabbari et al.	134	5	92	94
Zelevsky et al.	416	7	95	-

HIFU (Ultrasons focalisés à haute intensité)

Modalités de traitement

Le phénomène de cavitation des ultrasons génère une nécrose tissulaire. Le traitement est appliqué par voie transrectale sous contrôle échographique, sous anesthésie générale ou rachianesthésie. La réalisation d'une RTUP diminue le risque de rétention urinaire postopératoire [58].

Traitement curatif

D'après la charte AFU, le traitement par HIFU peut être proposé à des patients âgés préférentiellement de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est au moins de 7 ans (ou à des patients plus jeunes lorsque existe une morbidité compétitive) présentant une tumeur T1-T2N0M0, un score de Gleason ≤ 7 (3+4), une valeur de PSA < 15 ng/ml, un volume prostatique < 50 ml, un volume tumoral limité (moins de quatre zones prostatiques atteintes sur 6) [17].

Ce traitement fait l'objet d'un essai intitulé « Évaluation des Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) dans le traitement à visée curative du cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire et dans le traitement des récurrences après radiothérapie dans le cadre du forfait innovation (ART.L-165 de la loi HPST) ». Il s'agit d'une étude ouverte, prospective, comparative, multicentrique, non randomisée, dont le promoteur est l'AFU.

L'objectif principal concernant les patients traités en première intention est de comparer la survie sans récurrence (c'est-à-dire le taux de traitement de rattrapage par radiothérapie et/ou hormonothérapie) des patients traités par HIFU et par prostatectomie totale.

La mise en œuvre d'un traitement de rattrapage (radiothérapie et/ou hormonothérapie) est décidée en RCP selon plusieurs critères non exclusifs :

- la positivité des marges (concernant les patients avec prostatectomie totale) ;
- le PSA à 3 mois ;
- la récurrence biologique (élévation du PSA $> 0,2$ ng/ml après PT, $>$ Nadir + 2 après HIFU) ;
- la positivité des biopsies de contrôle ;
- l'apparition de métastases.

Les résultats des études précédentes, fondées sur la valeur du PSA ou les résultats des biopsies post-traitement ont montré une survie sans récurrence biologique estimée entre 66 et 77 % à 5 ans, un pourcentage de biopsies négatives post-traitement variant de 65 à 94 % [59]. En cas de tumeur à risque faible, intermédiaire et élevé, la survie sans récurrence biologique à 7 ans est respectivement de 75, 63 et 62 % [60] (Niveau de preuve 4). Les résultats fonctionnels montrent 5 % d'incontinence sévère, 17 % d'obstruction urétrale ou prostatique, 0-3 % de fistule rectale [59,61].

Cryothérapie

La cryothérapie est une technique alternative aux traitements de référence du cancer localisé de la prostate, en cours d'évaluation. Elle s'effectue sous anesthésie générale, sous contrôle échographique.

Elle s'applique aux tumeurs à risque faible et intermédiaire pour une glande de volume < 40 ml. Les suivis sont variables avec des critères de survie sans progression fondés sur la valeur du PSA post-cryothérapie ou le résultat des biopsies post-traitement. La survie sans récurrence biologique (Phoenix) est respectivement pour les groupes à risque faible, intermédiaire et élevé, de 83, 79, 67 % à 5 ans et de 80 %, 74 et 45 % à 10 ans. Le taux de biopsies positives varie de 2 à 25 % (Niveau de preuve 4) [60]. Les complications de la cryothérapie sont la dysfonction érectile (50-90 %), l'incontinence (1-8 %), les obstructions du col vésical (5-15 %), les fistules recto-urétrales (0-3 %) et les douleurs périnéales (0-50 %) [62].

Hormonothérapie

Outils

Ce chapitre a été traité dans le texte des recommandations en onco-urologie 2010 [17].

Modalités

Blocage androgénique complet

Le blocage androgénique complet (BAC) associe l'inhibition de la sécrétion testiculaire de testostérone et l'inhibition

des effets biologiques des androgènes rémanents avec un anti-androgène. Le bénéfice en termes de survie du BAC est modeste (moins de 5 %) par rapport à un blocage androgénique en monothérapie et le BAC n'est plus recommandé. Ce bénéfice apparaît après 5 ans de traitement exclusivement avec un anti-androgène non stéroïdien chez les patients avec un cancer peu différencié [63].

Traitement continu (HTc) ou intermittent (HTi)

Une HTi ne peut s'envisager qu'après évaluation de la réponse du PSA (< 4 ng/ml) à une phase d'induction par blocage androgénique complet (Niveau de preuve 2b). La durée de cette phase d'induction, les seuils de réponse biologique et de reprise de l'HT sont variables selon les situations cliniques (Tableau 5). L'HTi est probablement non inférieure à l'HTc pour la survie globale, notamment pour les patients en récurrence biologique après radiothérapie, mais les résultats sont discordants pour les patients métastatiques (effectifs des études sous-dimensionnés, hétérogénéité des populations étudiées, les critères très variables de reprise de l'HT, indications d'HT parfois peu validées (T3-4N0, récurrence biologique isolée) (Niveau de preuve 1b).

L'HTi est supposée améliorer la qualité de vie. La FinnProstate Study VII comportait une étude spécifique de la qualité de vie, évaluée par des questionnaires validés calés sur les cycles thérapeutiques [66]. L'HTi était plus favorable que l'HTc pour la limitation des activités, les capacités physiques et la sexualité. En revanche, l'HTi n'améliorait aucun effet secondaire de la castration ; les troubles de l'érection (15,7 contre 7,9 %) et la survenue d'une dépression (2,2 contre 0 %) étaient même significativement plus fréquents dans le groupe traité par HTi. Crook et al. (HTi pour récurrence après radiothérapie), avec une évaluation à date fixe, ont trouvé un bénéfice à l'HTi pour les bouffées de chaleur, les signes urinaires et la libido (mais seuls 29 % des patients

retrouvaient des érections) [64]. De façon semblable, Mottet et al. (HTi pour cancer métastatique) ont trouvé, avec une évaluation à date fixe, une amélioration par HTi des bouffées de chaleur et des céphalées [67].

Aucune étude n'a corrélié la qualité de vie à la récupération de la testostéronémie et l'évaluation des critères de qualité de vie a été faite, en dehors d'une exception, à intervalles prédéterminés, sans coïncidence avec les cycles thérapeutiques.

Une HTi ne peut s'envisager qu'après évaluation de la réponse du PSA (< 4 ng/ml) à une phase d'induction par blocage androgénique complet de 6 mois (Recommandation de grade B).

L'HTi est probablement non inférieure à l'HTc sur la survie globale, au moins concernant les patients en récurrence biologique après radiothérapie, mais n'est pas recommandée pour les patients métastatiques (Recommandation de grade A).

L'HTi est plus favorable que l'HTc pour la survenue de bouffées de chaleur, des troubles de la libido, probablement sur le bien-être, ainsi que sur la qualité de vie globale des patients, mais il n'y a aucun argument en faveur d'une diminution des complications à moyen terme (osseuses et métaboliques) de la castration par l'HTi (Recommandation de grade A).

Effets secondaires et complications

Les effets secondaires de l'hormonothérapie (bouffées de chaleur, troubles de l'érection et de la libido, altérations cognitives et troubles de l'humeur, anémie) doivent être recherchés, prévenus et traités [17]. L'ensemble des modifications anthropométriques et métaboliques consécutives à l'hormonothérapie sont considérées comme un « pseudo-syndrome

Tableau 5. Études de phase III sur l'hormonothérapie intermittente *versus* continue.

	Cook [64]	Calais da Silva [65]	Salonen [66]	Mottet [67]	Hussain [68]
<i>n</i>	1 386	766	554	173	1 535
Stade d'inclusion	Récurrence biologique après radiothérapie	Localement avancé ou métastatique	Localement avancé ou métastatique	Métastatique	Métastatique
PSA d'inclusion	> 3	4-100	Toute valeur	> 20	> 5
Seuil d'interruption	< 4	< 4	< 10	< 4	< 4
Seuil de reprise	> 10	> 10 si symptôme > 20 sans symptôme	> 20	> 10	> 20
Suivi médian	84 mois	50 mois	65 mois	44 mois	108 mois
Résultat sur la survie	Positive	Positive	Positive	Positive	Négative

métabolique » [69]. Les éléments de ce syndrome, observés très précocement (dès 3 mois), sont une prise de poids (augmentation de la masse grasse et diminution de la masse maigre) et une résistance à l'insuline (jusqu'au diabète non-insulino-dépendant). Le débat sur la réalité et la significativité du risque cardiovasculaire induit par ces modifications n'est pas clos. Aucune remise en cause du bénéfice carcinologique de l'hormonothérapie n'est actuellement justifiée [69]. En revanche, un dépistage et une prévention de ces modifications sont indispensables, principalement au moyen de mesures hygiéno-diététiques (Tableaux 6 et 7). L'impact direct de l'hormonothérapie sur le statut cardiovasculaire fait l'objet d'études et d'analyses par des spécialistes, notamment en cardiologie ; les antécédents cardiovasculaires (HTA, insuffisance coronarienne et cardiaque) sont des facteurs de risque d'aggravation en cas d'hormonothérapie au long cours.

La perte du capital osseux est la complication la plus sévère associée à l'hormonothérapie. Elle est sévère, précoce, maximale dès la première année et elle augmente avec la durée de la castration. L'hormonothérapie augmente le risque de fracture de 6,8 % en valeur absolue chez les patients survivant plus de 5 ans [17]. Tous les malades castrés recevront une deuxième ligne thérapeutique qui est toujours combinée à un corticoïde qui potentialisera le préjudice osseux. Les fractures de la hanche sont d'une sévérité particulière chez l'homme, associées à une mortalité spécifique (jusqu'à 37,5 % à 1 an), et représentent un point d'inflexion sur la courbe de survie d'un patient atteint de cancer de la prostate (perte estimée jusqu'à 39 mois) [70]. L'évaluation du risque d'ostéopénie est impérative avant d'initier une HT, en utilisant un score établi par l'OMS, le score FRAX®, accessible *via* Internet en français (Tableau 8). La réalisation d'une ostéodensitométrie lue à la hanche est conseillée chez les patients de plus de 75 ans et

chez ceux présentant un facteur de risque au score FRAX® [71]. Il est indispensable de dépister un déficit en vitamine D, qui doit conduire à une recharge puis une supplémentation d'entretien. Les patients doivent être incités à stopper le tabac et à modérer leur consommation d'alcool, à pratiquer la marche et, spécifiquement, à effectuer des exercices contre

Tableau 7. Mini-GDS.

Mini-GDS	Oui	Non
Vous sentez-vous découragé et triste ?	1	0
Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?	1	0
Êtes-vous heureux la plupart du temps ?	0	1
Avez-vous le sentiment que votre situation est désespérée ?	1	0
Somme = 0 = probabilité très faible de dépression		

Tableau 8. Composants du score FRAX®.

- Âge
- Antécédents personnels ou familiaux au premier degré d'une fracture pathologique
- BMI bas
- Tabagisme
- Prise de corticoïdes
- Polyarthrite rhumatoïde
- Consommation d'alcool
- Densité osseuse

Tableau 6. Explorations recommandées avant suppression androgénique pour cancer de la prostate.

Mode d'investigation	Bilan
Clinique	Interrogatoire sur les facteurs de risque cardiovasculaire : âge > 60 ans, tabagisme > 3 ans, antécédents cardiovasculaires, sédentarité (marche < 30 min x 3/s), hérédité
	Interrogatoire sur les facteurs de risque d'ostéoporose : alcool, café, antécédents ostéoporotiques, corticothérapie, dysthyroïdie ou score FRAX
	Interrogatoire sur les facteurs de risque de trouble de l'humeur (Mini-GDS)
	Pression artérielle (HTA)
	Poids
	Taille
	Périmètre abdominal > 102 cm et obésité
Paraclinique	NFS
	Glycémie à jeun (diabète)
	Triglycérides, cholestérol total, HDL-Chol, LDL-Chol (dyslipidémie)
	Vitamine D
	Ostéodensitométrie (> 75 ans ou facteur de risque)

Recommandations sur la suppression androgénique pour le traitement du cancer de la prostate.		
Stade	Recommandations de la suppression androgénique	Grade
T1a	N'est pas une option	B
T1b-T2b	Très discutée pour pallier les symptômes de patients ne relevant pas d'un traitement curatif, mais ayant un cancer peu différencié Les anti-androgènes ne sont pas une option	C A
T3-T4	Option pour les patients jeunes (< 70 ans), symptomatiques, avec forte masse tumorale, PSA élevé (20-50 ng/ml), temps de doublement du PSA < 1 an	A
N+ M0	Standard, mais initiation précoce ou différée, continue ou intermittente, discutée au cas par cas	A
M+	Standard, mais initiation précoce ou différée, continue ou intermittente, discutée au cas par cas	A

résistance (contractions isométriques), avec une éventuelle éducation par une kinésithérapie. L'équilibration de l'alimentation pour le calcium et la vitamine D est indispensable, une supplémentation n'est qu'optionnelle si les apports quotidiens sont respectés (1 500 mg de calcium et 800 UI de vitamine D). Une consultation rhumatologique est souhaitable pour poser l'indication d'un traitement inhibant la résorption osseuse. Les traitements anti-résorption osseuse utilisables sont l'alendronate (70 mg per os/semaine), l'acide zolédronique (5 mg IV/mois) et le denosumab (60 mg SC/6 mois) qui est le seul à avoir montré une diminution du taux de fracture (pas seulement un bénéfice sur la densité osseuse) [72], mais le produit n'a pas de remboursement en France. Ce recours semble nécessaire pour les patients ayant un antécédent de fracture pathologique et ceux ayant une ostéoporose (T-Score à l'ostéodensitométrie < - 2,5) [72].

Nouvelles hormonothérapies

L'acétate d'abiratérone et l'enzalutamide ont été enregistrés dans les cancers métastatiques résistants à la castration à la suite des résultats des études de phase III en pré- et post-docétaxel (COU-AA 301 et 302) [73,74] pour le premier, en post-docétaxel pour le second (AFFIRM) [75]. Les résultats de l'étude PREVAIL évaluant l'enzalutamide en pré-docétaxel sont attendus en 2014.

L'acétate d'abiratérone est prescrit à la dose de 1 000 mg/j en une prise unique à distance du repas, un traitement par prednisone (10 mg/j) doit être systématiquement associé afin de prévenir les risques d'hyperminéralocorticisme. Les principaux effets secondaires sont l'hypertension artérielle, les œdèmes des membres inférieurs, l'hypokaliémie, les perturbations du bilan hépatique (rares), les autres étant liés à la corticothérapie (diabète, etc.). Il justifie une surveillance clinique et biologique rapprochée.

L'enzalutamide est prescrit à la dose de 160 mg/j en une prise. Il peut être responsable d'asthénie et rarement de convulsions (0,6 %). Les antécédents épileptiques constituent une contre-indication.

Chimiothérapie

Chimiothérapie de première ligne

La chimiothérapie a une place reconnue dans les cancers de la prostate résistants à la castration (CPRC) : la mitoxantrone et le docétaxel ont fait la preuve de leur efficacité [76-79] (Niveau de preuve 1). Le docétaxel à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines associé à 10 mg/j de prednisone entraîne une amélioration de la survie comparable avec moins de complications thromboemboliques que la combinaison avec le phosphate d'estramustine, et est devenu le standard de traitement des formes résistantes à la castration (Recommandation de grade A). L'addition d'estramustine à un inhibiteur de micro-tubules améliore l'intervalle de temps jusqu'à progression et la survie au prix d'une augmentation du risque thromboembolique (jusqu'à 7 %) justifiant une prévention par coumadine [80].

Avant de proposer une chimiothérapie dans un CPRC métastatique, il est recommandé de disposer d'au moins 2 augmentations successives du PSA au-dessus de la référence antérieure et que la valeur du PSA dépasse 5 ng/ml (Recommandation de grade B).

Le moment idéal pour initier une chimiothérapie reste controversé. Si son indication n'est pas discutable dans les formes métastatiques symptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier de la débiter précocement chez les patients asymptomatiques (Recommandation de grade C).

Un schéma tous les 15 jours peut être envisagé chez des patients incapables de recevoir un schéma optimal du fait de leur âge avancé, de leur état général ou de pathologies associées [81]. Une évaluation gériatrique est recommandée chez les patients âgés, présentant des comorbidités, en fonction du score G8.

Chez les patients asymptomatiques, le début du traitement doit être discuté individuellement.

Plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été individualisés et regroupés dans des nomogrammes pronostiques.

Il n'y a pas d'indication à une chimiothérapie chez les patients non métastatiques en échappement hormonal en dehors d'essais thérapeutiques.

Chimiothérapie de deuxième ligne

Le cabazitaxel, nouveau taxane semi-synthétique, est le standard de chimiothérapie de deuxième ligne. Il a montré *versus* mitoxantrone une amélioration de la survie globale [82].

Une reprise du docétaxel représente une option thérapeutique chez les patients ayant présenté une bonne réponse initiale et présentant un intervalle libre de plusieurs mois. Elle permet d'obtenir une réponse biologique chez plus de la moitié des patients pour une durée médiane de réponse d'environ 6 mois [83,84].

CHIMIOTHÉRAPIE CYTOTOXIQUE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE RÉSIDANT À LA CASTRATION

1. La prise en charge de ces patients s'inscrit dans une approche multidisciplinaire.
2. Cette chimiothérapie est limitée aux tumeurs métastatiques en échappement biologique (après vérification de l'absence d'un syndrome de retrait des anti-androgènes et un contrôle de la testostéronémie < 0,5 ng/ml).
3. Deux augmentations consécutives du PSA au-dessus de la valeur précédente sont nécessaires (Recommandation de grade B).
4. Avant traitement, les valeurs du PSA doivent être supérieures à 5 ng/ml (Recommandation de grade B).
5. Les bénéfices potentiels de la chimiothérapie cytotoxique et les effets secondaires attendus doivent être discutés individuellement (Recommandation de grade C).
6. Le docétaxel à la dose de 75 mg/m² tous les 21 jours (\pm estramustine) représente le traitement standard (bénéfice en survie globale) (Recommandation de grade A).
7. Chez les patients avec des métastases osseuses symptomatiques, le docétaxel ou la mitoxantrone sont les chimiothérapies utilisables (Recommandation de grade A).
8. Chez les patients non métastatiques, la chimiothérapie n'est pas indiquée en dehors d'un essai thérapeutique.

Traitements ciblant l'os : les bisphosphonates et le denosumab

Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse liée à l'activité ostéoclastique et ont un effet clinique sur les complications squelettiques et les douleurs. La tolérance est habituellement bonne, en dehors du risque d'ostéonécrose de la mâchoire qui est rare (favorisée par les avulsions dentaires, la corticothérapie, la durée d'exposition). La prévention repose sur un bilan et une prise en charge dentaire préalable (Recommandation de grade A).

L'acide zolédronique (injection IV lente toutes les 3 à 4 semaines) a démontré son efficacité dans le CPRC. Il existe une toxicité rénale liée au terrain, à la déshydratation, à la durée de perfusion. La dose doit être adaptée à l'âge et à la clairance de la créatinine (à surveiller).

L'ostéopénie induite par la suppression androgénique pourrait conduire à la prescription de bisphosphonates (essais thérapeutiques en cours).

Le denosumab (anticorps anti-RANKL) a montré une efficacité supérieure au zolédronate en termes de prévention

des événements osseux dans les CPRC avec métastases osseuses [85]. Il est injecté par voie sous-cutanée, n'a pas de toxicité rénale, ne donne pas de réaction pseudo-grippale. Le risque d'ostéonécrose de mâchoire est comparable à celui de l'acide zolédronique. Il peut entraîner des hypocalcémies.

Le denosumab et l'acide zolédronique nécessitent un bilan dentaire initial (risque d'ostéonécrose de la mandibule). Ce risque est d'environ 1 % pour des traitements de 2 ans (durée recommandée), le risque augmente à plus de 4 % pour une durée de traitement de 40 mois dans l'étude de prévention de métastases osseuses.

TRAITEMENT PALLIATIF DES MÉTASTASES OSSEUSES DES CPRC

Un traitement par l'acide zolédronique ou le denosumab peut être proposé en cas de métastases osseuses pour prévenir les complications osseuses (Recommandation de grade A).

Recommandations thérapeutiques

Tumeurs à bas risque

La prise en charge tient compte des éventuelles polypathologies associées influençant la probabilité de survie, de l'information donnée au patient et de ses préférences. Cette information comprend une présentation des bénéfices et des risques de chaque traitement. Elle tient compte de l'âge au diagnostic (les données INSEE en 2013 font apparaître une espérance de vie de 78,4 années pour les hommes ; en 2010, l'espérance de vie à l'âge de 60 ans était estimée à 22,6 années), des caractéristiques locales (comme le volume prostatique ou l'existence de troubles mictionnels), des facteurs de morbidité compétitive, des diverses contre-indications et des préférences du patient. Les cancers à faible risque évolutif relèvent habituellement d'un traitement curatif (prostatectomie totale, radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle) donnant les mêmes résultats carcinologiques à long terme. La surveillance active prend une place importante, mais en raison de l'absence de définition parfaite des cancers de la prostate à très faible risque de progression et de l'absence de données de suivi à très long terme (> 10 ans), sa place exacte reste à déterminer. L'HIFU (forfait innovation) et la cryothérapie sont en cours d'évaluation dans le cadre des thérapies focales.

Bilan d'extension

L'IRM prostatique est optionnelle. Elle sera plus facilement proposée pour évaluer l'indication d'une préservation nerveuse au cours d'une prostatectomie totale, dans les indications de surveillance active ou dans les protocoles de thérapie focale. Elle est nécessaire en cas de curiethérapie ou de radiothérapie. La TDM abdomino-pelvien et la scintigraphie osseuse ne sont pas nécessaires en raison du faible risque d'atteinte ganglionnaire ou osseuse. Le curage lymphonodal est optionnel.

Stade T1a

La prise en charge dépendra de l'âge du patient et de sa probabilité de survie [1]. Un contrôle par de nouvelles biopsies sur la prostate restante peut aider à la décision thérapeutique [2,3]. Le traitement curatif (prostatectomie totale, radiothérapie externe ou HIFU) devra être décalé par rapport à la résection. La prostatectomie peut être techniquement plus difficile, en particulier pour la préservation des bandelettes vasculo-nerveuses. La curiethérapie est contre-indiquée. La place de la surveillance active n'a pas été évaluée dans cette indication, mais elle semble légitime.

Stade T1b

Un traitement curatif est recommandé en l'absence de polypathologie associée pouvant grever l'espérance de vie.

Stade T1c-T2a

Abstention-surveillance

En présence de polypathologies sévères et devant un cancer localisé T1-T2 à faible risque, l'abstention-surveillance peut se justifier avec début d'un traitement hormonal à l'apparition de signes de progression locaux ou généraux [4-6].

Surveillance active avec traitement différé

Aucune étude n'a de recul supérieur à 10 ans. Les séries publiées donnent une probabilité de poursuite de la surveillance d'environ 80 % à 2 ans et 60 % à 4 ans avec un taux de traitement différé global de 30 % [7-11]. Les cohortes des patients traités secondairement soit à la demande des patients (anxiété), soit en raison d'une évolution tumorale sont faibles avec des reculs insuffisants. La probabilité de survie spécifique est élevée et le risque de laisser un patient évoluer au-delà de la zone de curabilité est faible, malgré les difficultés de stadification [9,12-16].

Prostatectomie totale

La prostatectomie totale est un des traitements de référence les plus efficaces pour les tumeurs localisées de la prostate chez l'homme de moins de 70 ans, en l'absence de polypathologies associées. Il n'y a pas de règle absolue concernant l'âge limite de réalisation de la prostatectomie totale. Après 70 ans, la morbidité compétitive augmente et rend le bénéfice de la chirurgie plus discutable par rapport aux autres traitements. Les troubles mictionnels, le volume prostatique, les risques d'incontinence urinaire et les troubles de la sexualité doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique.

Le curage lymphonodal ilio-obturateur bilatéral sans analyse extemporané est optionnel pour les cancers à faible risque évolutif, car le risque d'atteinte ganglionnaire est faible (< 7 %) [17].

La préservation des bandelettes neurovasculaires est envisagée en fonction de l'information donnée au patient, de sa fonction sexuelle avant la chirurgie, de son désir de

conservation des érections et des critères d'agressivité tumorale (nombre de biopsies positives par côté, pourcentage de tumeur sur chaque biopsie) [18,19]. Pour les stades cT2a, une préservation unilatérale (du côté opposé à la tumeur) est possible si les biopsies sont négatives ou faiblement envahies. La préservation nerveuse est contre-indiquée dès qu'il existe un risque d'extension extraprostatique.

Les résultats carcinologiques de la prostatectomie totale pour les tumeurs à faible risque montrent une survie sans récurrence biologique variable suivant le stade tumoral et les séries publiées (85 à 95 %). Sur une cohorte initiale de 12 677 patients, la mortalité spécifique dans ce groupe était de 0,9 % à 10 ans et de 2 % à 15 ans [19].

Curiothérapie par implants permanents

Les cancers de la prostate à faible risque représentent l'indication de choix pour la curiethérapie sous réserve de l'absence de troubles mictionnels (score IPSS), d'un volume prostatique < 50 ml et d'antécédent de résection transurétrale de la prostate. Les résultats à long terme font état d'une survie sans progression à 10 ans de 97 % et d'une survie spécifique de 99 % [20].

Radiothérapie externe

Pour les cancers de la prostate à faible risque, le volume cible doit comporter la prostate et le 1/3 interne des vésicules séminales ; il n'y a pas d'indication à irradier les aires ganglionnaires pelviennes. La dose doit être supérieure à 76 Gy en radiothérapie conformationnelle ou en modulation d'intensité. La survie sans récurrence biologique à 10 ans est supérieure à 90 % [21].

Ultrasons de haute fréquence (HIFU)

Le traitement par HIFU peut être proposé aux patients répondant aux critères de la charte AFU (*cf.* chapitre 7.5.2). Après traitement par HIFU d'un cancer à faible risque, le nadir du PSA est inférieur à 0,5 ng/ml chez 68,4 % des patients et le contrôle biopsique négatif chez 89,7 %. La survie sans récurrence biologique dans les cancers de la prostate à bas risque est de 86 % à 5 ans et 76 % à 8 ans avec un suivi médian de 6,4 ans [22,23]. Le recul de la technique reste insuffisant pour juger du bénéfice à long terme de l'HIFU. Une étude a été mise en place par l'AFU dans le cadre du forfait innovation (ART.L-165 de la loi HPST).

Cryothérapie

Le traitement par cryothérapie ne peut faire l'objet de recommandation en traitement de première intention et ne doit être utilisé que dans le cadre de protocoles cliniques.

Thérapie focale

Le traitement par thérapie focale ne peut faire l'objet de recommandation en traitement de première intention et ne doit n'être utilisé que dans le cadre de protocoles cliniques. La thérapie focale (hémi-ablation) par HIFU est actuellement évaluée dans le cadre d'un protocole AFU national.

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR LES TUMEURS À FAIBLE RISQUE

T1-T2a et PSA ≤ 10 ng/ml et score de Gleason ≤ 6

Traitements standards validés :

- Prostatectomie totale (curage lymphonodal optionnel)
- Curiethérapie avec implants permanents d'iode 125
- Radiothérapie externe prostatique à la dose de 76 Gy ou plus
- Surveillance active selon les critères tumoraux

Traitements optionnels ou en cours d'évaluation :

- Ultrasons de haute fréquence (HIFU)
- Cryothérapie (en évaluation)
- Thérapie focale (en évaluation)

Tumeurs à risque intermédiaire

Les deux traitements standards validés en l'absence de polypathologies associées pour le cancer de la prostate à risque intermédiaire sont la prostatectomie totale avec curage lympho-nodal (en informant le patient des possibilités de traitement adjuvant selon les résultats anatomopathologiques) et la radiothérapie externe conformationnelle (exclusive avec augmentation de dose ou combinée à une hormonothérapie courte de 6 mois).

Curage lymphonodal

Le risque métastatique ganglionnaire est estimé entre 10 et 25 %. Un curage lymphonodal est recommandé et doit concerner au minimum la fosse obturatrice, le territoire iliaque interne et externe [24]. Le curage lymphonodal en préalable à la radiothérapie est optionnel : ses résultats peuvent influencer le volume d'irradiation et l'indication d'une hormonothérapie adjuvante. Le bénéfice de l'irradiation des ganglions pelviens n'est pas démontré [25].

Prostatectomie totale

La prostatectomie totale est indiquée dans les tumeurs à risque intermédiaire chez des patients sans polypathologie associée. Elle permet d'améliorer les survies spécifiques, sans

métastase et globale et le contrôle local comparativement à la surveillance chez les patients de moins de 65 ans (Niveau de preuve 2) [26,27]. Une préservation des bandelettes vasculo-nerveuses n'est habituellement pas indiquée du côté de la tumeur [28]. Le risque de marge positive augmente significativement en cas de préservation bilatérale, car le risque d'extension extra-capsulaire est proche de 30 % [29,30].

La survie sans récurrence biologique à 8 ans après prostatectomie totale est de 79 % pour les tumeurs à risque intermédiaire de petit volume biopsique (≤ 33 % des biopsies atteintes). Chez les patients avec un volume biopsique > 33 %, la survie sans récurrence biologique à 8 ans est estimée à 36 % [31,32].

Radiothérapie externe

La radiothérapie externe (RTE) est soit exclusive avec augmentation de dose, soit associée à une hormonothérapie courte.

Radiothérapie avec augmentation de dose

Cinq essais prospectifs randomisés ont été publiés, incluant des patients ayant un cancer de la prostate à risque intermédiaire [33-37] (Tableau 9). L'augmentation de dose était réalisée par photons, protons ou curiethérapie. Les résultats concordent en une amélioration significative (entre 10 et 20 %) du contrôle biochimique en faveur des doses élevées. Le bénéfice sur la survie sans récurrence biochimique semble se maintenir dans le temps, tout particulièrement pour le groupe intermédiaire. Aucun essai n'a démontré de bénéfice en survie globale [36,38,39]. Zelefsky a rapporté une étude rétrospective portant sur 2 253 patients avec 1 074 tumeurs à risque intermédiaire avec un suivi médian de 8 ans. En analyse multivariée, une dose d'irradiation > 81 Gy était un facteur pronostique significatif de survie sans métastase, mais elle n'influait ni la survie spécifique, ni la survie globale (Niveau de preuve 4) [40].

Association radiothérapie et hormonothérapie courte

La plupart des essais associant radiothérapie et hormonothérapie (HT) ont porté sur des patients à haut risque. Un essai randomisé publié en 2004 a comparé la radiothérapie externe associée à une hormonothérapie courte de 6 mois à

Tableau 9. Résultats des essais de radiothérapie externe avec augmentation de dose chez des patients de risque intermédiaire.

	Dose d'irradiation	% groupe intermédiaire	Survie sans récurrence biochimique à 5 ans	p
Peeters [33]	78 Gy vs 68 Gy	92 vs 90	80 % vs 65 %	p < 0,05
Pollack [34]	78 Gy vs 70 Gy	71 vs 68	62 % vs 43 %	p = 0,01
Sathya [35]	75 Gy vs 66 Gy	21 vs 21	81,9 % vs 46,7 %	p = 0,027
Zietman [36]	79,2 Gy vs 70,2 Gy	69 vs 75	83,3 % vs 67,7 % (10 ans)	p = 0,0001
Beckendorf [37]	80 Gy vs 70 Gy	102 vs 105	72 % vs 61 %	p = 0,036

la radiothérapie prostatique isolée (la majorité des tumeurs était à risque intermédiaire) [41]. Les patients étaient classés T1b à T2b, 15 % avaient un score de Gleason > 7, 13 % un PSA > 20 ng/ml. La dose d'irradiation prostatique était de 70 Gy. La durée de l'hormonothérapie était de 6 mois (2 mois avant, 2 mois pendant et 2 mois après l'irradiation). La survie globale à 5 ans était significativement meilleure avec l'association radio-hormonothérapie (88 vs 78 % ; $p = 0,04$) (Niveau de preuve 2). Une réactualisation des résultats a mis en évidence que ce bénéfice n'était conservé que chez les patients sans polypathologie associée moyenne ou sévère [42].

Le RTOG 94-08 chez les patients T1-T2 avec un taux initial de PSA ≤ 20 ng/ml comparait une irradiation exclusive (66,6 Gy) à un traitement combiné, comportant une déprivation androgénique de 6 mois [43]. Seuls 9 % des patients avaient un score de Gleason ≥ 8 . Un bénéfice en survie à 10 ans est noté pour le traitement combiné (62 vs 57 % ; $p = 0,03$), avec des taux de mortalité spécifique respectivement de 8 et 4 % à 10 ans. Le bénéfice de cette hormonothérapie est essentiellement marqué chez les patients à risque intermédiaire avec une amélioration de la survie globale à 10 ans (de 54 à 61 %) et une réduction de la mortalité spécifique (de 10 à 3 %, $p < 0,01$).

Le GETUG 14 est un essai prospectif avec augmentation de dose qui a randomisé 375 patients de pronostic intermédiaire en deux bras : un bras HT néoadjuvante (2 mois) + concomitante (2 mois) avec une irradiation prostatique et un bras irradiation prostatique sans hormonothérapie. La dose d'irradiation était de 80 Gy. Les résultats préliminaires avec un suivi médian de 37 mois confirment l'intérêt d'une HT courte avec un bénéfice significatif sur la survie sans récurrence biologique et clinique à 3 ans [44].

Abstention-surveillance et surveillance active

L'abstention-surveillance reste une option chez les hommes présentant des polypathologies associées sévères [26,45,46]. Une analyse rétrospective des données de l'étude ERSPC a rapporté des résultats à 10 ans en faveur de la surveillance active pour des patients à risque intermédiaire [47,48]. Il y a peu de données pour proposer aujourd'hui une surveillance active à ces patients [49] d'autant que l'analyse rétrospective des données du SEARCH Database a montré qu'un délai de prise en charge supérieur à 9 mois entre le diagnostic et la prostatectomie totale était un facteur de risque significatif de survenue de marges chirurgicales et de récurrence biochimique [50].

Curiethérapie par implants permanents

Pour des cancers à risque intermédiaire, il existe un risque de récurrence plus important après curiethérapie qu'après prostatectomie totale ou radiothérapie externe [51]. L'hétérogénéité des traitements qui associent une hormonothérapie ou une radiothérapie externe à la curiethérapie rend l'analyse des résultats difficiles [52-54] (Niveau de preuve 3-4).

Quatre études rétrospectives rapportent de très bons résultats sur la récurrence biochimique à 10 ans (de 61 à 95 %) après curiethérapie exclusive (145 Gy) réalisée avec de l'I125 [55-58] (Niveau de preuve 3-4). La curiethérapie exclusive doit être réservée uniquement aux patients avec un score de Gleason 3+4 ou avec un PSA < 15 ng/ml [59-61].

L'association de la radiothérapie externe à la curiethérapie a fait l'objet de nombreux travaux (Tableau 10). Les recommandations de l'EAU 2013 proposent l'utilisation de la curiethérapie en association avec une radiothérapie externe pour les patients du groupe intermédiaire (Niveau de preuve 3-4).

(www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf).

Ultrasons de haute fréquence (HIFU)

Dans le cas des tumeurs à risque intermédiaire, le traitement par HIFU peut être proposé aux patients répondant aux critères de la charte AFU (cf. chapitre 7.5.2) [66].

Une seule étude a rapporté les résultats à long terme (suivi médian de 6,4 ans) sur 68 patients à risque intermédiaire traités entre 1997 et 2001 avec une machine de première génération. La survie sans récurrence biologique était de 77 % à 5 ans et de 69 % à 7 ans [67] (Niveau de preuve 4). Une étude rétrospective multicentrique française de 372 patients de pronostic intermédiaire a rapporté une survie biologique à 7 ans de 62 % [68]. Pour mémoire, un essai a été mis en place par l'AFU dans le cadre du forfait innovation (ART.L-165 de la loi HPST).

Cryothérapie

La mauvaise qualité des études disponibles et leur faible recul rendent difficile l'interprétation des résultats en l'absence d'essai randomisé [69]. Le seul essai prospectif randomisé entre radiothérapie et cryothérapie sur 244 patients atteints d'un cancer de la prostate localisé (26 % de tumeurs à risque intermédiaire) n'a pas montré de différence significative sur la survie sans récurrence biochimique avec un suivi médian de 8,3 ans (Niveau de preuve 2). Il n'y a pas eu d'analyse spécifique sur le groupe intermédiaire [70]. Le COLD Registry (base de données en ligne) comptait en 2011 plus de 1 200 patients traités par cryothérapie. Pour les tumeurs

Tableau 10. Association radiothérapie externe et « boost » de curiethérapie à l'iode 125/Palladium.

	Dose d'irradiation	% groupe intermédiaire	Survie sans récurrence biochimique
Hurwintz [62]	RTE (45 Gy) + I125 (100Gy) ou Palladium (90Gy)	63	85,9 % à 6 ans
Stock [63]	RTE (45 Gy) + Palladium (90Gy)	82	92 % à 8 ans
Ho [64]	RTE (45 Gy) + Palladium (90Gy)	558	76 % à 10 ans
Sylvester [65]	RTE (Gy) + I125 (120Gy) ou Palladium (90Gy)	72	80,3 % à 15 ans

à risque intermédiaire, la survie sans récurrence biologique à 5 ans était estimée à 78 % (définition de Phoenix) [71]. Aucune information sur le long terme n'est disponible. La cryothérapie ne peut être l'objet de recommandation en traitement de première intention et ne peut être utilisée que dans le cadre d'essai clinique. Elle a été également proposée en traitement focal (ablation d'un seul lobe) pour les tumeurs unilatérales de pronostic intermédiaire avec des résultats encourageants d'un point de vue fonctionnel [72].

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR LES TUMEURS À RISQUE INTERMÉDIAIRE

Stade clinique T1-T2b ou PSA 10-20 ng/ml ou score de Gleason biopsique = 7

Traitements standards validés :

- Prostatectomie totale avec curage lymphonodal
- Radiothérapie externe conformationnelle avec augmentation de dose > 76 Gy
- Radiothérapie externe avec une hormonothérapie courte (6 mois) par a- ou anta-LH-RH

Traitement optionnel :

- Curiothérapie associée à une radiothérapie externe conformationnelle

Traitements optionnels en cours d'évaluation :

- HIFU (protocole AFU forfait innovation)
- Cryothérapie

Tumeurs à haut risque

Il n'y a pas de seuil minimal d'espérance de vie pour proposer un traitement à visée curative pour un cancer localisé de la prostate à haut risque.

Le bilan d'extension doit comporter obligatoirement une TDM abdomino-pelvienne ou une IRM pelvienne (évaluation du risque d'atteinte ganglionnaire) et une scintigraphie osseuse ou une IRM osseuse. L'IRM prostatique permet de rechercher un franchissement capsulaire ou un envahissement des vésicules séminales qui peuvent conduire à un changement d'attitude thérapeutique. Elle conditionne le volume d'irradiation. La place du TEP-choline reste discutée : sa sensibilité pour la détection d'une atteinte ganglionnaire n'est que de 50 %, mais sa spécificité est de 95 % [73].

Hormono-radiothérapie

L'association hormono-radiothérapie est le traitement radiothérapique combiné de référence des tumeurs localement avancées (T3-T4) (Niveau de preuve 1). L'hormono-radiothérapie est supérieure à la radiothérapie exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie à 10 ans - EORTC : 39,8 vs 58,1 % ($p = 0,0004$) ; RTOG 85-31 : 38 vs 47 % ($p = 0,0043$) [74,75].

L'hormono-radiothérapie est supérieure à l'hormonothérapie seule sur le contrôle biochimique, la survie sans métastase et la survie globale (Niveau de preuve 1) [76-78].

L'hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique et la survie sans métastase [79,80]. Un bénéfice en survie

globale n'est retrouvé que dans le sous-groupe des patients avec un score de Gleason 8-10.

Dans le cadre des essais randomisés, une irradiation pelvienne était systématique avec une dose délivrée à la prostate de 70 Gy. L'intérêt d'augmenter la dose en cas d'association avec une hormonothérapie longue est en cours d'évaluation (GETUG-AFU 18).

Prostatectomie totale

La chirurgie est possible (Niveau de preuve 4). Elle implique une chirurgie d'exérèse large avec absence de préservation nerveuse et réalisation d'un curage lymphonodal. L'examen anatomopathologique final retrouve une tumeur limitée à la prostate pT2 dans 9 à 44 % des cas (en moyenne 25 %). Dans 40 à 78 % des cas, l'exérèse de la tumeur extraprostatique est complète, en limites saines (pT3R0). La survie spécifique varie entre 72 et 92 % à 10 ans [81]. L'association à un traitement adjuvant se fait dans le cadre de protocole.

Hormonothérapie isolée

L'hormonothérapie seule est inférieure à la radio-hormonothérapie sur le contrôle biologique, la survie sans métastase et la survie globale chez des patients sans poly-pathologie sévère associée (Niveau de preuve 1).

L'hormonothérapie en monothérapie ne doit être proposée qu'en dernier recours chez des patients non éligibles à une radiothérapie avec des poly-pathologies sévères (Niveau de preuve 2). L'instauration d'une hormonothérapie immédiate *versus* différée apporte une amélioration modérée de la survie globale sans amélioration démontrée de la survie spécifique [82].

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR LES PATIENTS DU GROUPE À HAUT RISQUE

Stade clinique T2c, T3a ou PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason biopsique ≥ 8

Traitements standards validés :

- Radiothérapie externe avec une hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) par a- ou anta-LH-RH
- Prostatectomie totale avec curage lymphonodal (possible pour certains cT3a NOMO)

Stades métastatiques

Ganglionnaires

L'hormonothérapie, par agoniste ou antagoniste de la LHRH, est le traitement standard de première ligne. Son initiation précoce ou secondaire doit être discutée, de même que son caractère continu ou intermittent (Recommandation de grade A). L'intérêt d'un traitement local (radiothérapie ou chirurgie) doit être envisagé au cas par cas, en fonction du volume tumoral, de l'extension ganglionnaire, de l'âge du patient et des poly-pathologies associées.

Osseux

L'hormonothérapie, par agoniste ou antagoniste de la LHRH, est le traitement standard de première ligne (Recommandation de grade A).

Suivi après traitement

Le suivi après traitement a pour objectifs de détecter une éventuelle récurrence et d'évaluer les séquelles du traitement afin de les prendre en charge. Il est adapté aux facteurs pré-thérapeutiques, au déroulement du traitement, aux suites thérapeutiques et, pour la chirurgie, aux résultats de l'analyse anatomopathologique de la pièce de prostatectomie. Le suivi est uniquement clinique et biologique. Sur le plan clinique, l'interrogatoire permet d'estimer le statut mictionnel (incontinence, dysurie), le statut sexuel (dysfonction érectile), le statut digestif et l'état général (fatigue, douleurs, retentissement psychologique). L'intérêt du TR varie en fonction du traitement réalisé. Le dosage du PSA total permet de suivre le statut carcinologique du patient. Le PSA libre n'a aucun intérêt et ne doit pas être prescrit. Aucun examen d'imagerie n'est recommandé en l'absence de récurrence biologique.

Chirurgie

L'intérêt du TR après prostatectomie totale n'est pas démontré, car une anomalie palpable au toucher rectal s'accompagne toujours d'un PSA élevé [1]. Le TR peut être fait en cas d'élévation du PSA ou en cas de tumeur à haut risque de récurrence, mais son impact pronostique et thérapeutique est incertain.

Un premier dosage du PSA total est recommandé dans les 3 mois après l'intervention. S'il est indétectable, des contrôles ultérieurs sont recommandés tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans, puis tous les ans pendant 10 à 15 ans [2]. Après prostatectomie totale, le PSA devient normalement indétectable en 4 à 6 semaines, sa demi-vie étant de 3 jours [3]. Le dosage du PSA ultrasensible permet de détecter plus précocement une récurrence biologique, mais il n'est pas recommandé en pratique courante.

L'échec biologique est défini soit par la persistance d'un PSA détectable après l'intervention, soit par la réapparition d'un PSA détectable après une période d'indétectabilité. La persistance d'un PSA détectable traduit la présence de tissu prostatique résiduel, qui peut être bénin ou malin. Elle ne correspond pas forcément à un échec thérapeutique. La récurrence biologique est classiquement définie par une élévation du PSA > 0,2 ng/ml (confirmée par un deuxième dosage à 3 mois d'intervalle) alors que le PSA était initialement indétectable ou avait atteint une valeur nadir < 0,1 ng/ml [2].

Radiothérapie et curiethérapie

Les critères de Phoenix (Nadir + 2 ng/ml) sont utilisés pour définir la récurrence biologique [4]. Après radiothérapie sans hormonothérapie, le nadir peut ne survenir que tardivement (après 2 ans). Après curiethérapie, 5 à 6 ans sont nécessaires pour que 90 % des patients atteignent le nadir et il peut exister des effets rebonds pendant 2 à 3 ans [5]. Distinguer un effet rebond d'une récurrence, même s'il semble exister des profils différents, est difficile même avec l'imagerie [6-8].

HIFU

Le « PSA Nadir + 1,2 ng/ml » est actuellement la définition retenue pour définir la récurrence après HIFU [9]. Le nadir médian est d'environ 0,15 ng/ml. Des biopsies prostatiques

sont pratiquées si la valeur du PSA est supérieure au PSA Nadir + 1,2 ng/ml et elles sont indispensables avant d'envisager un traitement de rattrapage.

Hormonothérapie et chimiothérapie

PSA

Trois groupes pronostiques sont définis selon la valeur du PSA après 6 à 9 mois de suppression androgénique : « favorable » pour un PSA < 0,2 ng/ml, « intermédiaire » pour un PSA entre 0,2 et 0,4 ng/ml et « défavorable » pour un PSA > 0,4 ng/ml [9] (Niveau de preuve 2a).

Testostérone

La mesure de la testostéronémie est indispensable devant toute suspicion d'inefficacité de l'HT, mais un dosage systématique n'est pas recommandé.

Rythme de surveillance

Une surveillance 3 mois après l'initiation d'une HT est souhaitable, essentiellement chez les patients ayant une forte masse tumorale. Une évaluation clinique et biologique est nécessaire 6 mois après l'initiation de l'HT. Le rythme ultérieur de surveillance, semestriel ou trimestriel, est guidé par la réponse thérapeutique, tant pour son efficacité que sa tolérance.

Critères de réponse thérapeutique dans le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)

ÉVALUATION DE LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE DANS LES CPRC TRAITÉS PAR CHIMIOTHÉRAPIE

1. La réponse biologique est définie comme une diminution du PSA $\geq 50\%$ confirmée par un deuxième dosage au moins 4 semaines plus tard en l'absence de progression clinique ou radiologique
2. Pour les métastases non osseuses, l'évaluation doit se faire selon les critères RECIST (Recommandation de grade A)
3. Chez les patients présentant un CPRC symptomatique, la réponse thérapeutique sera évaluée par l'amélioration des symptômes (Recommandation de grade A)

Dans les essais thérapeutiques, l'évaluation des nouvelles thérapies ciblées fait appel aux critères PCWG2 (*Prostate Cancer Working Group 2*) [10]. D'autres marqueurs de réponse aux thérapies de la résistance de la castration sont en cours d'étude (cellules tumorales circulantes, analyse génique, nouvelles techniques d'imagerie), mais aucun ne peut encore faire l'objet de recommandations.

Échec après traitement

Définition de la récurrence biologique

Un premier dosage du PSA total sérique est recommandé dans les trois mois après traitement. Si le PSA est détectable, il est recommandé de pratiquer un contrôle à 3 mois pour

Tableau 11. Définitions de la récurrence biologique en fonction du type de traitement du cancer de la prostate.	
Traitement	Définition de la récurrence biologique
Prostatectomie totale [1]	PSA > 0,2 ng/ml confirmée à deux dosages successifs
Radiothérapie [2]	PSA Nadir + 2 ng/ml
Curiethérapie [2]	PSA Nadir + 2 ng/ml
HIFU [3]	PSA Nadir + 1,2 ng/ml
Hormono-thérapie [4]	Groupe pronostique après 6 à 9 mois de traitement - favorable : PSA < 0,2 ng/ml - intermédiaire: 0,2 < PSA < 0,4 ng/ml - défavorable: PSA > 0,4 ng/ml
CPRC [5]	Élévation du PSA de 25 % par rapport au nadir sous traitement, à deux dosages successifs réalisés à au moins 15 jours d'intervalle

confirmer l'élévation et estimer le temps de doublement du PSA (PSADT).

Le délai de la récurrence et le PSADT après traitement local par chirurgie ou radiothérapie ont une valeur prédictive du site de la récurrence (locale ou métastatique) et pronostique de la survie et de la réponse aux traitements complémentaires (par radiothérapie ou hormonothérapie). Un PSADT < 8 à 12 mois est corrélé à un risque élevé de récurrence métastatique et de mortalité dans les 10 ans [4]. Les caractéristiques anatomopathologiques et biologiques en faveur d'une récurrence locale sont : un score de Gleason < 7 (3+4), une élévation du PSA après un délai > 12 mois et un PSADT > 10 mois. Dans les autres cas, la récurrence est en faveur d'une récurrence métastatique [6].

Imagerie de la récurrence locale

Il n'y a pas d'indication à l'imagerie en dehors d'un contexte de récurrence biologique ou clinique.

Après prostatectomie totale : IRM pelvienne

L'intérêt de l'imagerie est d'identifier une récurrence locale pouvant indiquer un traitement de rattrapage. La localisation des récurrences permet de repérer le volume cible pour une radiothérapie efficace tout en diminuant les effets secondaires. L'IRM permet la détection de récurrences mesurant plus de 5 mm, pour une valeur de PSA inférieure à 2 ng/ml, avec une valeur prédictive négative de 95 % [7]. La sensibilité et la spécificité de l'IRM pour la détection des récurrences vont respectivement de 48 à 100 % et 52 à 100 % en fonction des études [8,9].

Après radiothérapie : IRM prostatique

L'IRM permet d'identifier les candidats à un traitement de rattrapage par chirurgie ou thérapie locale (HIFU, cryothérapie).

La sensibilité et la spécificité de l'association T2 diffusion lors d'une IRM multiparamétrique sont respectivement de 94 % et de 75 % pour la détection des récurrences de plus de 0,4 ml. L'association des 3 séquences (morphologique, diffusion, perfusion) augmente les valeurs prédictives positive et négative [10,11].

Après thérapie focale : IRM prostatique

L'IRM multiparamétrique permet de détecter des récurrences après thérapie focale (HIFU, cryothérapie, curiethérapie). La détection de ces récurrences permet d'adapter le traitement de rattrapage.

Imagerie de la récurrence métastatique

Scintigraphie osseuse et TEP-TDM au fluorure de sodium- (¹⁸F) (FNa)

La réalisation d'une scintigraphie osseuse ou d'une TEP-TDM au fluorure de sodium- (¹⁸F) (FNa) est indiquée chez des patients symptomatiques ou à fort risque métastatique. La sensibilité de la scintigraphie osseuse est bonne (70 %) mais sa spécificité reste faible (57 %) [15]. Afin d'améliorer les performances de la scintigraphie osseuse planaire, une acquisition TEP-TDM sur caméra hybride permet d'augmenter respectivement de 92 % et 82 % la sensibilité et la spécificité de l'examen [12].

TEP-TDM au ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose (FDG)

La TEP-TDM au FDG présente un intérêt pronostique, diagnostique pour le suivi thérapeutique de cancers prostatiques indifférenciés métastatiques [13].

TEP-TDM à la choline

La TEP-TDM à la choline en cas de récurrence biologique (seuil de PSA entre 0,2 et 1 ng/ml après prostatectomie totale et PSA > 2 ng/ml après radiothérapie) a une sensibilité qui varie de 38 à 98 % [14]. Elle n'est pas validée dans la recherche de récurrence locale ou ganglionnaire, mais elle a l'AMM en France depuis 2010 pour la recherche de localisations osseuses secondaires. La positivité de cet examen dépend de l'agressivité initiale du cancer (score de Gleason, stade, statut ganglionnaire), de la concentration sérique du PSA, de sa vélocité et de son temps de doublement.

IRM corps entier

L'IRM corps entier permet une évaluation globale du squelette et des chaînes ganglionnaires. Ses performances sont supérieures à la scintigraphie (sensibilité et spécificité) pour la recherche de métastases osseuses et identiques au scanner pour l'évaluation ganglionnaire [15]. L'association et la fusion du TEP-TDM à la choline avec l'IRM fonctionnelle est actuellement à l'étude et donneraient des résultats prometteurs pour le bilan des suspicions de récurrence [16,17].

Traitement de la récurrence

Après prostatectomie totale

Radiothérapie de rattrapage

En présence d'une rechute biologique après PT (avec profil de récurrence locale), une radiothérapie de la loge de prostatectomie peut être proposée. Les critères en faveur d'une récurrence locale sont la présence de marges positives sur la pièce opératoire, un délai entre la chirurgie et la rechute biologique > 12 mois, un PSADT > 10 mois sans envahissement ganglionnaire ou envahissement des vésicules séminales et un score de Gleason ≤ 7 [18]. Cette radiothérapie doit être réalisée quel que soit le PSADT car elle apporte un bénéfice en termes de survie globale même pour les PSADT < 6 mois [19]. La radiothérapie avec une dose ≥ 66 Gy permet une survie sans rechute biologique à 5 ans de 60 à 70 %. Elle doit être réalisée avant que le PSA n'atteigne 1 ng/ml et mieux encore 0,5 ng/ml [20]. L'adjonction d'une hormonothérapie courte n'est pas un standard dans l'attente des résultats de l'essai GETUG-AFU 16.

En cas de récurrence locale, une radiothérapie de rattrapage doit être réalisée avec une valeur de PSA < 1 ng/ml ou mieux inférieure à 0,5 ng/ml quel que soit le PSADT.

Hormonothérapie

En cas de suspicion de récurrence métastatique (envahissement ganglionnaire, envahissement des vésicules séminales, score de Gleason > 7, récurrence dans l'année suivant la chirurgie, PSADT < 10 mois), une hormonothérapie peut être proposée, dont les modalités seront discutées au cas par cas.

Après radiothérapie et curiethérapie

Après radiothérapie externe ou curiethérapie, le taux de récurrence biologique varie de 5 à 50 % à 10 ans selon le stade initial, la dose délivrée et la technique d'irradiation [21]. Quand un traitement local de rattrapage est envisagé, il importe de réaliser un bilan complet permettant de confirmer la récurrence locale et son caractère isolé : les biopsies prostatiques sont nécessaires pour confirmer la récurrence locale. Elles n'ont de valeur que si elles sont réalisées au moins 2 ans après la radiothérapie et si un traitement de rattrapage est envisagé.

Traitements de rattrapage locaux

Aucun traitement local de rattrapage après échec de la radiothérapie ou de la curiethérapie n'a été évalué de manière prospective (Niveau de preuve 3).

Chirurgie de rattrapage

La prostatectomie de rattrapage représente le seul traitement à visée curative avec un recul suffisant (supérieur à 10 ans). Le candidat à une prostatectomie de rattrapage doit répondre à plusieurs critères [22] :

- absence de polypathologie associée, être informé des risques d'effets secondaires, motivé et consentant ;
- récurrence locale confirmée par biopsie prostatique ;

- tumeur potentiellement curable avant la radiothérapie ou la curiethérapie : stade clinique < cT3b, PSA préopératoire < 10-15 ng/ml, score Gleason biopsique < 8, cN0 ;
- temps de doublement du PSA > 12 mois ;
- survenue de la récurrence biologique au moins 2 ans après la radiothérapie ou au moins 3 ans après la curiethérapie ;
- absence de trouble mictionnel majeur ou de trouble de la continence.

Le bilan comprendra une endoscopie uréthro-vésicale et une rectoscopie, l'absence de signe de rectite étant un critère prédictif d'un plan de clivage chirurgical plus favorable. L'exploration urodynamique est optionnelle. La chirurgie doit être large et non conservatrice. La réalisation d'un curage lymphonodal augmente la morbidité. La survie sans progression biologique est de 28-53 % à 10 ans et la survie spécifique de 70-83 % [23,24]. Le taux d'incontinence urinaire est de 21-90 %, celui de sténose anastomotique de 7-41 % et celui de plaie rectale de 0-28 %.

Curiothérapie de rattrapage

La curiethérapie à haut débit ou à bas débit est réalisable avec des survies sans récurrence biologique à 5 ans de 20 à 75 %. La toxicité potentielle (avec des cas exceptionnels de fistule) doit être tout particulièrement présentée au patient. Les modalités exactes de dosimétrie et d'activité des grains ne sont pas consensuelles [25-27].

HIFU et cryothérapie

L'HIFU est une option thérapeutique dans la prise en charge des récurrences locales après radiothérapie externe. Les facteurs pronostiques défavorables sont un score initial de Gleason supérieur à 8, un PSA pré-HIFU élevé et l'utilisation d'une hormonothérapie préalable [28]. La survie sans progression biologique à 3 ans est de 53, 42 et 25 % respectivement, pour les patients à risque pré-radiothérapie faible, intermédiaire et élevé. La toxicité potentielle concernant les troubles de la continence doit être tout particulièrement présentée au patient (Niveau de preuve 3).

Il est rappelé l'étude de suivi de cohorte prospectif de l'AFU dans le cadre du forfait innovation (ART.L-165 de la loi HPST) dont l'objectif principal concernant les patients traités en rattrapage après échec de radiothérapie est de comparer la survie sans récurrence (c'est-à-dire le taux de traitement de troisième ligne [hormonothérapie]) avec celles des patients traités par prostatectomie totale.

La cryothérapie est une autre option thérapeutique possible : la morbidité avec les nouvelles machines paraît acceptable avec des résultats carcinologiques intéressants et une survie sans récurrence biologique située entre 50 et 70 % à 5 ans chez des patients sélectionnés (PSA < 10, score de Gleason ≥ 8 et T1c-T2 avant cryothérapie) [29].

Hormonothérapie

La mise en route d'une hormonothérapie (HT) lors d'une récurrence biologique ou clinique après traitement par un agent physique implique une attitude palliative et nécessite d'avoir écarté une possibilité de traitement curatif en fonction de

l'âge, de l'état général du patient et du délai de la rechute par rapport au traitement initial.

Dans les situations de récurrences biologiques isolées, aucune étude n'a montré un bénéfice à initier rapidement une HT. Un PSADT < 12 mois est en faveur d'une récurrence métastatique et incite à la mise en route précoce d'une HT alors qu'un PSADT > 12 mois permet de prolonger la surveillance [30,31]. Après radiothérapie (de première intention ou de rattrapage) pour un cancer de la prostate localisé, une hormonothérapie intermittente (HTi) peut être proposée avec le schéma suivant : phase d'induction de 8 mois par blocage androgénique complet, patients ayant une réponse satisfaisante (PSA < 4 ng/ml) et reprise de l'HT pour 8 mois lorsque le PSA dépasse 10 ng/ml [32].

L'HTi n'est pas inférieure à l'HTc pour la survie des patients lors de la récurrence biologique après traitement par agent physique (Niveau de preuve 1b, Recommandation de grade A). L'HTi apporte un bénéfice sur les effets secondaires (Niveau de preuve 1b, Recommandation de grade A).

Échec après HIFU

L'HIFU permet un retraitement par HIFU ou une radiothérapie de rattrapage relativement bien toléré(e) (Niveau de preuve 3). Le retraitement par HIFU majore la morbidité [33]. La radiothérapie après HIFU offre une survie sans récurrence à 5 ans de 64-72 %, de 93, de 67 et 55 % respectivement pour les tumeurs à risque faible, intermédiaire et élevé. La toxicité gastro-intestinale est faible, la toxicité urinaire de grade ≤ 2 est de 34,5 %, le taux d'impuissance est de 82,3 % [34,35] (Niveau de preuve 4).

Résistance à la castration

Les recommandations sont fonctions des différentes situations cliniques [36-45] :

- Pour les patients non métastatiques, aucun traitement n'ayant montré une amélioration de la survie globale, une simple surveillance tout en continuant le blocage androgénique est recommandée (Recommandation de grade C). Il n'y a aucune indication à une immunothérapie, ou une hormonothérapie de deuxième ligne en dehors des essais thérapeutiques.
- Pour les patients métastatiques chimio-naïfs asymptomatiques ou peu symptomatiques en bon état général peuvent se discuter 2 traitements : l'acétate d'abiratéron (Recommandation de grade A) ou le docétaxel (Recommandation de grade B) et aux États-Unis, le sipuleucel (Recommandation de grade B).
- Pour les patients métastatiques chimio-naïfs symptomatiques en bon état général : le traitement standard est le docétaxel (Recommandation de grade B). Un traitement par acétate d'abiratéron peut être discuté (Recommandation de grade C).
- Pour les patients métastatiques chimio-naïfs en mauvais état général, pour lesquels la chimiothérapie par docétaxel s'avère impossible, l'acétate d'abiratéron peut être proposé aux patients (Recommandation de grade C).
- Pour les patients métastatiques prétraités par docétaxel, 3 traitements sont possibles (Recommandation de grade A) : l'acétate d'abiratéron, l'enzalutamide, le

cabazitaxel. Pas de recommandation de séquence pour l'instant. Un retraitement par docétaxel reste une option (Recommandation de grade C).

Dans tous les cas, la poursuite de la castration s'impose en association avec l'ensemble de ces traitements et le choix des patients doit être pris en considération.

D'une façon générale, les patients très âgés ou en mauvais état général ne doivent pas être traités par chimiothérapie ou doivent faire l'objet d'une évaluation spécifique notamment d'onco-gériatrie.

Les critères d'inclusion des essais de nouvelles hormonothérapies ont exclu les tumeurs avec différenciation neuro-endocrine qui doivent être traitées par chimiothérapie.

Concernant les traitements ciblant l'os, le denosumab et l'acide zoledronique ne doivent être utilisés que chez les patients présentant des métastases osseuses. Le denosumab s'est montré supérieur à l'acide zoledronique (Recommandation de grade A). Il n'est pas néphrotoxique et doit être associé à une supplémentation en vitamine D et calcium.

La place du radium 223 dans les schémas thérapeutiques n'est actuellement pas définie.

Liens d'intérêts

L. Salomon : Essais cliniques (AP-HP, AFU-GETUG) ; Rapports d'expertise (INCa) ; Conseil (Janssen-Cilag, Ferring, Amgen, Bouchara-Recordati) ; Congrès : intervenant (Ipsen, Janssen, Ferring, Sanofi, Astellas) ; Congrès : auditeur (Takeda, Pierre Fabre, Janssen-Cilag).

C. Bastide : Consultant (AFU) ; Essais cliniques (AP-HM, Suracap) ; Rapports d'expertise (AFU) ; Congrès : intervenant (Ipsen, Amgen, Astellas, Janssen, AstraZeneca).

P. Beuzeboc : Essais cliniques (Elixix, Ipsen, Sanofi, Amgen, Janssen, Oncogenex, Astellas, Merck, Bayer, AstraZeneca) ; Rapports d'expertise (Astellas, Janssen, Sanofi) ; Conseil (Astellas, Janssen, Sanofi) ; Conférences : intervenant (Sanofi, Janssen, Ferring, Ipsen).

L. Cormier : Essais cliniques (Étude Calypso, Étude PCA3, Étude QUALIPRO) ; Conférences : intervenant (Ipsen, Sanofi, Bouchara-Recordati, Ferring, Lilly) ; Conférences : auditeur (Ipsen, Bouchara-Recordati).

G. Fromont : Conseil (Myriad Genetics, Steba) ; Conférences : intervenant (Ipsen, Sanofi) ; Conférences : auditeur (Ipsen, Astellas, Takeda).

C. Hennequin : Essais cliniques (AFU GETUG, Astra-Zeneca) ; Conseils (Amgen, Astellas, Ferring, Ipsen, Roche, Sanofi Takeda) ; Conférences : intervenant (Astellas, Ferring, Ipsen, Janssen, Roche, Sanofi) ; Conférences : auditeur (Ipsen, Astellas, Roche).

P. Mongiat-Artus : Essais cliniques : (GETUG) ; Rapports d'expertise (Pierre Fabre) ; Conseil (Myriad Genetics) ; Conférences : intervenant (Ipsen, Sanofi, Astellas, Janssen, Amgen, Ferring) ; Conférences : auditeur (Ipsen, Sanofi, Astellas, Janssen, Amgen, Ferring).

M. Peyromaure et G. Ploussard ont déclaré n'avoir aucun lien d'intérêts pour cet article.

R. Renard-Penna : Essais cliniques (Takeda) ; Conférences : auditeur (Takeda, Ferring, Ipsen).

F. Rozet : Essais cliniques : (AFU GETUG, AXIPAN, Fr-Ieu-002) ; Conseil (Sanofi, Bouchara-Recordati, GSK, Astellas, Intuitive Surgical) ; Conférences : intervenant (Ipsen, Takeda) ; Conférences : auditeur (Ipsen, Astellas, Takeda).

D. Azria : Conseil (Janssen) ; Conférences : auditeur (Janssen, Sanofi).

P. Coloby : Essais cliniques (Ferring, Sanofi Aventis) ; Conseil (Ferring, Janssen, Keocyt) ; Conférences : intervenant (Astellas, AstraZeneca, Ferring, Janssen, Novartis, Pierre Fabre, Takeda) ; Conférences : auditeur (Astellas, Ferring, GSK, Ipsen, Janssen, Novartis, Pierre Fabre, Takeda).

V. Molinié : non transmis.

V. Ravery : Essais cliniques (Takeda) ; Rapports d'expertise (Recordati) ; Conseil (GSK, Zambon, Bayer) ; Conférences : intervenant (Zambon) ; Conférences : auditeur (Ipsen Biotech, Takeda).

X. Rébillard : Essais cliniques (Astellas, Ferring, Ipsen, Janssen, Takeda, Essais GETUG-AFU) ; Conseil (Bayer, Ipsen, Janssen, Sanofi) ; Conférences : intervenant (Ipsen, Janssen, Ferring, GSK, Sanofi, AstraZeneca) ; Membre du conseil d'administration de l'AFU, Membre de la Commission Scientifique Indépendante (CSI) des médecins (OG-DPC).

P. Richaud : Essais cliniques : (GETUG AFU) ; Conseil (Sanofi, Ipsen, Astellas, Tajeda, Ferring, Janssen) ; Conférences : intervenant (Sanofi, Ipsen, Astellas, Takeda, Ferring, Janssen) ; Conférences : auditeur (Ipsen, Astellas, Takeda, Bouchara-Recordati, Janssen).

A. Villers : Essais cliniques (Janssen, Takeda, Ferring, Steba Biotech) ; Conseil (Astellas, Ferring) ; Conférences : intervenant (Ipsen, Janssen, Ferring) ; Conférences : auditeur (Janssen) ; Versements substantiels au budget d'une institution dont vous êtes responsable (Astellas, Takeda, Ipsen).

M. Soulié : Essais cliniques : (AFU-GETUG - PHRC) ; Rapports d'expertise (HAS et INCa) ; Conseil (Boards Ferring, Sanofi, Janssen) ; Conférences : intervenant (Astellas, GSK, Ipsen, Janssen, Pierre Fabre, Novartis, Sanofi, Takeda, Zambon) ; Conférences : auditeur (Ipsen, Ferring, Janssen, Pierre Fabre).

Références

Classification TNM du cancer de prostate

- [1] American Joint Committee on Cancer: Cancer staging Handbook. Seventh ed Springer Eds 2010;525:34.
- [2] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.
- [3] D'Amico AV, Moul J, Carrol PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer specific mortality after surgery or irradiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate specific antigen era. *JCO* 2003;21:2163-72.

Anatomopathologie du cancer de prostate

- [1] Karram S, Trock BJ, Netto GJ, Epstein JI. Should intervening benign tissue be included in the measurement of discontinuous foci of cancer on prostate needle biopsy? Correlation with radical prostatectomy findings. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1351-5.
- [2] Delahunt B, Miller R J, Srigley J R, Evans A J, Samaratunga H. Gleason grading: past, present and future. *Histopathology* 2012;60:75-86.
- [3] Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Briffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 1: specimen handling. *Modern Pathol* 2011;24:6-15.
- [4] Cheng L, Montironi R, Bostwick D G, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology* 2012;60:87-117.

- [5] Van der Kwast T, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Modern Pathol* 2011;24:16-25.
- [6] Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, Van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 3: Extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Modern Pathol* 2011;24:26-38.
- [7] Hoon tan P, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, Van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 5: surgical margins. *Modern Pathol* 2011;24:48-57.
- [8] Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Modern Pathol* 2011;24:39-47.

Imagerie du cancer de prostate

- [1] Brock M, Eggert T, Palisaar RJ, Roghmann F, Braun K, Loppenberg B, et al. Multiparametric ultrasound of the prostate: adding contrast enhanced ultrasound to real-time elastography to detect histopathologically confirmed cancer. *J Urol* 2012;189:93-8.
- [2] Hovel AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63:387-95.
- [3] Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M et al. Prostate Cancer Diagnosis: Multiparametric MR-targeted Biopsy with Cognitive and Transrectal US-MR Fusion Guidance versus Systematic Biopsy: Prospective Multicenter Study. *Radiology* 2013;268:461-9.
- [4] Singh AK, Kruecker J, Xu S, Glossop N, Neeman Z, Choyke P, et al. Initial clinical experience with real-time transrectal ultrasonography-magnetic resonance imaging fusion-guided prostate biopsy. *BJU Int* 2008;101:841-5.
- [5] Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology* 2010;258:488-95.
- [6] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-57.

Chimio-prévention

- [1] Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, Smith JM. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). *Fed Proc* 1976;35:1332-38.
- [2] Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301:39-51.
- [3] Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;306:1549-56.
- [4] Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376:1741-50.

- [5] Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1871-80.
- [6] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24.
- [7] Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.
- [8] Scardino PT. The prevention of prostate cancer - the dilemma continues. *N Engl J Med* 2003;349:297-9.
- [9] Walsh PC. Chemoprevention of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1237-8.

Diagnostic du cancer de prostate

- [1] Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornu F, et al. Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations en oncurologie : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;20:S217-51.
- [2] Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398-403.
- [3] Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, Kumar A, Saedi MS, Payne JK, Evans CL et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61:6958-63.
- [4] Sokoll LJ, Wang Y, Feng Z, Kagan J, Partin AW, Sanda MG, et al. [-2]Proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a National Cancer Institute early detection research network validation study. *J Urol* 2008;180:539-43.
- [5] Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, Kagan J, Mizrahi IA, Broyles DL, et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network Study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1193-200.
- [6] Jansen FH, Van Schaik RHN, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol* 2010;57:921-7.
- [7] Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, Scattoni V, Lughezzani G, MacCagnano C, et al. p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total psa between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol* 2011;60:214-22.
- [8] Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of -2 proPSA combined with PSA and free PSA for Pca detection in 2 to 10 ng/ml PSA range. *J Urol* 2011;185:1650-5.
- [9] Site internet du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. <http://nomograms.mskcc.org/Prostate/PsaDoublingTime.aspx>
- [10] Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, Qian J, Drewnowska KP, Kamnitsky JC, et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. *J Urol* 2012;188:1726-31.
- [11] Auprich M, Augustin H, Budaüs L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, et al. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int* 2012;109:1627-35.
- [12] Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, Beuvon F, Bouazza N, Flam T, et al. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J Urol* 2013;189:493-9.
- [13] Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int* 2011;108:E171-8.
- [14] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:125-32.
- [15] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-90.
- [16] Moyer VA. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120-34.
- [17] Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer de la prostate chez les populations d'hommes présentant des facteurs de risque. Questions/Réponses 4 avril 2012; Available from www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1238094/depistage-du-cancer-de-la-prostate-par-dosage-du-psa-interet-non-demonstre-chez-les-hommes-presentant-des-facteurs-de-risque
- [18] Association française d'urologie. Cancer de la prostate et dépistage. 12/04/12; from www.urofrance.org/fileadmin/medias/afu/communiqués/2012-03-15_cancer-prostate.pdf
- [19] Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Maattanen L, Auvinen A, et al. Screening of prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings of the European Randomized Study of Screening of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2012;62:745-52.
- [20] Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al. Early detection of prostate cancer : European Urology Association of Urology recommendation. *Eur Urol* 2013;64:347-54.

Facteurs pronostiques

- [1] Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28:555-65.
- [2] Nelson CP, Rubin MA, Strawderman M, Montie JE, Sanda MG. Preoperative parameters for predicting early prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2002;59:740-6.
- [3] Patel DA, Pesti JC, McNeal JE, Gill H, Brooks JD, King CR. Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:6157-62.
- [4] King CR, Freedland SJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Aronson WJ, et al. Optimal timing, cutoff and method of calculation of preoperative prostate-specific antigen velocity to predict relapse after prostatectomy: a report from SEARCH. *Urology* 2007;69:732-7.
- [5] Palma D, Tyldsley S, Blood P, Liu M, Morris J, Pickles T. Prostate cohort outcomes initiative: Pretreatment PSA velocity as a predictor of disease outcome following radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1425-9.
- [6] D'Amico AV, Hui-Chen M, Renshaw AA, Sussman B, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying men diagnosed with clinically localized prostate cancer who are at high risk for death from prostate cancer. *J Urol* 2006;175:S11-5.
- [7] Teloken C, Da Ros CT, Caraver F, Weber FA, Cavalheiro AP, Graziottin TM. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *J Urol* 2005;174:2178-80.

- [8] Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, Ohkubo Y, Tatokoro M, Komai Y, et al. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:696-701.
- [9] Durand X, Xylinas E, Ploussard G, De la Taille A. Urinary biomarkers in prostate cancer: an update. *Prog Urol* 2010;20:1184-91.
- [10] Egevad L, Mazzuchelli R, Montironi R. Implications of the International Society of urological Pathology modified Gleason grading system. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:426-34.
- [11] Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61:480-7.
- [12] Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer* 2007;109:13-24.
- [13] Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau BD, Karakiewicz, et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. *Eur Urol* 2009;55:87-99.
- [14] Vargas HA, Akin O, Franiel T, MAzaheri Y, Zheng J, Moskowitz C, et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology* 2011;259:775-84.
- [15] Bloch BN, Genega EM, Costa DN, Pedrosa I, Smith MP, Kressel HY, et al. Prediction of prostate cancer extracapsular extension with high spatial resolution dynamic contrast-enhanced 3-T MRI. *Eur Radiol* 2012;22:2201-10.
- [16] Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hooogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63:387-95.
- [9] Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisah R, Horwich A, et al. Medium-term Outcomes of Active Surveillance for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol* 2013, Feb 18. doi:pil: S0302-2838(13)00132-2.
- [10] Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2013;189:S19-25.
- [11] Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Takehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63:597-603.
- [12] Mottet N. Place de la surveillance active dans le cancer de prostate: présentation du protocole français. *Prog Urol FMC* 2008;18:F12-6.
- [13] Moran PS, O'Neill M, Teljeur C, Flattery M, Murphy LA, Smyth G, et al. Robot-assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: A systematic review and meta-analysis. *Int J Urol* 2013;20:312-21.
- [14] Shikanov S, Woo J, Al-Ahmadi H, Katz MH, Zagaja GP, Shalhav AL, et al. Extrafascial versus interfascial nerve-sparing robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: comparison of functional outcomes and positive surgical margins characteristics. *Urology* 2009;74:611-6.
- [15] Marien T, Sankin A, Lepor H. Factors predicting preservation of erectile function in men undergoing open radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2009;181:1817-22.
- [16] Greco F, Hoda MR, Wagner S, Reichelt O, Inferrera A, Magno C, et al. Bilateral vs unilateral laparoscopic intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of surgical and functional outcomes in 457 patients. *BJU Int* 2011;108 583-7.
- [17] Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornu F, et al. Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommendations en oncologie urologie : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;20:S217-51.
- [18] Selli C, Montironi R, Bono A, Pagano F, Zattoni F, Manganelli J, et al. Effects of complete androgen blockade for 12 and 24 weeks on the pathological stage and resection margin status of prostate cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:508-13.
- [19] Van der Kwast TH, Tetu B, Candas B, Gomez JL, Cusan L, Labrie F. Prolonged neoadjuvant combined androgen blockade leads to a further reduction of prostatic tumor volume: three versus six months of endocrine therapy. *Urology* 1999;53:523-9.
- [20] Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, Warner J, Saad F, Klotz H, et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *J Urol* 2001;166:500-6.
- [21] Gravina GL, Festuccia C, Galatioto GP, Muzi P, Angelucci A, Ronchi P, et al. Surgical and biologic outcomes after neoadjuvant bicalutamide treatment in prostate cancer. *Urology* 2007;70:728-33.
- [22] Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002;167:112-6.
- [23] Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, Fradet Y, Nam R, Barkin J, et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* 2003;170:791-4.
- [24] Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;90:561-6.
- [25] Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2000;38:706-13.

Modalités thérapeutiques

- [1] Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975-80.
- [2] Staerman F, Peyromaure M, Irani J, Gaschignard N, Mottet N, Soulié M, et al. Place de la surveillance active dans le cancer de la prostate à faible risque de progression. *Prog Urol* 2011;21:448-54.
- [3] Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:203-13.
- [4] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-17.
- [5] Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29:2185-90.
- [6] Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:126-31.
- [7] Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008;112:2664-70.
- [8] Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010;58:831-5.

- [26] Van Poppel H. Neoadjuvant hormone therapy and radical prostatectomy: the jury is still out. *Eur Urol* 2001;39:10-4.
- [27] Prezioso D, Lotti T, Polito M, Montironi R. Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3.75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy: a randomized study. *Urol Int* 2004;72:189-95.
- [28] Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2329-35.
- [29] Bolla M, Van Poppel H, Collette L, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572-8.
- [30] Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;27:2924-30.
- [31] Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-62.
- [32] Créhange G, Chen CP, Hsu CC, Kased N, Coakley FV, Kurhanewicz J, Roach M 3rd. Management of prostate cancer patients with lymph node involvement: a rapidly evolving paradigm. *Cancer Treat Rev* 2012;38:956-67.
- [33] McLeod DG, See WA, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, et al. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median followup. *J Urol* 2006;176:75-80.
- [34] Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472-29.
- [35] Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:100-5.
- [36] Hummel S, Simpson EL, Hemingway P, Stevenson MD, Rees A. Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14:1-108, iii-iv.
- [37] Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1405-18.
- [38] Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1310-7.
- [39] Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25:5366-73.
- [40] Roach M, 3rd, DeSilvio M, Valicenti R, Grignon D, Asbell SO, Lawton C, et al. Whole-pelvis, «mini-pelvis,» or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:647-53.
- [41] Riou O, Regnault de la Mothe P, Azria D, Ailleres N, Dubois JB, Fenoglietto P. Simultaneous integrated boost plan comparison of volumetric-modulated arc therapy and sliding window intensity-modulated radiotherapy for whole pelvis irradiation of locally advanced prostate cancer. *J Appl Clin Med Phys* 2013;14:4094.
- [42] Riou O, Laliberté B, Azria D, Menkarios C, Llacer Moscardo C, Dubois JB, et al. Implementing intensity modulated radiotherapy to the prostate bed: dosimetric study and early clinical results. *Med Dosim* 2013;38:117-21.
- [43] Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-18.
- [44] Quero L, Wong-Hee-Kam S, Rivera S, Hennequin C. Association hormonothérapie et radiothérapie dans le cancer de prostate localement avancé. *Bull Cancer* 2012;99:30-6.
- [45] Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066-73.
- [46] Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:2104-11.
- [47] Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8.
- [48] Mottet N, Peneau M, Mazeran JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012;62:213-9.
- [49] Guzzo TJ, Levin BM, Lee R, Guo M, Chen Z, Whittington R, et al. Relationship of biochemical outcome to percentage of positive biopsies in men with clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Urology* 2008;71:723-7.
- [50] Nurani R, Wallner K, Merrick G, Virgin J, Orio P, True LD. Optimized prostate brachytherapy minimizes the prognostic impact of percent of biopsy cores involved with adenocarcinoma. *J Urol* 2007;178:1968-73.
- [51] Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11:6-19.
- [52] Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:327-33.
- [53] Hennequin C, Cormier L, Richaud P, Bastide C, Beuzebec P, Fromont G, et al. Curiethérapie prostatique : indications et résultats. *Prog Urol* 2013;23:378-85.
- [54] Dosoretz AM, Chen MH, Salenius SA, Ross RH, Dosoretz DE, Katin M, et al. Mortality in men with localized prostate cancer treated with brachytherapy with or without neoadjuvant hormone therapy. *Cancer* 2010;116:837-42.
- [55] Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural history of clinically staged low- and intermediate-risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:349-54.
- [56] Munro NP, Al-Qaisieh B, Bownes P, Smith J, Carey B, Bottomley D, et al. Outcomes from Gleason 7, intermediate risk, localized prostate cancer treated with Iodine-125 monotherapy over 10 years. *Radiother Oncol* 2010;96:34-7.
- [57] Stone NN, Potters L, Davis BJ, Ciezki JP, Zelefsky MJ, Roach M, et al. Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on biochemical failure and survival outcomes in patients with Gleason score 7-10 prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:341-6.

- [58] Rebillard X, Soulié M, Chartier-Kastler E, Davin JL, Mignard JP, Moreau JL, et al. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU Int* 2008;101:1205-13.
- [59] Warmuth M, Johansson T, Mad P. Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound for the primary and salvage treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2010;58:803-15.
- [60] Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, et al. Multicentric oncologic outcomes of high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol* 2010;58:559-66.
- [61] Crouzet S, Chapelon JY, Rouviere O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland Ablation of Localized Prostate Cancer with High-intensity Focused Ultrasound: Oncologic Outcomes and Morbidity in 1002 Patients. *Eur Urol*. 2013 Apr 30 [Epub ahead of print].
- [62] Finley DS, Pouliot F, Miller DC, Belldegrun AS. Primary and salvage cryotherapy for prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2010;37:67-82.
- [63] Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, Hirao Y. Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009;115:3437-45.
- [64] Crook JM, O'callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:895-903.
- [65] Calais Da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2009;55:1269-77.
- [66] Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Viitanen J, Lundstedt S, Tammela TL FinnProstate Group. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomised Finn Prostate Study VII: quality of life and adverse effects. *Eur Urol* 2013;63:111-20.
- [67] Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, Russel C, Leitenberger A, Wolff JM TAP22 Investigators Group. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012;110:1262-9.
- [68] Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314-25.
- [69] Levine G, D'amico A, Berger P, Clark P, Eckel R, Keating N, et al Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk. *Circulation* 2010;121:1-8.
- [70] Oefelein Mg, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1005-7.
- [71] www.shef.ac.uk/FRAX/
- [72] Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2012;79:304-13.
- [73] De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
- [74] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. COU-AA-302 Investigators. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
- [75] Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller MD, et al, the AFFIRM Investigators. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
- [76] Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in patients with hormone refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study (9182). *J Clin Oncol* 1999;17:2506-13.
- [77] Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moor MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone and low dose prednisone in patients with hormonally resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1556-64.
- [78] Tannock IF, De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
- [79] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
- [80] Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, Berry WR, Kelly WK, Eymard JC, et al. Meta-analysis of Estramustine in Prostate Cancer (MECaP) Trialists' Collaborative Group. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007;8:994-1000.
- [81] Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:117-24.
- [82] De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JH, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
- [83] Beer TM, Gaezotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;81:1425-7.
- [84] Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic hormone-refractory, docetaxel-sensitive, prostate cancer: A retrospective multicenter study (TRIADE) *BJU International* 2010;106:974-8.
- [85] Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damio R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.

Recommandations thérapeutiques

- [1] Andren O, Garmo H, Mucci L, Andersson SO, Johansson JE, Fall K. Incidence and mortality of incidental prostate cancer: a Swedish register-based study. *Br J Cancer* 2009;100:170-3.
- [2] Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988;140:1340-4.
- [3] Lowe BA, Listrom MB. Management of stage A prostate cancer with a high probability of progression. *J Urol* 1988;140:1345-7.
- [4] Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:781-9.
- [5] Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998;159:1431-6.
- [6] Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-13.
- [7] Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:126-31.

- [8] Carter HB, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, Landis P, Walsh PC, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007;178:2359-64.
- [9] Dall'era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008;112:2664-70.
- [10] Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler T, Scardino PT. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004;171:1520-4.
- [11] Hardie C, Parker C, Norman A, Eeles R, Horwich A, Huddart R, et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int* 2005;95:956-60.
- [12] Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009;55:1321-30.
- [13] Ploussard G, Salomon L, Xylinas E, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, et al. Pathological findings and prostate specific antigen outcomes after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance: does the risk of misclassification vary according to biopsy criteria? *J Urol* 2010;183:539-44.
- [14] Conti SL, Dall'era M, Fradet V, Cowan JE, Simko J, Carroll PR. Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *J Urol* 2009;181:1628-33.
- [15] Bul M, Zhu X, Rannikko A, Staerman F, Valdagni R, Pickles T, et al. Radical prostatectomy for low-risk prostate cancer following initial active surveillance: results from a prospective observational study. *Eur Urol* 2012;62:195-200.
- [16] Xia J, Trock BJ, Cooperberg MR, Gulati R, Zeliadt SB, Gore JL, et al. Prostate cancer mortality following active surveillance versus immediate radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2012;18:5471-8.
- [17] Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-8.
- [18] Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28:535-43.
- [19] Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Yossepowitch O, Vickers AJ, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27:4300-05.
- [20] Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural history of clinically staged low- and intermediate-risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:349-54.
- [21] Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-6.
- [22] Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2008;5:1194-201.
- [23] Cruzet S, Chapelon JY, Rouviere O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland Ablation of Localized Prostate Cancer with High-intensity Focused Ultrasound: Oncologic Outcomes and Morbidity in 1002 Patients. *Eur Urol* 2013 (in press).
- [24] Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:29-37.
- [25] Peneau M, Villers A., Molinie V, Theis D, Soulie M. Indications de la lymphadénectomie ilio-obturatrice dans le cancer de prostate cliniquement localisé. *Prog Urol* 2004;14:287-94.
- [26] Bill Axelson A, Holmberg L, Rutuu M, Haqqman M, Andersson So, Bratell S. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977-84.
- [27] Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group 4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:144-54.
- [28] Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28:535-43.
- [29] Bastide C, Soulié M, Davin JI, Rossi D. Marges positives après prostatectomie totale : aspects techniques et valeur pronostique. *Prog Urol* 2007;17:182-8.
- [30] D'Amico Av, Whittington R, Malkowicz Sb, Schultz D, Tomaszewski Je, Wein A. Prostate specific antigen outcome based on the extent of extracapsular extension and margin status in patients with seminal vesicle negative prostate carcinoma of Gleason score < or = 7. *Cancer* 2000;88:2110-5.
- [31] D'Amico Av, Whittington R, Malkowicz Sb, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002;95:281-6.
- [32] Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Dotan ZA, Fearn PA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:715-7.
- [33] Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, Van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-6.
- [34] Pollack A, Zagars G, Starkschall G, Antolak J, Lee J, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson Phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-105.
- [35] Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23:1192-9.
- [36] Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efsthathiou JA, Coen JJ. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: Long-term results from proton radiation oncology group/American college of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28:1106-12.
- [37] Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1056-63.
- [38] Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:67-74.
- [39] Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Levendag PC, Lebesque JV. Subgroup analysis of patients with localized prostate cancer treated within the Dutch-randomized dose escalation trial. *Radiother Oncol* 2010;96:13-8.
- [40] Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol* 2011;60:1133-9.
- [41] D'Amico A, Manola J, Loffredo M, Renshaw A, Dellacroce A, Kantoff P. 6-month suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2004;292:821-7.

- [42] D'Amico Av, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289-95.
- [43] Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-18.
- [44] Bolla M. Intermediate- and high-risk prostate cancer: a plea for high-dose, high-precision intensity-modulated radiotherapy with a modulated duration of androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2011;60:1140-1.
- [45] Graverson PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. RADICAL prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 1990;36:493-8.
- [46] Steineck G, Helgesen F, Adolfsson JW, Johansson JE, Norlen BJ, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002;347:790-6.
- [47] Bul M, Van Den Bergh RC, Zhu X, Rannikko A, Vasarainen H, Bangma CH, et al. Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer. *BJU Int* 2012;110:1672-7.
- [48] Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013;63:101-7.
- [49] Dahabreh IJ, Chung M, Balk EM, Yu WW, Mathew P, Lau J, et al. Active surveillance in men with localized prostate cancer: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:582-90.
- [50] Abern MR, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Presti JC Jr, Amling CL, et al. Delayed radical prostatectomy for intermediate-risk prostate cancer is associated with biochemical recurrence: possible implications for active surveillance from the SEARCH database. *Prostate* 2013;73:409-17.
- [51] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.
- [52] Ho AY, Burri RJ, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Radiation dose predicts for biochemical control in intermediate-risk prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:16-22.
- [53] Dattoli M, Wallner K, True L, Cash J, Sorace R. Long-term outcomes after treatment with brachytherapy and supplemental conformal radiation for prostate cancer patients having intermediate and high-risk features. *Cancer* 2007;110:551-5.
- [54] Stock RG, Yamalachi S, Hall SJ, Stone NN. Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation. *J Urol* 2010;183:546-50.
- [55] Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural history of clinically staged low- and intermediate-risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:349-54.
- [56] Zebentout O, Aparidian R, Beaulieu L, Harel F, Martin Ag, Vigneault E. Clinical outcome of intermediate risk prostate cancer treated with iodine 125 monotherapy: The Hotel-Dieu of Quebec experience. *Cancer Radiother* 2010;14:183-8.
- [57] Hinnen KA, Battermann JJ, Van Roermund JG, Moerland MA, Jürgenliemk-Schulz IM, Frank SJ, et al. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1433-8.
- [58] Munro Np, Al-Qaisieh B, Bownes P, Smith J, Carey B, Bottomley D, et al. Outcomes from Gleason 7, intermediate risk, localized prostate cancer treated with Iodine-125 monotherapy over 10 years. *Radiother Oncol* 2010;96:34-7.
- [59] Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007;83:3-10.
- [60] Nag S, Beyer D, Friedland Jr, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:789-99.
- [61] Ragde H, Korb L, Elgamal A, Grado G, Nadir B. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer* 2000;89:135-41.
- [62] Hurwitz MD, Halabi S, Archer L, McGinnis LS, Kuettel MR, Dibiasi SJ, et al. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen deprivation for treatment of intermediate-risk prostate cancer: long-term results of CALGB 99809. *Cancer* 2011;117:5579-88.
- [63] Stock RG, Yalamanchi S, Hall SJ, Stone NN. Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation. *J Urol* 2010;183:546-50.
- [64] Ho AY, Burri RJ, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Radiation dose predicts for biochemical control in intermediate-risk prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:16-22.
- [65] Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orio PF 3rd, Skoglund S, et al. 15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:57-64.
- [66] Rebillard X, Soulié M, Davin JL et CCAFU. Traitement par HIFU du cancer de la prostate : revue de la littérature et indications de traitement. *Prog Urol* 2003;13:1428-57.
- [67] Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:1194-201.
- [68] Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, et al. Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol* 2010;58:559-66.
- [69] Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD005010.
- [70] Donnelly BJ, Saliken JC, Brasher PM, Ernst SD, Rewcastle JC, Lau H, et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer. *Cancer* 2010;116:323-30.
- [71] Pisters LL. Cryotherapy for prostate cancer: ready for prime time? *Curr Opin Urol* 2010;20:218-22.
- [72] Bahn D, De Castro Abreu AL, Gill IS, Hung AJ, Silverman P, Gross ME, et al. Focal cryotherapy for clinically unilateral, low-intermediate risk prostate cancer in 73 men with a median follow-up of 3.7 years. *Eur Urol* 2012;62:55-63.
- [73] Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013;63:1040-8.
- [74] Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastas-

- tic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066-73.
- [75] Pilepich M, Winter K, Lawton C, Krisch R, Wolkov H, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma - long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-90.
- [76] Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:2104-11.
- [77] Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8.
- [78] Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinier V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012;62:213-9.
- [79] Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516-27.
- [80] Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497-504.
- [81] Rozet F, Hennequin C, Fromont G, Mongiat-Artus P, Bastide C, Beuzeboc P, et al. Tumeurs de la prostate à haut risque. *Revue du CC-AFU. Prog Urol* 2011;21:901-8.
- [82] Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008;53:941-9.

Suivi après traitement

- [1] Lattouf JB, Saad F. Digital rectal exam following prostatectomy: is it still necessary with the use of PSA? *Eur Urol* 2003;43:333-6.
- [2] Soulié M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschnigard N, Grosclaude P, et al. Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Recommandations 2007 en onco-urologie. *Cancer de la prostate. Prog Urol* 2007;17:1157-230.
- [3] Simmons Mn, Stephenson Aj, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51:1175-84.
- [4] Roach M 3rd, Hanks G, Thames H JR, Schellhammer P, Shipley WU, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965-74.
- [5] Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10 year biochemical (PSA) control of prostate cancer with 125I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phy* 2001;51:31-40.
- [6] Caloglu M, Ciezki J. Prostate specific antigen bounce after prostate brachytherapy: review of a confusing phenomenon. *Urology* 2009;74:1183-90.
- [7] Thompson A, Keys M, Pickles A, Palma D, Moravan V, Spadinger I, et al. Evaluation of the Phoenix definition of biochemical failure after (125I) prostate brachytherapy: can PSA kinetics distinguish PSA failure for PSA bounces? *Int J Rad Oncol Biophys* 2010;78:415-21.
- [8] Schiavina R, Ceci F, Brunocilla E, Vagnoni V, Gacci M, Castellucci P, et al. The Dilemma of localizing disease relapse after radical treatment for prostate cancer: which is the value of the actual imaging techniques. *Curr Radiopharm* 2013, in press

- [9] Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int* 2009;104:1058-62.
- [10] Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group J Clin Oncol 2008;26:1148- 59.

Échec après traitement

- [1] Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51:1175-84.
- [2] Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965-74.
- [3] Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int* 2009;104:1058-62.
- [4] Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol* 2004;17:2285-90.
- [5] Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
- [6] Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens J, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43:649-59.
- [7] Boonsirikamchai P, Kaur H, Kuban DA, Jackson E, Hou P, Choi H. Use of maximum slope images generated from dynamic contrast-enhanced MRI to detect locally recurrent prostate carcinoma after prostatectomy: a practical approach. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:228-36.
- [8] Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macera A, Bona MC, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009;19:761-9.
- [9] Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebucchi CN, Scardino PT, Scher HJ, et al. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004;231:379-85.
- [10] Akin O, Gultekin DH, Vargas HA, Zheng J, Moskowitz C, Pei X, et al. Incremental value of diffusion weighted and dynamic contrast enhanced MRI in the detection of locally recurrent prostate cancer after radiation treatment: preliminary results. *Eur Radiol* 2011;21:1970-8.
- [11] Kim CK, Park BK, Lee HM. Prediction of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: incremental value of 3T diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:391-7.
- [12] Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47:287-97.
- [13] Vilain D, Hameg A, Tainturier C. Scintigraphie osseuse chez les patients présentant des métastases en uro-oncologie : revue de la littérature. *Prog Urol* 2008;18:S202-7.

- [14] Jadvar H. Molecular imaging of prostate cancer: PET radiotracers. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:278-91.
- [15] Price DT, Coleman RE, Liao RP, Robertson CN, Polascik TJ, DeGrado TR. Comparison of [18 F]fluorocholine and [18 F]fluorodeoxyglucose for positron emission tomography of androgen dependent and androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2002;168:273-80.
- [16] Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol* 2012;62:68-75.
- [17] Eschmann SM, Pfannenber AC, Rieger A, Aschoff P, Muller M, Paulsen F, et al. Comparison of 11C-choline-PET/CT and whole body-MRI for staging of prostate cancer. *Nuklearmedizin* 2007;46:161-8.
- [18] Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE, MacDonald OK, Wehle MJ, Kozelsky TF, et al. Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system. *J Urol* 2006;176:985-90.
- [19] Cotter SA, Chen MH, Moul JW, Lee WR, Koontz BF, Anscher MS, et al. Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death. *Cancer* 2011;117:3925-32.
- [20] Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Onc* 2007;25:2035-41.
- [21] Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1310-7.
- [22] Paparel P, Soulie M, Mongiat-Artus P, Cornud F, Borgogno C. Prostatectomie de rattrapage après radiothérapie externe pour cancer de la prostate : indications, morbidité et résultats. Une revue du CC-AFU. *Prog Urol* 2012;20:317-26.
- [23] Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61:961-71.
- [24] Heidenreich A, Richter S, Thuer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010;57:437-43.
- [25] Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, Roach M 3rd, Nash M, Gottschalk A, et al. Salvage HDR Brachytherapy for Recurrent Prostate Cancer After Previous Definitive Radiation Therapy: 5-Year Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:324-9.
- [26] Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1338-44.
- [27] Ramey SJ, Marshall DT. Re-irradiation for salvage of prostate cancer failures after primary radiotherapy. *World J Urol* 2012 Sep 28 [Epub ahead of print].
- [28] Crouzet S, Murat FJ, Pommier P, Poissonnier L, Pasticier G, Rouviere O, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: early salvage high-intensity focused ultrasound improves oncologic outcomes. *Radiother Oncol* 2012;105:198-202.
- [29] Mouraviev V, Spiess PE, Jones JS. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. *Eur Urol* 2012;61:1204-11.
- [30] Pinover W, Horwitz E, Hanlon A, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer* 2003;97:1127-33.
- [31] Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Timing of salvage hormonal therapy in prostate cancer patients with unfavorable prognosis treated with radiotherapy: a secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1301-6.
- [32] Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:895-903.
- [33] Crouzet S, Chapelon JY, Rouviere O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland Ablation of Localized Prostate Cancer with High-intensity Focused Ultrasound: Oncologic Outcomes and Morbidity in 1002 Patients. *Eur Urol* 2013, in press.
- [34] Pasticier G, Chapet O, Badet L, Ardiet JM, Poissonnier L, Murat FJ, et al. Salvage radiotherapy after high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: early clinical results. *Urology* 2008;72:1305-9.
- [35] Riviere J, Bernhard JC, Robert G, Wallerand H, Deti E, Maurice-Tison S, et al. Salvage radiotherapy after high-intensity focussed ultrasound for recurrent localised prostate cancer. *Eur Urol* 2010;58:567-73.
- [36] Tannock IF, De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
- [37] De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JH, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
- [38] Beer TM, Gaetzotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;81:1425-7.
- [39] Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic hormone-refractory, docetaxel-sensitive, prostate cancer: A retrospective multicenter study (TRIADE). *BJU International* 2010;106:974-8.
- [40] Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damio R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
- [41] Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
- [42] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, De Souza P, et al. COU-AA-302 Investigators. *N Engl J Med*. 2013;368:138-48.
- [43] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
- [44] De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
- [45] Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller MD, et al. the AFFIRM Investigators. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.