

Item 307 (Item 156) – Cancer de la prostate

Collège Français des Urologues

2014

Table des matières

1. Pour comprendre.....	3
2. Introduction.....	3
2.1. Épidémiologie.....	3
2.2. Facteurs de risques.....	3
2.3. Enjeux dans le cancer de la prostate/problématique du dépistage.....	4
3. Diagnostic.....	4
3.1. Diagnostic clinique.....	4
3.2. Diagnostic biologique.....	5
3.3. Les biopsies de prostate.....	6
3.4. Place de l'imagerie dans le diagnostic.....	7
4. Classification TNM – grade histopronostique.....	8
4.1. Histologie du cancer de prostate : score de Gleason.....	8
4.2. Classification TNM de 2009.....	9
4.3. Classification de D'Amico.....	10
5. Traitements.....	10
5.1. Options thérapeutiques.....	10
5.2. Stratégie thérapeutique.....	16
6. Surveillance.....	18
Annexes.....	19

Objectifs ENC

- Diagnostiquer une tumeur de la prostate.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- L'étudiant doit connaître les stratégies de prévention, de dépistage, de diagnostic et de traitement du cancer de la prostate, afin de participer à la décision thérapeutique multidisciplinaire et à la prise en charge du malade à tous les stades de sa maladie.
- Rappels des items ECN :
 - 138 : Cancer : épidémiologie, cancérogénèse, développement tumoral, classification
 - 139 : Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers
 - 140 : Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques ; stadification ; pronostic
 - 141 : Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade
 - 156 : Tumeurs de la prostate

1. Pour comprendre

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans, il est exceptionnel avant 40 ans.

Il s'agit de la 2^e cause de décès par cancer chez l'homme (9 000 décès par an en France) après le cancer du poumon.

Le nombre de décès par cancer de la prostate représente 10 % des décès par cancer.

L'incidence du cancer de la prostate est en augmentation en raison du dépistage. On estime qu'environ **1 Français sur 8 se voit révéler un cancer de prostate au cours de sa vie**.

Il s'agit donc d'un véritable enjeu de santé publique. L'histoire naturelle de la maladie est le plus souvent lente, et l'enjeu est de distinguer les formes indolentes des formes agressives.

2. Introduction

2.1. Épidémiologie

En France, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent de l'homme de plus de 50 ans (près de 70 000 nouveaux cas par an) et représente la seconde cause de décès par cancer chez l'homme (9 000 décès par an). La mortalité est en baisse constante depuis 1990 : elle est passée de 17,8/100 000 en 1990 (taux standardisé monde) à 10,8/100 000 en 2011, soit une baisse de 26 % sur toute la période.

Son incidence sur les séries autopsiques est de plus de 70 % chez les hommes âgés de plus de 90 ans.

2.2. Facteurs de risques

Il existe 2 groupes à risque :

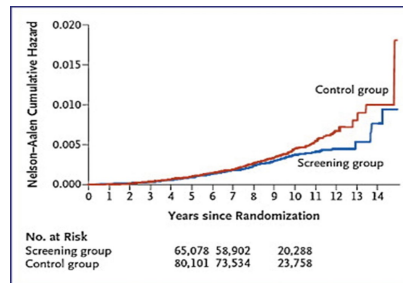
- les patients **afro-antillais** ;
- les patients ayant un **antécédent familial de cancer de la prostate** en particulier en cas d'au moins 2 parents collatéraux ou de la survenue de cancer chez un parent âgé de moins de 55 ans. Lorsque 3 membres d'une fratrie sont atteints, le risque relatif est de 11.

2.3. Enjeux dans le cancer de la prostate/problématique du dépistage

Il existe un débat en cours sur l'intérêt du dépistage dans un cancer de la prostate. Il est clairement établi qu'un dépistage de masse n'est pas nécessaire pour le cancer de la prostate, mais la question d'un dépistage individuel reste d'actualité. Les épidémiologistes ainsi que les autorités sanitaires françaises sont contre un dépistage de masse et contre l'utilisation large du PSA, alors que l'Association française d'urologie tout comme l'Association européenne d'urologie souligne l'intérêt d'un dépistage individuel pour les hommes jeunes ayant une espérance de vie de plus de 10 ans. Ainsi, il peut être proposé après discussion avec le patient, la réalisation du PSA et du toucher rectal à partir de 45 ans pour les patients à risque et à partir de 50 ans pour les autres.

L'étude ERSPC sur le dépistage systématique du cancer par toucher rectal et PSA *versus* non-dépistage conclut en faveur du dépistage pour la réduction de la mortalité par cancer de la prostate et par réduction des formes métastatiques diagnostiquées. Comme le démontre la figure 1, le bénéfice d'un dépistage s'exprime clairement au-delà de 10 ans de suivi.

Figure 1 : Courbes de survie des hommes inclus dans un programme de dépistage européen (homme dépisté « screening group » randomisé contre non-dépisté « control group ») montrant un avantage au-delà de 10 ans de suivi



(Schroder *New Engl J Med* 2012)

Recommandations Association française d'urologie (2011)

- Pas de dépistage systématique du cancer de la prostate.
- Dépistage individuel après information objective pour ne pas laisser méconnaître et laisser évoluer un éventuel cancer agressif de la prostate.
- Le dépistage repose sur le toucher rectal et sur le dosage du PSA.
- Le dépistage pourrait être recommandé à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de développer un cancer de la prostate : origine afro-antillaise ou antécédent familial (au moins deux cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans).
- Le dépistage peut sinon être recommandé chez les hommes âgés de 50 ans à 74 ans, si l'espérance de vie est > 10 ans.
- Le dépistage n'est pas recommandé chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée inférieure à 10 ans en raison d'un âge avancé ou de comorbidités sévères.
- Si le PSA est > 4 ng/mL, une consultation urologique est recommandée pour avis, en vue de l'indication d'une biopsie prostatique échoguidée (12 prélèvements).

3. Diagnostic

Le plus souvent, le diagnostic du cancer de prostate se fait alors que le patient est **asymptomatique**.

3.1. Diagnostic clinique

1) Les signes fonctionnels

La présence de certains symptômes peut faire évoquer un cancer de prostate localement avancé ou métastatique :

- des troubles urinaires irritatifs ou obstructifs, signe d'un envahissement trigonal par le cancer de prostate ;
- une hémospérmié, une hématurie ;
- une altération de l'état général ;
- des douleurs osseuses, révélatrices de métastases osseuses ;
- des signes neurologiques (paresthésie, déficit musculaire des jambes, un syndrome de la queue-de-cheval) faisant évoquer une compression médullaire par des métastases rachidiennes.

2) Le toucher rectal

Le toucher rectal doit être systématiquement réalisé même si le PSA est normal. Il permet de suspecter un cancer de la prostate de la zone périphérique. Il peut donc être normal. L'aspect de la glande est apprécié.

Il doit être recherché :

- un nodule dur, irrégulier, non douloureux (pas forcément en relation avec un cancer) ;
- un envahissement de la capsule, des vésicules séminales ou des organes de voisinage.

Toute anomalie perçue au toucher rectal pose l'indication de la réalisation de biopsies de prostate.

3) L'examen clinique

L'examen clinique s'attachera à rechercher d'autres signes évocateurs du cancer de prostate ou d'une complication :

- palpation des fosses lombaires (contact lombaire ?) ;
- œdème d'un des membres inférieurs ;
- examen neurologique.

3.2. Diagnostic biologique

1) Dosage du PSA total sérique (*Prostate Specific Antigen*)

Le PSA est une protéine de la famille des kallikréines jouant un rôle dans la liquéfaction du sperme. Dans certaines circonstances, son passage sérique est possible. Cette protéine est spécifique de la prostate mais pas du cancer de la prostate puisque d'autres pathologies comme l'hyperplasie bénigne de la prostate, l'inflammation ou l'infection vont modifier le taux sérique. La valeur normale du taux sérique du PSA est **inférieure** à 4 ng/mL pour l'ensemble de la population tout âge confondu. Dans la mesure où le PSA est lié au volume de la prostate et donc de l'âge il convient d'adapter le taux : < 3 ng/mL pour les hommes de 50 à 60 ans, < 4 ng/mL de 60 à 70 ans et de 5 ng/mL au-delà de 70 ans.

Une valeur du PSA supérieure à la normale doit faire discuter la réalisation de biopsies prostatiques échoguidées.

2) Rapport PSA libre/PSA total

Le PSA peut dans le sang soit rester libre soit se fixer à des macromolécules. Il est possible de doser les différentes fractions. Dans le cancer de prostate, la fraction de PSA libre est moins élevée que dans l'hyperplasie de prostate. Il a été établi qu'un rapport PSA libre sur PSA total supérieur à 20 % est plus en faveur d'une hyperplasie bénigne de la prostate, alors qu'un **rapport de moins de 10 %** est en faveur d'un cancer ou d'une prostatite.

La réalisation de ce test est en seconde intention chez des patients ayant un PSA supérieur à la normale et chez qui une première série de biopsies a déjà été réalisée.

3) Autres marqueurs : proPSA, PCA3

La recherche fondamentale en clinique apporte régulièrement des pistes pour de nouveaux marqueurs du cancer de la prostate afin d'améliorer les sensibilités et spécificités du taux de PSA.

Le PCA3 est un gène non codant surexprimé par le cancer de la prostate. Il est possible de doser les ARNm du PCA3 et du PSA dans les urines après massage prostatique. Le rapport ARNm PCA3/PSA urinaire > 35 pourrait être en faveur du cancer de la prostate. Cela reste un examen coûteux en pratique courante. Le dosage a été reconnu par la FDA comme pouvant aider le praticien à guider son indication de biopsies de la prostate. Actuellement disponible en France, son remboursement n'est pas encore d'actualité.

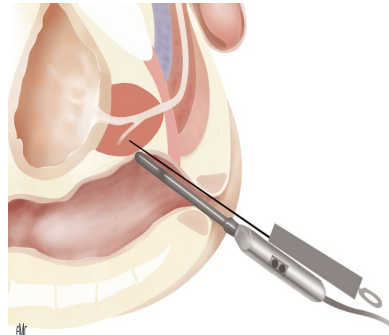
Un autre test évaluant des fractions du PSA dans le sang, dont le proPSA, pourrait aussi être disponible à l'avenir afin de mieux indiquer les biopsies prostatiques.

3.3. Les biopsies de prostate

1) Indication

Les biopsies sont le seul examen permettant d'affirmer en cas de positivité le cancer de la prostate (figure 2). Elles sont donc indiquées en cas de suspicion de cancer sur le toucher rectal ou en cas de progression ou d'élévation du taux de PSA.

Figure 2 : Biopsies échoguidées par voie transrectale



Source : B. Djavan. *Biopsie prostatique : techniques et indications*. EMC - Techniques chirurgicales - Urologie 2010 : 1-16 [Article 41-265].

Elles permettent de **faire le diagnostic de cancer** mais aussi de préciser son agressivité par plusieurs paramètres :

- le score de Gleason (degré de différenciation du cancer) ;
- le nombre de biopsies positives sur la totalité des biopsies réalisées ;
- la longueur d'envahissement du cancer sur les biopsies ;
- l'infiltration ou l'envahissement de la capsule et des espaces péri-prostatiques.

2) Modalité de réalisation

Les biopsies sont réalisées par échoguidage, par voie **transrectale**, sous anesthésie locale (ou rarement générale), sous **antibioprophylaxie** et après lavement rectal.

Le nombre moyen de biopsies est de 12 prélèvements.

3) Complications

Le patient doit être informé des risques liés à la réalisation de biopsies :

- rétention d'urine ;
- douleurs périnéales ;
- malaise vagal, hypotension ;
- prostatite aiguë (2 % des biopsies), septicémie, décès par choc septique ;
- complications hémorragiques (urétrorragie, rectorragie, hémospémie, hématurie) en particulier chez les patients sous anticoagulant ou sous antiagrégant plaquettaire.

IMPORTANT

Le cancer de la prostate est un diagnostic **anatomopathologique** : les biopsies de prostate sont donc indispensables au diagnostic.

3.4. Place de l'imagerie dans le diagnostic

1) Échographie endorectale

L'échographie de la prostate n'a pas sa place dans le bilan diagnostique du cancer de prostate. Sa seule utilisation dans le cancer de la prostate est le guidage des biopsies.

2) IRM et IRM multiparamétrique

L'IRM s'impose comme l'examen pour le diagnostic et le pronostic du cancer de la prostate par l'amélioration de sa définition et l'utilisation d'injection de gadolinium. De plus en plus, l'interprétation inclut différentes séquences dont la séquence T2, la diffusion, la restriction ou l'hypervascularisation prenant le nom d'IRM multiparamétrique.

Actuellement, elle est recommandée selon l'AFU dans les cancers de prostate de **risque intermédiaire et élevé** pour évaluer le siège des tumeurs, l'infiltration ou le franchissement de la capsule et l'envahissement des vésicules séminales.

Enfin, l'IRM peut mettre en évidence des adénopathies suspectes pelviennes ou des lésions osseuses des os du pelvis.

3) Scanner abdomino-pelvien

Le scanner abdomino-pelvien fait partie des examens recommandés dans le bilan d'extension du cancer de la prostate. Il peut mettre en évidence des adénopathies pelviennes et rétropéritonéales ou des lésions osseuses **ostéocondensantes**. Il peut aussi mettre en évidence d'autres pathologies tumorales.

4) Scintigraphie osseuse

La scintigraphie reste l'examen de référence pour la recherche de métastases osseuses par la présence de foyers d'hyperfixation. Sa limite reste sa faible spécificité.

Elle doit être réalisée dans le cadre du cancer de prostate de **risque intermédiaire et haut risque** D'Amico.

5) PET-Scan à la choline

En cours de développement, cette technique semble être un examen prometteur notamment dans la détection précoce de récurrence de cancer de prostate sous la forme de métastases ganglionnaires ou viscérales. Elle reste inférieure à la scintigraphie osseuse pour le diagnostic ou le suivi des métastases osseuses. La technique est d'autant plus sensible et spécifique que le taux de PSA est supérieur à 2 ng/mL en cas de progression biologique après un traitement local. Le PET-Scan n'est pas recommandé actuellement.

4. Classification TNM – grade histopronostique

4.1. Histologie du cancer de prostate : score de Gleason

Dans 90 % des cas, l'histologie du cancer de prostate est un **adénocarcinome**. Celui-ci se développe préférentiellement dans la **partie périphérique** de la prostate par opposition à la zone de transition où se développe l'hyperplasie bénigne.

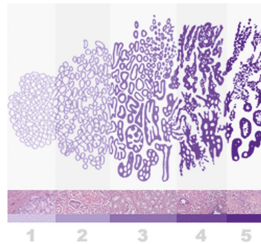
Le carcinome neuroendocrine est très rare, et la forme de sarcome prostatique est exceptionnelle.

Le score de Gleason est un score histopronostique caractérisant le **degré de différenciation** de la tumeur, et un **facteur pronostique** essentiel dans la prise en charge du cancer de prostate. Il coexiste en fait au sein de la glande prostatique plusieurs foyers tumoraux d'évolution différente et à des stades de différenciations pouvant être différents (figures 3 - 4 - 5). Le score de Gleason est obtenu en additionnant les 2 grades histologiques allant de 1 à 5, des cancers les plus représentés.

- **Score de 6** : cancer de la prostate bien différencié et de bon pronostic (exceptionnellement il est rapporté un score de 5. Les scores inférieurs ont été abandonnés).
- **Score de 7** : cancer de la prostate moyennement différencié pouvant se reclasser en 2 formes les 3 + 4 et les 4 + 3 ayant une agressivité différente.
- **Score de 8 à 10** : cancer de la prostate peu différencié, de mauvais pronostic.

Ce score est donc basé sur l'aspect des glandes au sein de la tumeur.

Figure 3 : Aspect de glande prostatique selon sa différenciation



Source : *Annales de Pathologie*, vol. 28, n° 5, pages 350–353 (octobre 2008). Elsevier Masson SAS.

Figure 4 : Score de Gleason 8 (4 + 4)

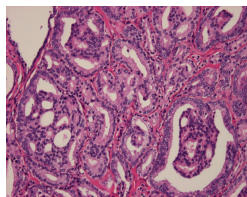
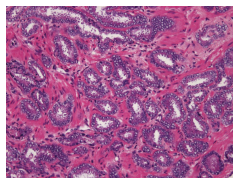


Figure 5 : Score de Gleason 6 (3 + 3)

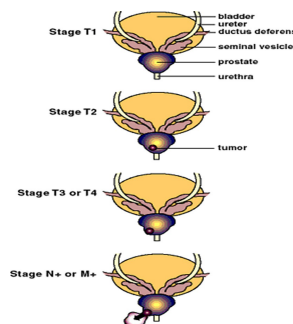


4.2. Classification TNM de 2009

1) Classification clinique (figure 6)

- T : Tumeur primitive
 - T0 : Absence de tumeur
 - T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie
 - T1a < 5 % du tissu réséqué* et score de Gleason 6
 - T1b > 5 % du tissu réséqué¹ et/ou score de Gleason 7
 - T1c : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies
- T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
 - T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
 - T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
 - T2c : Atteinte des deux lobes
- T3 : Extension au-delà de la capsule
 - T3a : Extension extra-capsulaire
 - T3b : Extension aux vésicules séminales
- T4 : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée
- N : Ganglions régionaux
 - NX : ganglions régionaux non évalués
 - N0 : Absence de métastase ganglionnaire
 - N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)
 - N1mi : Métastase ganglionnaire < 0,2 cm
- M : Métastases à distance
 - M0 : Absence de métastases à distance
 - M1 : Métastases à distance
 - M1a : Ganglions non régionaux
 - M1b : Os
 - M1c : Autres sites

Figure 6 : Stade clinique



Stage = stade, bladder = vessie, ductus deferens = canal déférent, seminal vesicle = vésicule séminale, urethra = urètre

2) Classification anatomopathologique (pTNM)

- pT0 : Absence de tumeur identifiée après prostatectomie
- pT2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
 - pT2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
 - pT2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
 - pT2c : Atteinte des deux lobes

- pT3 : Extension au-delà de la capsule
 - T3a : Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale incluant le col vésical
 - T3b : Extension aux vésicules séminales (uni- ou bilatérale)
- T4 : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral externe, rectum, muscles releveurs de l'anus, paroi pelvienne)

3) R : reliquat tumoral postopératoire

L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après prostatectomie totale (marges chirurgicales) est décrite dans la classification UICC (Union internationale contre le cancer) à l'aide du symbole R. Les marges après prostatectomie sont codées comme suit :

- Rx : non évalué
- R0 : Absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- R1 : Reliquat microscopique (focal ou étendu à préciser). Il est alors précisé sur le compte rendu anatomopathologique la longueur de la marge, ce qui est un critère pronostique reconnu
- R2 : reliquat macroscopique

4.3. Classification de D'Amico

Afin de mieux guider la prise en charge, D'Amico a proposé de classer les cancers en trois groupes en fonction de leur risque de progression :

- **risque faible** : PSA < 10 ng/mL **ET** score de Gleason ≤ 6 **ET** stade clinique T1c ou T2a.
- **risque intermédiaire** : PSA compris entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade T2b.
- **risque élevé** : PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique T2c.

¹Ces deux stades concernent les hommes qui ont bénéficié d'une résection de la prostate par les voies naturelles.

5. Traitements

La décision d'un traitement ou d'une prise en charge du cancer de la prostate passe obligatoirement par une discussion au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire réunissant urologues, oncologues, radiothérapeutes, radiologues, anatomopathologistes et onco-gériatres.

5.1. Options thérapeutiques

1) Surveillance active

Le principe est basé sur le fait que beaucoup de cancers de la prostate de score de Gleason 6 ou de faible risque de progression selon D'Amico ne vont pas progresser ou évoluer lentement sans avoir un impact sur la survie du patient. L'indication de la surveillance active est donc un cancer de prostate cliniquement localisé et à faible risque de progression pour des patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans.

Bien que les définitions ne soient pas consensuelles dans la littérature, il semble que les meilleurs candidats à cette approche soient :

Surveillance active pour :

- les patients du groupe à **faible risque** D'Amico (PSA < 10 ng/mL ET Gleason ≤ 6 ET cT2a).
- 1 à 2 carottes biopsiques positives sur au moins 10 prélèvements.
- longueur tumorale < 3 mm au total sur le prélèvement.

Il s'agit d'une surveillance ACTIVE nécessitant un suivi par PSA tous les 6 mois et des re-biopsies régulières. Le critère d'arrêt de la surveillance est un temps rapide de doublement du PSA ou l'apparition de cancer de grade de Gleason 4 ou 5 sur les biopsies répétées. Il peut être souhaité par le patient à tout moment, ce qui représente 20 % d'arrêt, dans la première année, de la surveillance active.

2) Prostatectomie totale

Ce traitement curatif doit être proposé aux patients ayant un cancer de la prostate localisé ou localement avancé dans le cadre d'une prise en charge multimodale chez les patients dont l'espérance de vie est de plus de 10 ans et classiquement âgés de moins de 75 ans.

Elle comporte :

- l'exérèse complète de la prostate et des vésicules séminales
- l'anastomose vésico-urétrale.

Elle peut s'associer d'un curage ilio-obturateur bilatéral, voire d'un curage extensif du pelvis pour les cancers de prostate localisés à risque intermédiaire ou à haut risque.

Il existe plusieurs voies d'abord chirurgicales : voie ouverte rétropubienne, périnéale, laparoscopique ou laparoscopique assistée par robot (figure 7). Aucune voie d'abord n'a fait preuve d'une supériorité par rapport à une autre en termes de contrôle carcinologique.

Figure 7 : Intervention par chirurgie robot assisté



Source : E. Xylinas, L. Salomon, C. Abbou, A. de la Taille. Prostatectomie radicale extrapéritonéale coelioscopique robot-assistée : technique chirurgicale, résultats oncologiques et fonctionnels. EMC - Techniques chirurgicales - Urologie 2009 :1-10 [Article 41-302].

Elsevier Masson SAS.

Les effets secondaires de la chirurgie sont :

- **incontinence urinaire** : fréquente après l'intervention chirurgicale, elle régresse dans les semaines ou les mois qui suivent ;
- **dysonction érectile** : la récupération de l'érection après intervention chirurgicale dépend de la qualité des érections avant l'intervention, de la motivation du patient et de la conservation des bandelettes neuro-vasculaires ;
- **infertilité** et anéjaculation : elles sont constantes après cette intervention chirurgicale ;
- **sténose de l'anastomose vésico-urétale** : rare, rapportée dans la littérature à 1 %.

Il convient d'ajouter les risques liés à l'anesthésie, de saignement, de transfusion, d'infection et de lésions des organes avoisinants (exceptionnelles).

Recommandation AFU

Le curage ganglionnaire étendu doit être effectué en cas de risque intermédiaire ou élevé si le choix du traitement est la prostatectomie totale.

3) Radiothérapie externe

La radiothérapie consiste en l'irradiation guidée par l'image de la loge prostatique par une dose de 76–78 Gy. Il s'agit aussi d'un traitement curateur. Elle est aujourd'hui utilisée selon une technique **conformationnelle tridimensionnelle**, et a pour but de diminuer les effets secondaires liés à l'irradiation des organes adjacents.

Les patients peuvent cependant se plaindre de :

- cystite radique ;
- rectite radique ;
- sténose urétrale ;
- dysfonction érectile ;
- tumeur radio-induite avec un risque relatif de 1,5 pour le cancer du rectum ou de la vessie.

Les contre-indications regroupent les **antécédents d'irradiation pleuvienne antérieure** ou de **maladie inflammatoire rectale**.

La radiothérapie peut être associée une hormonothérapie de courte durée de 6 mois pour les cancers à risque intermédiaire ou de longue durée de 3 ans pour les cancers à haut risque de progression.

4) Curiethérapie

La curiethérapie interstitielle de prostate consiste en la mise en place de radioéléments par voie transpérinéale sous contrôle échographique, par endorectale et sous anesthésie générale (figure 8). Le plus souvent, il s'agit de l'implantation de grains d'iode I_{125} .

Figure 8 : Aspect postcuriethérapie



L'indication à ce jour de la curiethérapie est essentiellement pour les patients atteints d'un cancer de prostate localisé et de faible risque D'Amico ayant une espérance de vie de plus de 10 ans.

Elle n'est pas indiquée pour les patients dont le volume de prostate est volumineux (> 50 mL), ou ayant un lobe médian, ou ayant un antécédent de résection endoscopique de prostate, ou ayant des troubles urinaires du bas appareil.

Les risques sont les mêmes que ceux de l'irradiation externe.

5) Ultrasons focalisés (ou HIFU) et cryothérapie

Ce traitement a pour finalité de détruire par ultrasons focalisés le tissu prostatique réalisé sous anesthésie générale et associé à une résection prostatique (figure 9).

Figure 9 : Installation de l'HIFU



L'indication idéale est le traitement des cancers récidivants localement après radiothérapie.

Les risques sont les risques liés à l'anesthésie, de transfusion, d'infection, de sténose, de fistule uréthro-rectale ou prostatorectale, d'incontinence et de troubles de l'érection.

La cryothérapie a pour seule indication la récurrence locale après radiothérapie. Peu de centres en France l'utilisent. Les risques propres sont les sténoses, l'incontinence, les troubles de l'érection et la récurrence.

6) Suppression androgénique

La découverte de l'hormonosensibilité est due à Charles Huggins ayant reçu le prix Nobel pour ces travaux. La glande prostatique et le cancer de la prostate sont liés à la présence de testostérone, et l'absence de cette dernière entraîne une apoptose massive des cellules. Dans le cas des cellules tumorales, un contingent est capable de survivre et de se développer en l'absence d'androgènes et va être responsable de l'évolution péjorative.

Le blocage androgénique a pour but la suppression de l'effet des androgènes par suppression de leur production, associée ou non à un blocage des récepteurs périphériques aux androgènes. Son efficacité vaut pendant la période transitoire pouvant aller de quelques mois à plusieurs années. En moyenne chez le patient métastatique, l'efficacité est de 3 ans. Elle est donc **palliative**.

La suppression androgénique par agoniste ou antagoniste de la LHRH a pour but d'obtenir un taux de castration avec une **testostéronémie inériorie** à 0,5 ng/mL.

La suppression androgénique peut être :

- **chirurgicale** par la réalisation d'une pulpectomie bilatérale. Elle est alors définitive ;
- ou **médicale** (hormonothérapie).

L'hormonothérapie médicale utilise les approches suivantes :

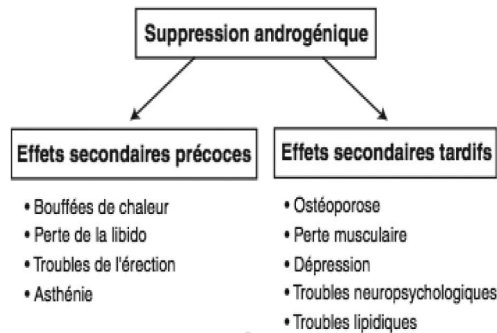
- les **agonistes de la LHRH** : ces traitements ont pour but de saturer la voie de la LHRH aboutissant progressivement à l'arrêt de production de la testostérone. Il existe un effet rebond à l'induction du traitement entraînant une élévation brutale de la testostéronémie avant son effondrement : cet effet est dit « flare up » nécessitant une co-prescription d'un anti-androgène pendant au moins 1 mois. Les molécules sont la triptoréline (Décapeptyl®), acétate de leuproréline (Eligard®), leuproréline (Enantone®) ;
- les **antagonistes de la LHRH** : ces traitements bloquent directement la voie de la LHRH aboutissant à l'effondrement de la testostéronémie aussi rapidement qu'une castration chirurgicale (dégarelix [Firmagon®]) ;
- les **antiandrogènes stéroïdiens ou non stéroïdiens** : leur objectif est de bloquer le récepteur des androgènes directement et parfois associé à une inhibition centrale pour les anti-androgènes stéroïdiens. Ex :
 - anti-androgènes stéroïdiens : acétate de cyprotérone (Androcur®),
 - anti-androgènes non stéroïdiens : bicatulamide (Casodex®), nicutamide (Anandron®).

Les traitements sont prescrits en continu ou de façon intermittente.

Les effets secondaires sont nombreux, majoritairement liés à la baisse de la testostérone (figure 10) :

- sexuel : chute de la libido, dysfonction érectile ;
- bouffées de chaleur ;
- gynécomastie ;
- généraux : ostéoporose, majoration du diabète, du taux de cholestérol ou de l'hypertension artérielle, prise de poids ou obésité, cardiopathie et/ou maladie dégénérative neurologique (syndrome métabolique) ;
- plus spécifique en fonction des traitements : cytolyse hépatique, fibrose pulmonaire.

Figure 10 : Résumé des effets secondaires de l'hormonothérapie.



Classiquement, une monothérapie par agoniste ou antagoniste est prescrite en première ligne mais elle associe en cas d'agoniste un anti-androgène chez les patients métastatiques pour prévenir de l'effet « FLARE UP » 10 jours avant et 1 mois après. En cas de cancers métastatiques à haut risque, un blocage androgénique complet (agoniste + anti-androgène ou antagoniste seul) est nécessaire.

Cette hormonosensibilité ne dure cependant qu'un temps. On parle alors de cancer de prostate **en phase de résistance à la castration**.

Il se définit selon plusieurs critères selon les recommandations de l'AFU :

- testostéronémie à des taux de castration (< 50 ng/dL ou 1,7 nmol/L) ;
- 3 augmentations de PSA à 2 semaines d'intervalle et une PSA > 2 ng/mL ;
- retrait de l'anti-androgène depuis > 4–6 semaines ;
- une progression clinique (apparition de douleur osseuse) ou radiologique (en scintigraphie osseuse ou scanner abdomino-pelvien).

7) Œstrogènes/estramustine

La prescription d'un autre traitement hormonal chez les patients en phase de résistance à la castration et peu symptomatique peut constituer une nouvelle étape dans l'escalade thérapeutique du cancer de prostate.

Le diéthylbestrol (DES) Distilbène® à la dose de 3 mg/jour a montré une bonne réponse objective du PSA avec une baisse de 40 % de celui-ci et de 20 % des symptômes cliniques. Son usage est limité devant un risque faible, mais non négligeable, thrombo-embolique.

De la même manière, on peut utiliser de l'estramustine (Estracyt®) à raison de 2 gel. × 2/jour ayant les mêmes réponses thérapeutiques.

8) Nouvelles hormonothérapies

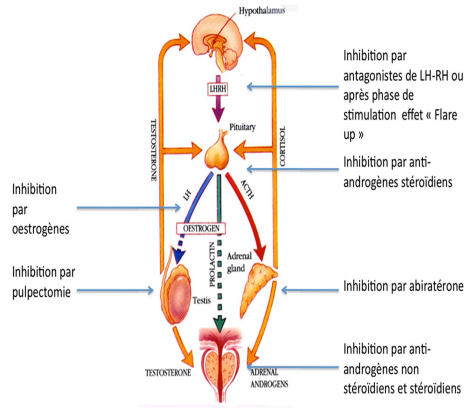
De nouveaux traitements antihormonaux sont en cours d'évaluation, redéfinissant ainsi le concept de cancer de prostate résistant à la castration. La molécule la plus avancée est l'acétate d'abiratérone, inhibiteur de la synthèse des androgènes, notamment en inhibant le complexe CYP-17 au sein de la surrénale. L'acétate d'abiratérone (Zytiga®) a obtenu l'AMM en postchimiothérapie (et bientôt en pré-chimiothérapie également), après avoir prouvé dans une phase 3, un gain en survie globale.

D'autres molécules sont en cours de validation :

- l'ortéronel, ayant un effet abiratérone-like ;
- MDV3100, dont l'action diffère par son ciblage sur les récepteurs androgéniques directement.

Les modalités d'action des traitements hormonaux du cancer de la prostate sont résumées dans la figure 11.

Figure 11: Action des différents traitements antihormonaux



9) Chimiothérapie

La chimiothérapie a une place reconnue dans le **cancer de prostate métastatique résistant à la castration et symptomatique**.

Le plus difficile est de trouver le bon moment pour initier le traitement. Actuellement, un patient porteur de métastases hépatiques ou très symptomatiques (douleur) semble être le bon moment pour employer ce traitement.

La molécule de 1^{re} intention est le docétaxel (Taxotère®) associé à de la prednisone, molécule appartenant à la famille des inhibiteurs des microtubules.

En 2^e ligne et pour les malades ayant eu une bonne réponse première au docétaxel, le cabazitaxel (Jevtana®) est une nouvelle chimiothérapie en cours d'obtention d'AMM. Il s'agit d'une taxane semi-synthétique ayant montré récemment une amélioration de la survie globale.

10) Biphosphonates/irradiation métabolique

Les biphosphonates (acide zolédronique, Zometa®) inhibent la résorption osseuse liée à l'activité ostéoclastique. Sa place est démontrée dans le cancer de prostate résistant à la castration et a un effet clinique sur l'événement osseux (fracture osseuse, douleur osseuse, hypercalcémie, compression médullaire).

Avant l'utilisation de ce traitement, une panoramique dentaire est nécessaire (risque de nécrose mandibulaire de 5 %).

Il est probable que dans les mois à venir l'alpharadine (chlorure de radium 223) remplace l'acide zolédronique par une efficacité supérieure sur la réduction de la progression des métastases osseuses, sur la réduction des événements osseux types fractures ou tassement, et sur l'augmentation de la survie globale.

11) Chirurgie de l'obstacle sous-vésical et de l'obstruction rénale

Dans les situations palliatives et devant des signes d'obstruction urinaire, il peut se discuter une chirurgie *a minima* de désobstruction de la voie urinaire.

Deux situations sont donc possibles :

- soit le volume de la prostate cancéreuse obstrue la filière urétrale (il s'agit alors d'un obstacle sous-vésical) : le traitement est le forage prostatique ;
- soit le cancer de prostate envahit le trigone vésical et obstrue 1 (ou 2) orifice(s) urétéral(aux) entraînant une dilatation pyélocalicielle : on peut alors proposer la pose de néphrostomie selon les conséquences de l'obstacle (insuffisance rénale avec troubles métaboliques, douleur).

12) Soins palliatifs et soins de support

L'un des objectifs principaux dans la prise en charge du cancer de prostate est le **confort** avec une **bonne qualité de vie** du patient.

L'objectif du clinicien est le traitement de tout nouveau symptôme pouvant entraver le quotidien du patient.

La prise en charge se fait de manière **pluridisciplinaire** et les décisions sont souvent prises en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), notamment avec l'aide active des équipes de soins palliatifs, du médecin référent et des médecins algologues.

À ce titre, la prise en charge de la douleur peut faire employer :

- des antalgiques de paliers 1, 2 ou 3, selon les recommandations de l'HAS ;
- de la radiothérapie antalgique sur les métastases osseuses douloureuses.

Le schéma ci-après reprend les différents mécanismes d'action des traitements hormonaux (figure 11).

5.2. Stratégie thérapeutique

Le choix thérapeutique dépend du stade, de la différenciation, des troubles mictionnels éventuels, des facteurs de comorbidités, des signes cliniques présents au diagnostic et de l'espérance de vie du patient. Il est donc essentiel d'avoir au moment de la RCP tous les éléments pour pouvoir discuter du dossier.

1) Cancer de prostate localisé

Le traitement curatif tient compte des comorbidités du patient et de son espérance de vie. Il n'est donc envisagé que chez les patients ayant une espérance de vie > 10 ans. Dans le bilan d'extension, l'IRM prostatique est optionnelle, mais souvent réalisée ; par contre la scintigraphie osseuse et le scanner thoraco-abdomino-pelvien n'ont pas leur place. Il est légitime de proposer une surveillance simple chez les patients dont l'espérance de vie est de moins 10 ans (tableau 1).

Tableau 1 : Tumeurs de risque faible : T1-T2a ET PSA < 10 ng/mL ET score de Gleason ≤ 6.

Traitements standards validés	Prise en charge à discuter avec le patient	En cours d'évaluation
Prostatectomie radicale	Surveillance active	Ablatherm
Radiothérapie externe à la dose 76–78 Gy		Protocole de photothérapie (Tookad)
Curiethérapie		

2) Cancer localement avancé

Le raisonnement est le même dans ce sous-groupe de patients : le traitement curatif ne vaut que pour les hommes de moins de 75 ans et ayant une espérance de vie de plus de 10 ans. Le bilan d'extension doit comporter obligatoirement l'IRM prostatique, le scanner thoraco-abdomino-pelvien et la scintigraphie osseuse. Il peut notamment faire changer l'attitude thérapeutique selon la découverte de sites métastatiques ou même d'un franchissement capsulaire avec atteinte des vésicules séminales (tableaux 2 et 3).

Tableau 9.2 Tumeurs de risque intermédiaire : T2b ou PSA entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason = 7

Traitements standards validés	En option
Prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire étendu	
Radiothérapie externe à la dose > 76–78 Gy	Curiothérapie associée à la radiothérapie
Radiothérapie externe avec une hormonothérapie courte de 6 mois (protocole Bolla)	
Traitement multimodal association chirurgie radiothérapie et hormonothérapie	

Selon les recommandations Comité de cancérologie de l'AFU.

Tableau 3 : Tumeurs à haut risque : > T2c ou PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason > 8

Traitements standards validés	En option
Hormono-radiothérapie	Hormonothérapie seule
Prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire étendu chez le sujet jeune	

Selon les recommandations Comité de cancérologie de l'AFU.

3) Cancer de la prostate métastatique

La suppression androgénique par castration chirurgicale ou par hormonothérapie (agoniste ou antagoniste LHRH) est le traitement de première ligne, quel que soit le nombre de sites métastatiques (ganglionnaire ou viscéral). Elle s'associe toujours, dans le cadre de cette prise en charge palliative, au traitement des symptômes du patient (douleur osseuse, anémie, dysurie...).

Au moment de la progression biologique, après une première ligne d'hormonothérapie (phase de résistance à la castration), il convient :

- de réaliser un blocage complet si cela n'a pas été fait avec l'adjonction d'un anti-androgène ;
- d'arrêter l'anti-androgène si le blocage était complet afin de tester le **syndrome de « retrait des androgènes »** qui est lié à une mutation du récepteur des androgènes devant stimuler et non bloquer par l'anti-androgène. La réponse thérapeutique par une baisse du PSA s'observe dans 30 % des cas pour une durée de 3 à 6 mois environ.

Après cette seconde ligne d'hormonothérapie, et si le PSA progresse et/ou les signes cliniques, le cancer est appelé « **résistant à la castration** ».

Dans cette phase, il peut être proposé soit d'autres lignes de manipulations hormonales avec le diéthylbestrol ou prochainement les nouvelles hormonothérapies type acétate d'abiratérone ou MDV3100 (protocole d'hormonothérapie en cours d'évaluation), soit une chimiothérapie à base de docétaxel (Taxotère®) en particulier pour les patients symptomatiques (tableau 4).

Tableau 4 : Traitements : grands principes des traitements hormonaux

Cancer de prostate	1 ^{re} intention	Réélévation PSA	Si échec : réélévation du PSA	Si échec : réélévation PSA + patient non	Si échec et patient symptomatique	Si progression postchimiothérapie
M +						

				symptomatique		
Traitement	BAC	Arrêt de l'antiandrogène = SYNDROME DE RETRAIT DES ANDROGENES	Hormonothérapie de 2 nd génération : œstrogène, estracyt	Essai clinique d'hormonothérapie Prochainement abiratérone Chimiothérapie à discuter en cas de patient jeune	Chimiothérapie par Docétaxel	Abiratérone Cabazitaxel Radiothérapie métabolique Prochainement MDV 3100

Si le cancer progresse après chimiothérapie, il s'agit d'un cancer résistant à la castration et à la chimiothérapie. L'indication actuelle est l'association de l'acétate d'abiratérone et de la prednisone ou d'une nouvelle ligne de chimiothérapie (cabazitaxel, Jevtana®). Il peut être aussi proposé la reprise de la chimiothérapie par docetaxel – surtout si la réponse initiale à ce traitement était favorable –, ou l'utilisation de la mitoxantrone-prednisone.

6. Surveillance

Il s'agit d'une surveillance A VIE. L'objectif est de détecter une éventuelle récurrence mais aussi d'évaluer les séquelles des traitements pour mieux les prendre en charge.

Ce suivi est :

- clinique : signes d'extension locale ou générale ;
- biologique : dosage du PSA qui doit être inférieur à 0,2 ng/mL après chirurgie, ou inférieur au PSA nadir (PSA le plus bas observé après radiothérapie) + 2 ng/mL après curiethérapie ou radiothérapie, ou avoir un taux le plus bas possible et stable sous les autres modalités thérapeutiques.

Si le patient est sous traitement antihormonal, la testostéronémie doit être < à 0,5 ng/mL.

Le suivi est initialement rapproché tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans. Cette fréquence est à adapter en fonction du stade et de la gravité de la maladie.

Points essentiels

- Le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans.
- Deux terrains sont prédisposés : le patient afro-antillais et le patient avec antécédent familial de cancer de la prostate.
- Aucun dépistage de masse n'est recommandé mais plutôt un dépistage individuel dans les populations à risque (dès 45 ans) et les patients qui le souhaitent (à partir de 50 ans), ayant une espérance de vie d'au moins 10 ans.
- Le plus souvent, le patient est asymptomatique. Le diagnostic se fait par le **toucher rectal** et le dosage biologique du PSA > 4 ng/mL avec un rapport PSAI/PSAt < 10 %.
- Les biopsies de la prostate posent le diagnostic de certitude et **évaluent** l'agressivité de la tumeur. Elles sont réalisées : par voie endorectale, échoguidée, faites sous antibioprophylaxie. Il faut en faire au moins 12. Il faut prévenir le patient des complications possibles : infectieuses, hémorragiques.
- L'échographie vésico-prostatique n'a pas d'utilité pour le diagnostic (sa seule utilité est par voie endorectale lors des biopsies).
- La classification de D'Amico permet de classer les tumeurs en fonction de leur agressivité potentielle au moment du diagnostic :

- **risque faible** : PSA < 10 ng/ml ET score de Gleason ≤ 6 ET stade clinique T1c ou T2a ;
 - **risque intermédiaire** : PSA compris entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade T2b ;
 - **risque élevé** : PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique T2c.
- Le bilan d'extension dépend des critères cliniques de D'Amico :
 - **CaP bas risque** : pas d'examen complémentaire, IRM pelvienne optionnelle et souvent réalisée ;
 - **CaP risque intermédiaire et haut risque** : IRM pelvienne, scanner abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse.
 - Dans plus de 90 % des cas, il s'agit d'un **adénocarcinome** de prostate. Score de Gleason est un score histopronostique, allant de 6 (cancer bien différencié) à 10 (cancer indifférencié) : c'est un **facteur pronostique**.

Stratégie thérapeutique :

- **cancer de la prostate localisé** : surveillance active ou traitement curateur (par chirurgie ou radiothérapie) ;
- **cancer de la prostate localement avancé** : traitement curateur par chirurgie chez le sujet jeune ou hormono-radiothérapie ;
- **cancer de la prostate métastatique** : hormonothérapie ;
- **cancer de la prostate en phase de résistance à la castration** : manipulation hormonale si peu symptomatique (syndrome de retrait des androgéniques, Distilbène®, nouvelles hormonothérapies) ou chimiothérapie si symptomatiques (douleurs osseuses...) ;
- et ne pas oublier : prise en charge à 100 %, soins de confort (traitement de la douleur, des troubles urinaires...).
une surveillance **d'au moins 10 ans basée sur la clinique (TR) et LA biologie (taux de PSA, testostéronémie) est préconisée.**

Annexes

Recommandation

- [Recommandations de l'Association française d'urologie \(AFU\)-CCAFU 2010-2013](#)
- [Recommandations de l'Association française d'urologie \(AFU\)-CCAFU 2010-2013](#)
- [Site de l'InCa](#)
- [Site d'information sur le cancer de prostate pour les patients](#)