

**I – introduction**

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent de l'homme de plus de 50 ans. Son évolution naturelle est très lente le plus souvent. Les formes les mieux différenciées peuvent ainsi mettre de très nombreuses années avant de devenir symptomatiques. Il est diagnostiqué le plus souvent chez des patients âgés qui mourront très souvent d'une autre cause que de ce cancer. Pourtant il reste une cause fréquente de mortalité (plus de 10 000 morts par an en France), avec deux explications : sa prévalence très élevée et les cancers agressifs qui se développent chez des patients relativement jeunes. La connaissance de l'épidémiologie de ce cancer est donc particulièrement importante. Les stratégies d'évaluation de la maladie et sa prise en charge sont très variées. Il est donc important de bien les connaître pour arriver à aider un patient à choisir l'option qui aura le meilleur rapport bénéfice/risque dans son cas particulier.

**II - Épidémiologie****A- Incidence**

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent de l'homme de plus de 50 ans en France (environ 54 000 nouveaux cas observés en 2011) et en Europe. L'incidence du cancer de la prostate a connu une forte augmentation entre 1980 et 2005 (fig. 15.1), probablement liée à la découverte de son marqueur le plus utilisé encore aujourd'hui, le PSA (*prostate specific antigen*). L'incidence s'est ensuite stabilisée et les données estimées pour 2015 sont voisines de celles de 2011. L'âge moyen au diagnostic est actuellement de 70 ans.

**B- Mortalité**

La mortalité secondaire au cancer de la prostate est en diminution depuis la fin des années 1990 (fig. 15.1). Le taux de mortalité standardisé est ainsi passé de 18/100 000 cas environ en 1990 à 10,5/100 000 en 2011 (dernière évaluation). Cela représentait en 2011 environ 8 900 décès dans l'année. Le cancer de la prostate représente cependant toujours la seconde cause de décès par cancer chez l'homme de plus de 50 ans, et la cinquième cause de décès par cancer tous sexes confondus. Les causes de cette baisse sont imparfaitement élucidées. Deux sont principalement évoquées : la pratique de la détection précoce permettant de diagnostiquer les cancers dans une fenêtre de curabilité (traitement à un stade local du cancer) et l'amélioration globale de la prise en charge thérapeutique.

**C- dépistage**

Il n'existe pas de dispositif de dépistage de masse pour le cancer de la prostate. Un tel dispositif consisterait à mettre en place, à l'échelle de la population une recherche systématisée du cancer de la prostate, organisée par l'État (comme dans le cancer du sein ou dans les cancers colorectaux par exemple). De tels dispositifs ne sont mis en place que lorsque des bénéfices ont pu être démontrés sur la réduction de la mortalité spécifique et sur l'amélioration de la qualité de vie de la population entière ciblée. Plusieurs essais cliniques de grande ampleur ont tenté de démontrer le bénéfice d'une telle politique. À l'heure actuelle, leurs résultats ne permettent pas de conclure définitivement. De ce fait

toutes les agences d'évaluation en santé ont conclu sur l'absence d'intérêt démontré d'un dispositif de dépistage de masse pour le cancer de la prostate pour l'instant.

#### **D- Diagnostic individuel précoce**

Malgré l'absence de preuve formelle (difficile compte tenu de l'hétérogénéité des cancers de la prostate et sa très longue durée d'évolution possible), il apparaît très clairement que de nombreux patients reçoivent un diagnostic individuel précoce. On le verra plus loin, de nombreux cancers de la prostate peuvent être agressifs (évolution plus rapide) et peuvent survenir chez des patients relativement jeunes à partir de 50 ans, voire un peu moins si l'on retrouve des facteurs de risque.

Pour connaître l'intérêt éventuel de ce diagnostic, l'état de santé du patient doit être évalué. L'âge du patient est un des éléments importants de cette évaluation. Ainsi, un patient de 70 ans sans aucune comorbidité peut avoir plus de 15 ans de probabilité de survie et risque donc de souffrir d'un cancer de la prostate agressif, alors qu'un autre patient au même âge mais avec plusieurs comorbidités lourdes (diabète, Parkinson, autre cancer) peut avoir une probabilité de survie de seulement 2 à 3 ans et n'être en rien menacé par un quelconque cancer de la prostate. Cet exemple est donné à titre indicatif et évolue régulièrement, avec une certaine tendance à observer une augmentation de la probabilité de survie dans le temps. Il montre également l'importance de bien évaluer le patient avant de lui proposer un diagnostic individuel du cancer de la prostate.

Les points clés autour de la procédure de détection précoce du cancer de la prostate sont résumés

dans les recommandations de l'association française d'urologie 2016–2018 :

- s'adresse exclusivement à des hommes en bon état fonctionnel et à la probabilité de survie prolongée ;
- information non ambiguë indispensable **préalablement** à la réalisation des tests diagnostiques ;
- initiée à 50 ans en l'absence de facteurs de risque, 45 ans en cas de facteur de risque identifié (familial ou ethnique) ;
- interrompue au-delà de 75 ans généralement ;
- à répéter tous les 2 ans en cas de facteur de risque mais le rythme optimal n'est pas encore établi.

### **III- Facteurs de risque**

#### **A - Âge**

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

#### **B- Facteurs génétiques**

La génétique représente le facteur de risque le plus documenté.

- On suspecte une forme héréditaire du cancer prostatique lorsqu'il existe des cas chez les apparentés du 1er ou 2nd degrés : deux cas diagnostiqués avant l'âge de 55 ans ou trois cas, quel que soit l'âge..
- L'hérédité est essentiellement polygénique. Elle est aussi monogénique (5 %), trois gènes sont actuellement validés : HOXB13 et, surtout, BRCA1 et BRCA2. Des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire doivent être systématiquement recherchés et indiquer éventuellement une consultation d'oncogénétique.

**C- Facteurs ethniques**

Les facteurs de risque ethniques semblent réels, notamment en cas d'ascendants originaires d'Afrique noire. Ces facteurs sont cependant souvent difficiles à extraire d'autres facteurs confondants socio- économiques et environnementaux. En France, le cas des patients **afro-antillais** est un bon exemple de groupe ethnique à risque. L'incidence du cancer de la prostate et sa mortalité sont plus élevées aux Antilles qu'en France métropolitaine, à l'inverse de toutes les autres localisations des cancers. Ces constatations pourraient s'expliquer par les origines ethniques africaines de la majorité de cette population insulaire et une possible pollution environnementale à la chlordécone (insecticide).

**D- Facteurs hormonaux, alimentaires et environnementaux**

Le cancer de la prostate dépendrait également de facteurs hormonaux, puisqu'il est décrit uniquement chez des hommes pubères et est sensible à la castration. Il n'y a cependant pas de preuves formelles, à l'heure actuelle, du rôle des facteurs hormonaux dans la carcinogenèse de la prostate.

Il n'y a pas par ailleurs de preuve de régimes alimentaires « à risque » concernant spécifiquement le cancer de la prostate.

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

**IV- Diagnostic clinique****A - Interrogatoire**

**La majorité des patients sont asymptomatiques.**

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

**1- Antécédents**

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

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

Pour l'évaluer de façon exhaustive, des questionnaires standardisés comme le questionnaire USP (fonction urinaire) et IIEF (fonction sexuelle) peuvent être utilisés.

- Les symptômes urinaires ne sont pas spécifiques (symptômes de la phase de remplissage ou de la phase mictionnelle, hématurie, rétention aiguë d'urine...). Lorsqu'ils sont présents, ils sont le plus souvent les témoins d'une pathologie bénigne associée

(hypertrophie bénigne de la prostate par exemple [chapitre 10]) sans lien direct avec le cancer. Le retentissement de cette pathologie bénigne sera important à évaluer de façon concomitante à la démarche diagnostique et thérapeutique, car cette pathologie associée peut avoir un impact sur la stratégie diagnostique et thérapeutique. Assez rarement, les symptômes urinaires peuvent être le signe d'un envahissement trigonal par le cancer de la prostate. Dans ces cas-là, le toucher rectal (TR) (*cf. infra*) permettra de faire le diagnostic.

- Le cancer de la prostate n'entraîne pas de symptômes sexuels. Un épisode isolé d'hémospérmié, ne peut pas être considéré comme un symptôme d'appel du cancer de la prostate et ne nécessite pas d'investigations complémentaires. En revanche, la démarche diagnostique et thérapeutique peut avoir un impact sur ce plan (hémospérmié après biopsies, impuissance ou atrophie des organes génitaux externes après certains traitements) et il est donc important de connaître la fonction sexuelle.

### **3- Lésions secondaires**

Certains symptômes, enfin, peuvent évoquer la présence de lésions secondaires.

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

### **B- Examen clinique**

L'examen clinique est le plus souvent normal.

#### **1- Toucher rectal (TR)**

Le TR doit être systématiquement réalisé et sera noté dans le dossier. Il recherchera typiquement :

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

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

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

## 2 - Sur symptômes d'appel

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

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

## C- Intérêt des examens biologiques dans la stratégie diagnostique et le suivi du cancer de la prostate

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

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

#### a- Plusieurs conséquences en clinique

- Certaines pathologies (HBP, prostatite aiguë, inflammation transitoire, rétention aiguë d'urine...) ou des manipulations de la prostate (toucher rectal, sondage urinaire...) peuvent augmenter le taux sérique :

– si un événement de ce type (exemple prostatite) est identifié il est important d'éviter de doser le PSA sérique ou de le répéter à distance (1 mois environ) ;

– il est donc important de toujours contrôler le dosage de PSA avant de prendre une décision.

- Certains traitements médicaux peuvent artificiellement faire baisser le PSA (inhibiteurs de la 5-alpha-réductase). Si on enlève totalement la prostate et les vésicules séminales, le PSA sérique devient indosable ou presque ( $< 0,2$  ng/ml).

- Plusieurs traitements du cancer de la prostate vont faire baisser le PSA (*cf. infra*).

- La valeur normale du PSA indiquée par les laboratoires peut varier, de 2,5 à 4 ng/ml. De façon consensuelle en France, il est proposé à partir de 2,5 ng/ml et jusqu'à 10 ng/ml d'utiliser la densité du PSA pour savoir si un avis urologique et/ou des biopsies sont indiquées (*cf infra*). Par ailleurs compte tenu des variations parfois significatives du dosage, il est de bonne pratique de toujours confirmer au moins une fois le dosage sérique du PSA par un second prélèvement, en général après un délai d'au moins un mois. En cas d'infection urinaire de l'homme, le taux de PSA peut rester élevé plusieurs mois.

La valeur du PSA sérique a par ailleurs un intérêt dans le cadre du suivi des traitements du cancer de la prostate. Un taux de PSA élevé peut faire suspecter une évolution métastatique du cancer de la prostate, notamment au-delà de 20 ng/ml.

Toutes ces propriétés font donc du PSA sérique total un test biologique obligatoire à un moment ou un autre du diagnostic puis de la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate.

#### b - Densité du PSA

Le volume prostatique influe sur le taux de PSA, puisque ce dernier est sécrété par les cellules épithéliales prostatiques. Schématiquement la formule utilisée est la suivante: "taux de PSA autorisé par la « densité » de PSA =  $1/10$  du volume de la prostate en ml". Ainsi un

patient avec une prostate de 50 ml a une densité de PSA considérée comme normale jusqu'à 5 ng/ml, un patient avec une prostate de 80 ml a une densité de prostate normale jusqu'à 8 ng/ml. Les recommandations du CCAFU 2016–2018 indiquent que la densité du PSA améliore la valeur diagnostique du PSA entre 2.5 et 10 ng/ml. Au delà de ces seuils, l'indication d'une consultation en urologie est formelle, afin de confirmer l'indication éventuelle de ponctions biopsies de la prostate. Devant un dosage de PSA élevé, elle peut permettre d'affiner la décision de faire (ou de répéter) des biopsies.

#### **c- Évolution dans le temps du dosage de PSA**

Le PSA sérique est un dosage biologique et il peut augmenter ou diminuer. Différentes formules mathématiques ont été testées (**temps de doublement, vélocité**) pour étudier cette évolution dans le temps. Leur utilisation est mal standardisée. À ce jour, elles ne sont pas retenues comme fiables dans le cadre du diagnostic. En revanche, l'évaluation du temps de doublement (ou de la vélocité) du PSA a un intérêt pronostique dans le suivi de certains traitements du cancer de la prostate.

#### **d- Rapport PSA libre/PSA total, index Phi**

Le PSA peut dans le sang soit rester libre soit se fixer à des macromolécules. Il est possible de doser les différentes fractions. Dans le cancer de la prostate, la fraction de PSA libre est moins élevée que dans l'hyperplasie de prostate. Après avoir été beaucoup utilisé, le taux PSA libre/PSA total voit son intérêt aujourd'hui discuté et on peut considérer qu'il doit être abandonné en première intention (recommandations AFU 2016–2018). L'utilisation de combinaison de kallikréines (phi score, 4K score) qui rajoute au rapport PSA libre/PSA total l'analyse de dérivés du PSA est possible en France mais non remboursée. Il est d'indication très spécialisée, réservé aux patients chez qui une première série de biopsies était normale et pour lesquels la poursuite de l'élévation du PSA fait se poser la question de l'indication d'une nouvelle série de biopsies.

### **2- Tests urinaires (PCA3, gènes de fusion [TMPRS2 et ERG])**

Ces tests peuvent être faits par l'analyse des urines après massage prostatique. Ils pourraient contribuer à une meilleure sélection des patients candidats à des biopsies de la prostate. Ces deux tests sont disponibles en France, mais non remboursés. En effet, leur apport réel en pratique clinique n'a pas été démontré.

### **3 - Autres tests biologiques**

De nombreux tests biologiques sont en cours d'étude, mais l'absence de validation et de disponibilité (même hors remboursement) ne permet pas de les retenir pour l'instant dans l'enseignement initial.

### **D- Intérêt des examens d'imagerie dans la stratégie diagnostique et le suivi du cancer de la prostate**

#### **1- Échographie de la prostate**

##### **a- Technique**

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

prostatique.

**b- Diagnostic**

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

**c - Bilan d'extension**

Aucun intérêt (trop peu sensible et spécifique).

**2- IRM prostatique et/ou pelvienne**

**a- Technique**

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

L'examen doit être fait de façon standardisée :

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

**b - Diagnostic**

- ATTENTION la version 2016-2018 des recommandations place l'IRM multi paramétrique comme recommandée uniquement dans l'hypothèse d'une discussion sur une seconde série de biopsies prostatiques lorsque la première série de biopsie est négative. L'objectif de l'examen est alors de rechercher des zones qui auraient pu être mal échantillonnées par la série de biopsie initiale. Une récente étude randomisée parue en 2018 semble indiquer l'intérêt de l'IRM avant la réalisation de la première série de biopsie de la prostate. La place de cet examen risque donc de se modifier dans les années à venir. Une des problématiques dans ce cadre est la difficulté à obtenir l'examen et sa variabilité inter examinateur. À ce stade, l'IRM multi paramétrique peut donc être considérée comme optionnelle avant la première série de biopsie de prostate.
- En revanche, son apport dans ce cadre est en cours d'évaluation.

**c- Bilan d'extension (tableau 15.1)**

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

(rectum, vessie, os du pelvis...).

Tableau 15.1

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

IRM prostatique	IRM pelvienne	TDM TAP	Tomoscintigraphie osseuse
Patient à faible risque	Optionnelle	–	–
Patient à risque intermédiaire	R	R	–
Patient à haut risque	R	R	–
Patient M1	Optionnelle	–	R

R : recommandée.

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

### 3- Tomoscintigraphie osseuse

#### a- Technique

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

#### b - Diagnostic

Aucune place.

#### c - Bilan d'extension (tableau 15.1)

- Examen de référence pour le diagnostic des métastases osseuses.
- Elle n'est pas indiquée chez les patients à faible risque de D'Amico (*cf.* § VI.B. Classification pronostique de D'Amico) (sauf douleurs osseuses).

#### • Indications :

- patients ayant des douleurs osseuses quel que soit le taux de PSA ;
- patients à risque intermédiaire et de haut risque de D'Amico.

### 4 - Tomodensitométrie

#### a - Diagnostic

Aucune place.

#### b- Bilan d'extension (tableau 15.1)

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

### 5- Examens d'imagerie en cours d'évaluation

#### a- IRM corps entier

- Serait supérieure aux TEP-scanner pour la détection des lésions osseuses mais avec une



moindre spécificité.

- Problème d'accessibilité.
- Actuellement non recommandée.

**b TEP à la 18F-choline**

- Plus sensible et surtout plus spécifique que la scintigraphie osseuse et l'IRM pour la détection précoce des lésions osseuses, mais également capable de trouver des lésions viscérales.
- En cours d'évaluation, dans le cadre du bilan d'extension des tumeurs à haut risque et chez les patients présentant une récurrence après un traitement local.
- Actuellement non recommandée dans le bilan initial.

**c - TEP au fluorure de sodium (FNa)**

- Plus sensible et surtout plus spécifique que la scintigraphie osseuse et l'IRM pour la détection précoce des lésions osseuses.
- En cours d'évaluation.
- Actuellement non recommandée.

**d- TEP au PMSA (*prostate specific membrane antigen*)**

- Examen qui serait plus sensible que les autres examens de médecine nucléaire pour mettre en évidence des extensions à distance du cancer de la prostate.
- En cours d'évaluation.

**V - Diagnostic anatomopathologique**

Dans le cas du cancer de la prostate il est indispensable d'avoir une preuve histologique avant d'envisager un traitement ou une prise en charge.

Deux grandes circonstances de diagnostic :

- examen indiqué après une consultation spécialisée décidée en cas de suspicion de cancer au toucher rectal ou d'élévation du taux de PSA. On réalise alors des biopsies de la prostate ;
- examen systématique au décours d'un traitement chirurgical d'une hypertrophie bénigne de la prostate.

**A- Conditions de réalisation de biopsies de la prostate**

**1- Consultation initiale**

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

**2- Risques spécifiques des biopsies de la prostate**

- Risques de rectorragie, d'hématurie dans les suites immédiates du geste pouvant nécessiter très rarement (moins de 1 % des cas) une hospitalisation, hémospérme habituelle dans les semaines qui vont suivre le geste. Risque plus élevé chez les patients

sous anticoagulant ou sous antiagrégant plaquettaire.

- Inconfort périnéal dans les suites immédiates du geste possible, s'estompant en général dans les heures qui suivent le geste, mais pouvant persister quelques semaines.
- Risque de rétention d'urine (rare, moins de 1 %, surtout en cas de symptômes urinaires préexistants).
- Risque d'infections urinaires symptomatiques (environ 5 % dont 3 % d'infections fébriles). En cas de traitement retardé ou non adapté, il existe un risque de septicémie voire de décès.

### **3- Facteurs de risque de complication**

- Antécédents d'allergie au latex, à la lidocaïne, aux antibiotiques.
- Facteurs de risque hémorragique : troubles innés ou acquis de la coagulation par prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires.
- Facteurs de risque infectieux : antécédents de prostatite, prise d'antibiotiques (quelle que soit l'indication) dans les 6 mois précédents (notamment si ce sont des fluoroquinolones), hospitalisation (quelle que soit la raison) dans les 3 derniers mois, vie en institution, présence d'une sonde urinaire.

### **4 - Modalités de réalisation**

- Examen fait le plus souvent sous anesthésie locale (bloc périprostatique à la lidocaïne), par voie endorectale (fig. 15.2), de façon échoguidée.
- Compte tenu du risque septique, le geste doit systématiquement être couvert par une antibioprophylaxie. Les fluoroquinolones systémiques sont recommandés en une prise unique par voie orale, 1 à 2 heures avant la réalisation de l'acte. En cas d'allergie, d'intolérance ou de prise récente (< 6 mois) de quinolone, une antibioprophylaxie par la ceftriaxone est proposée en alternative.
- Les risques hémorragiques doivent être évalués en concertation avec le médecin traitant. Un arrêt temporaire ou les modalités de relais des traitements anti-coagulants et/ou diminuant l'agrégation plaquettaire doivent être organisés avant le jour des biopsies."
- Geste réalisé en consultation, le patient pouvant reprendre une activité dès le lendemain en général.
- Le nombre moyen de carottes biopsiques est de 12, réparties dans la prostate grâce au contrôle échographique.
- Des biopsies « ciblées » supplémentaires peuvent être ajoutées en cas d'IRM préalable à la réalisation des biopsies de la prostate.

Fig. 15.2 Biopsies échoguidées par voie endorectale.

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

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

### **C- Histologie du cancer de la prostate**

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

### 1- Adénocarcinome

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

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

Très rare (moins de 5 % des cas)

### 3- Autres formes histologiques

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

### D- Score de Gleason

#### 1- Principe

Il s'agit d'un score caractérisant le **degré de différenciation** de la tumeur. C'est le facteur pronostique le plus puissant, à tel point qu'il est appelé score « histopronostique ». Les tumeurs de la prostate étant rarement développées en foyers uniques et parfaitement identiques, ce score permet de refléter l'hétérogénéité de la tumeur en additionnant deux grades.

#### 2- Détermination

Le grade de Gleason correspond à des modifications de l'architecture tumorale qui est cotée de 3 à 5 selon une dédifférenciation croissante. Sur les biopsies, il est convenu d'additionner le grade le plus représenté et le grade le plus élevé pour obtenir le score. Sur les pièces opératoires, il est convenu d'additionner les deux grades les plus représentés pour obtenir le score. Récemment, une modification a été validée avec la traduction des différents scores de Gleason en « groupes de grade » (GG) allant de 1 à 5 (tableau 15.2), plus simple à comprendre pour les patients et reflétant mieux l'agressivité des tumeurs. La nouvelle classification est référencée comme classification « ISUP » (International Society of Urological Pathology (ISUP)). De façon transitoire ces deux classifications persistent sur les compte rendus anatomo-pathologiques. À terme, les recommandations nationales et internationales proposent d'abandonner la classification selon le score de Gleason pour passer à la nouvelle classification dite « ISUP » à terme.

Tableau 15.2

Corrélation entre groupes de grade (GG) pronostique (classification ISUP) et score de Gleason\*.

Groupe 1	Score de Gleason 6 (3 + 3)
Groupe 2	Score de Gleason 7 (3 majoritaire)
Groupe 3	Score de Gleason 7 (4 majoritaire)
Groupe 4	Score de Gleason 8 (4 + 4, 3 + 5, ou 5 + 3)
Groupe 5	Score de Gleason 9 ou 10

\* La nouvelle classification est référencée comme classification « ISUP » (International Society of Urological Pathology (ISUP)). De façon transitoire ces deux classifications persistent sur les compte rendus anatomo-pathologiques. À terme, les recommandations nationales et internationales proposent d'abandonner la classification selon le score de Gleason pour passer à la nouvelle classification dite « ISUP » à terme.

**A - Classification TNM et pTNM de 2018****1- Classification clinique (fig. 15.3)**

ATTENTION : la classification que nous avons retenue est différente de la classification retrouvée dans les recommandations 2016-2018, car elle est parue en 2018. Nous avons estimé

qu'il était préférable de l'inclure dans le nouveau document du collège.

**T : tumeur primitive**

TX : tumeur primitive n'a pas pu être diagnostiquée

- T0 : absence de tumeur.
- T1 : tumeur non palpable ou non visible en imagerie :
  - T1a <5 % du tissu réséqué (résection endo-urétrale ou pièce d'adénomectomie) ;
  - T1b >5 % du tissu réséqué (résection endo-urétrale ou pièce d'adénomectomie) ;
  - 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 extracapsulaire, atteignant un ou deux lobes. L'envahissement du col vésical est également classé T3a.
  - T3b : extension aux vésicules séminales.
- T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur 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.

**M : métastases à distance**

- M0 : absence de métastases à distance.
- M1 : métastases à distance :
  - M1a : ganglions non régionaux ;
  - M1b : os ;
  - M1c : autres sites.

**2 - Classification anatomopathologique (pTNM) : après intervention chirurgicale**

Les classifications "pT et pN" correspondent aux classifications T et N. Seule exception, compte tenu de leur définition, il n'y a pas de catégorie "pT1".

**3 Complément à la classification pTNM : reliquat tumoral postopératoire**

- Rx : non évalué.
- R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique.
- R1 : reliquat microscopique focal (faible longueur) ou étendu.
- R2 : reliquat macroscopique.

**B- Classification pronostique 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. Ce classement a depuis été confirmé comme

valable par de nombreuses études et permet de guider le choix thérapeutique.

- **Risque faible** : PSA < 10 ng/ml **et** score de Gleason  $\leq 6$  **et** stade clinique T1c ou T2a.
- **Risque intermédiaire** : PSA compris entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason de 7 (3 + 4 ou 4 + 3) ou stade T2b.
- **Risque élevé** : PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason  $\geq 8$  ou stade clinique T2c.

**VII - Options thérapeutiques disponibles**

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

**A - Abstention-surveillance**

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

**B - Surveillance active**

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

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

Du fait de la lenteur d'évolution de ces formes de cancer de la prostate, la démonstration de

l'absence de risque de cette modalité de prise en charge a été assez tardive. Récemment une étude randomisée anglaise a confirmé que cette option est valable chez des patients bien sélectionnés.

Ce qu'il faut retenir des recommandations AFU 2016–2018 sur la surveillance active :

- la surveillance active est une option thérapeutique recommandée des cancers de la prostate à faible risque ;
- les critères d'inclusion sont basés sur les données du toucher rectal, le PSA, et les données biopsiques (au moins 12 carottes) ;
- une série de biopsies de confirmation est nécessaire dans les 18 premiers mois suivant le début de la SA, puis sur un rythme régulier non défini pour l'instant ;
- la sortie de la SA est indiquée par la présence d'un score de Gleason à 7 ou plus sur les biopsies de contrôle ;
- la surveillance repose sur un TR et un dosage du PSA régulier (au moins une fois par an).

La place de l'IRM et le rythme des biopsies à réaliser dans le cadre de ce suivi est en évaluation sur un TR et un test PSA tous les 3–6 mois.

### **C- Prostatectomie totale**

#### **1- Modalités**

- Exérèse complète de la prostate et des vésicules séminales, suivie d'une anastomose entre le col de la vessie et le canal de l'urètre.
- Traitement à visée curative.
- Plusieurs voies chirurgicales peuvent être proposées : voie ouverte, laparoscopique ou laparoscopique robot assistée (cf. fig. 15.1). Aucune modalité n'a fait la preuve de sa supériorité sur les autres.

#### **2- Curage ganglionnaire**

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

#### **3- Indication**

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

#### **4 - Balance bénéfique/risque : bénéfices potentiels du traitement**

- Recul très long des résultats.
- Contrôle local et à distance possible quelle que soit l'agressivité du cancer.
- Possible en traitement de rattrapage après échec de radiothérapie initiale. Les risques

fonctionnels et chirurgicaux sont alors beaucoup plus élevés.

- Association possible à la radiothérapie, à l'hormonothérapie pour les tumeurs les plus agressives.
- Possibilité de proposer une préservation des bandelettes neurovasculaires qui cheminent le long de la prostate pour réduire le risque de dysérection en cas de tumeur à faible risque ou risque intermédiaire chez les patients demandeurs ayant une fonction érectile normale.

## **5 - Contre-indication**

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

## **6- Balance bénéfique/risque : risques potentiels du traitement**

- Risque de complications per- et postopératoires immédiates : exceptionnel.  
Principalement : hémorragie peropératoire amenant à une transfusion, lymphocèle en cas de curage ganglionnaire, plaie rectale, fistule sur l'anastomose entre la vessie et l'urètre.
- Dysfonction érectile : c'est la complication la plus fréquente après prostatectomie (globalement supérieure à 70 %). La récupération d'une fonction érectile dépend de plusieurs facteurs : qualité des érections avant l'intervention, motivation du patient et conservation des bandelettes neurovasculaires.
- Incontinence urinaire : fréquente après l'intervention chirurgicale, elle régresse dans la majorité des cas dans les semaines ou les mois qui suivent. Le risque d'incontinence définitive est évalué de 5 à 10 %.
- **Infertilité** et anéjaculation : constantes.
- **Dysurie par sténose de l'anastomose vésico-urétrale** : rare (<1 %).

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

## **D- Radiothérapie externe**

### **1- Modalités**

- Irradiation guidée par l'image de la loge prostatique, dite en modulation d'intensité.
- Dose recommandée  $\geq 76$  Gy.
- Pour un traitement de première ligne, l'utilisation d'une castration adjuvante (hormonothérapie) peut augmenter l'efficacité de la radiothérapie externe, elle est utilisée de façon standard en cas de cancer de haut risque (*cf. infra*). La période d'hormonothérapie est alors de 6 mois à 3 ans. Après ce délai, le traitement hormonal est arrêté.

### **2- Indication**

#### **a- Irradiation à visée curative**

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

- Tumeur à risque élevé, en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie (>10 ans). Une hormonothérapie adjuvante de 18 mois (minimum) est alors recommandée.

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

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

**3- Contre-indication**

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

**4- Balance bénéfique/risque : risques potentiels du traitement**

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

**E - Curiothérapie interstitielle exclusive****1- Modalités**

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

Fig. 15.4 Aspect post-curiothérapie.

**2 - Indication**

- Groupe à faible risque de D'Amico.
- Sous-groupe des risques intermédiaires : PSA entre 10 et 15 et/ou présence de grade 4 minoritaire (GG2).

**3 - Contre-indication**

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

**4 - Balance bénéfique/risque : risques potentiels du traitement**

- Les effets secondaires sont identiques à ceux de la radiothérapie externe, avec une fréquence des effets secondaires de grades supérieurs à 2 plus rare.
- Intérêt de pouvoir être faite en une seule séance contrairement à la radiothérapie externe.



- Option thérapeutique standard qui a le plus faible risque d'entraîner une dysérection (< 20 %).

## **F- Ultrasons focalisés (ou HIFU)**

### **1- Modalités**

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

Fig. 15.5

Traitement par ultrasons focalisés.

### **2- Indication**

- Traitement de rattrapage en cas de récurrence après radiothérapie externe.
- En cours d'évaluation nationale en traitement de première intention dans des indications voisines de celles de la curiethérapie.

### **3- Balance bénéfique/risque : risques potentiels du traitement**

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

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

## **G- Cryothérapie**

- Traitement en cours d'évaluation, réservé aux contre-indications aux traitements standard.
- Repose sur la destruction des cellules cancéreuses par la congélation des tissus.
- Principalement évaluée dans la récurrence locale après radiothérapie.
- Morbidité voisine de celle décrite pour les ultrasons focalisés.

## **H- Photothérapie dynamique**

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

## **I - Hormonothérapie**

### **1- Principes généraux (fig. 15.6)**

- Les cellules épithéliales de la glande prostatique normale et le cancer de la prostate sont sensibles aux androgènes.
- Le retrait des androgènes entraîne une mort cellulaire (apoptose) massive dans la glande normale et dans les cellules cancéreuses. Dans le cas des cellules tumorales, un

contingent est capable de survivre (résistance à la castration) et de se développer ultérieurement. Le traitement hormonal seul ralentit donc l'évolution du cancer mais ne peut le guérir, c'est un traitement palliatif lorsqu'il n'est pas combiné à la radiothérapie.

- Le traitement hormonal du cancer de la prostate a pour objectif de diminuer la testostérone circulante en deçà d'un seuil fixé à 50 ng/dl :
  - dans le cas d'un traitement adjuvant à la radiothérapie, l'hormonothérapie sera arrêtée après un délai variable décidé en fonction du type de tumeur et de l'indication (radiothérapie initiale, de rattrapage...) ;
  - dans le cas d'un traitement d'un cancer de la prostate au stade métastatique, ou en cas de récurrence biologique, le traitement hormonal sera maintenu tout au long de l'évolution de la maladie.
- La phase dite « de résistance à la castration » est pour l'instant la phase à laquelle on propose les traitements dits « d'hormonothérapie de nouvelle génération » et les traitements comme la chimiothérapie, les traitements inhibiteurs de la résorption osseuse ou l'irradiation métabolique.
- Plusieurs protocoles étudient actuellement si cette hiérarchie « historique » est toujours valable ou doit être modifiée (par exemple en introduisant plus tôt la chimiothérapie ou les nouvelles hormonothérapies).

## **2- Castration chirurgicale**

- Principe d'action : ablation des deux testicules (orchidectomie) ou de la pulpe testiculaire (pulpéctomie).
- Délai avant castration : 12 heures.
- Bénéfice/risque :
  - impact psychologique éventuel ;
  - traitement irréversible ;
  - persistance de sécrétion d'androgènes surrénaliens.

## **3- Antagoniste LH-RH**

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

## **4- Agoniste LH-RH**

- Principe d'action : saturation des récepteurs hypophysaires de la LH-RH qui induit, après une stimulation initiale, un arrêt différé de la stimulation pulsatile et une interruption de la sécrétion de LH et de FSH. La conséquence est la disparition de la stimulation des cellules de Leydig.
- La stimulation initiale est responsable d'un pic bref de sécrétion de la testostéronémie (dit « flare up »).
- Délai avant castration : 2 à 4 semaines.
- DCI des molécules disponibles en France : goséréline, leuproréline, triptoréline.
- Injection sous-cutanée mensuelle, trimestrielle ou semestrielle.
- Principales précautions d'emploi : en cas de forte masse tumorale notamment, il est suspecté que le pic initial de testostérone puisse stimuler la croissance tumorale, ce qui conduit à recommander d'associer un antiandrogène au moins du premier au quinzième jour.

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

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

**6 - Antiandrogènes stéroïdiens**

- Principe d'action : centrale, similaire à celle des analogues, et action périphérique, similaire à celle des antiandrogènes non stéroïdiens.
- Délai avant la castration : 7 jours.
- DCI de la molécule disponible en France : acétate de cyprotérone (progestatif de synthèse).
- Forme orale quotidienne en une ou plusieurs prises.
- Indications :
  - prévention du « flare up » (200 à 300 mg) ;
  - traitement des bouffées de chaleur secondaires au traitement hormonal (100 mg).
- Principales précautions d'emploi :
  - l'utilisation prolongée au-delà d'un mois n'a pas d'intérêt démontré en association avec les analogues ou antagonistes de la LH-RH, sauf indication pour le traitement des bouffées de chaleur ;
  - le risque thromboembolique serait plus élevé avec ce type de traitement, ce qui le contre-indique chez les patients aux antécédents de phlébite ou d'embolie pulmonaire;
  - des risques de toxicité hépatique justifient la prescription régulière d'un bilan hépatique.

**7- Principaux effets secondaires induits par la castration de première ligne (tableau 15.3)****a- Bouffées de chaleur**

- 50 à 80 % des patients.
- Traitement possible par acétate de cyprotérone.

Tableau 15.3

Bilan à réaliser avant prescription d'une hormonothérapie.

Mode d'investigation	Bilan
Clinique	Interrogatoire sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>– facteurs de risque cardiovasculaire</li> <li>– facteurs d'ostéoporose</li> <li>– facteurs de risque de chute</li> <li>– troubles de l'humeur</li> <li>– troubles de la sexualité</li> </ul>
Pression artérielle	

Poids	
Taille	
Périmètre abdominal et index de masse corporelle	
Paraclinique	Glycémie à jeun
Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol)	
Vitamine D	
Ostéodensitométrie	

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

#### **b- Dysérection**

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

#### **c - Fatigue**

- Difficilement quantifiable mais fréquente.

#### **d- Facteurs de risque cardiovasculaire**

- La castration induit une résistance à l'insuline et est un facteur de risque de diabète.
- La castration est un facteur de risque d'hypercholestérolémie, mais elle s'accompagne d'une augmentation du HDL-cholestérol.
- La castration induit une baisse de masse « maigre » et une augmentation de la masse grasse.

• L'ensemble de ces modifications conduit au développement de ce que l'on appelle le « syndrome pseudo-métabolique » (il diffère du syndrome métabolique par son profil lipidique) qui pourrait expliquer le risque cardiovasculaire associé à la castration.

Cependant, les complications cardiovasculaires semblent survenir de façon très précoce (dans les 6 premiers mois) chez des patients ayant déjà eu des événements cardiovasculaires. Le mécanisme exact n'est donc pas encore élucidé.

- Ce risque existe dès l'induction du traitement et impose de conseiller de :
  - dépister les facteurs de risque cardiovasculaire à l'initiation de la castration ;
  - prescrire un bilan lipidique et un dépistage de résistance à l'insuline (glycémie à jeun) ;
  - optimiser précocement la prise en charge cardiologique en cas de besoin.

#### **e - Déperdition du capital osseux**

- Précoce (6 à 12 premiers mois).

- Profonde (plus intense en comparaison de l'ostéopénie observée chez la femme ménopausée).
- La recherche de facteurs de risque d'ostéopénie s'impose.
- Dosage vitamine D, réalisation d'une ostéodensitométrie à l'initiation de la castration.

**f- Troubles psychologiques voire neurologiques**

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

**8- Hormonothérapies de seconde génération**

Dans tous les cas le maintien d'une suppression androgénique par la castration chirurgicale, les analogues ou antagonistes de la LH-RH est nécessaire. Les hormonothérapies de seconde génération ont été initialement réservées à la phase dite « de résistance à la castration ». Plusieurs essais cliniques parus entre 2017 et 2018 ont permis de les discuter en adjuvant à la castration seule à la phase dite « hormonosensible » chez les patients métastatiques à fort risque évolutifs.

Lors de la RCP, leur indication doit donc être évoquée, tout comme la place de la chimiothérapie (cf. *supra*). Il n'y a pas aujourd'hui de consensus sur la meilleure séquence thérapeutique. En revanche, il n'est jamais indiqué d'associer castration classique, chimiothérapie de première ou seconde ligne ET hormonothérapie de deuxième intention.

**a - Acétate d'abiratéron**

- Principe d'action : inhibiteur sélectif de la synthèse des androgènes en bloquant le CYP17 de façon irréversible. Amène à une inhibition renforcée de la synthèse des androgènes (y compris au niveau surrénalien). La conséquence est une accumulation des produits de synthèse d'amont (augmentation de la production de minéralocorticoïdes par les glandes surrénales).
- Forme orale quotidienne, associée à la prednisone (10 mg/j).
- Apports thérapeutiques validés (variables suivant le moment de la prescription) :
  - amélioration de la survie globale, survie sans symptômes ;
  - amélioration de la qualité de vie, douleurs.
- Principales précautions d'emploi :
  - surveillance de l'apparition d'une HTA (contre-indiqué en cas d'HTA difficile à contrôler), d'œdèmes ;
  - surveillance de l'absence de toxicité hépatique, de la survenue d'une hypokaliémie ;
  - surveillance de la toxicité de la corticothérapie long cours.

**b- Enzalutamide**

- Principe d'action : nouvelle famille d'inhibiteurs du récepteur aux androgènes qui se fixe au récepteur et empêche sa translocation dans le noyau et sa fixation à l'ADN. Affinité supérieure au récepteur par rapport aux antiandrogènes de première génération.
- Forme orale quotidienne.
- Apports thérapeutiques validés (variables suivant le moment de la prescription) :

- amélioration de la survie globale, survie sans symptômes ;
- amélioration de la qualité de vie, douleurs.
- Principales précautions d'emploi :
  - risque de crise comitiale (contre-indication formelle en cas d'antécédents) ;
  - surveillance de l'absence de toxicité hépatique.

#### **J - Chimiothérapie**

- Famille reconnue : taxanes (inhibiteurs des microtubules).
- Molécules qui ont l'AMM : docétaxel associé à de la prednisone ; cabazitaxel (en deuxième ligne de chimiothérapie).
- Protocole le plus utilisé : traitement en hôpital de jour, en perfusion tous les 21 jours.
- Apports thérapeutiques validés (variables suivant le moment de la prescription) :
  - amélioration de la survie globale, survie sans symptômes ;
  - amélioration probable de la qualité de vie, douleurs.
- Principales précautions d'emploi : les très nombreuses toxicités de ce type de traitement justifient une prise en charge spécialisée en oncologie médicale. Grâce à cela, la plupart des morbidités peuvent être prévenues.

#### **K- Traitements ciblant l'os**

- Il faut distinguer deux situations pathologiques : l'ostéopénie induite par la castration et les complications liées aux métastases osseuses, l'os étant le site privilégié des métastases du cancer de la prostate. C'est la raison pour laquelle, indépendamment des autres traitements, des traitements complémentaires ciblant l'os ont été étudiés.
- À l'heure actuelle ces traitements sont utilisés, premièrement, pour traiter une ostéopénie documentée, dès l'initiation d'une castration et, deuxièmement, pour prévenir les complications liées aux métastases osseuses, préférentiellement en phase de résistance à la castration.

#### **1- Médicaments pour la prévention des complications des métastases osseuses<sup>13</sup>.**

##### **a- Acide zolédronique**

- Principe d'action : biphosphonate inhibant la résorption osseuse liée à l'activité ostéoclastique.
- Forme injectable en ambulatoire, en IV lente toutes les 3 à 4 semaines.
- Apports thérapeutiques validés : réduction des complications squelettiques et des douleurs.
- Principales précautions d'emploi :
  - toxicité rénale (adaptation posologique suivant l'âge et la clairance de la créatinine) ;
  - risque d'hypocalcémie (justifie une surveillance par un bilan biologique) ;
  - risque d'ostéonécrose de la mâchoire (justifie un panoramique dentaire et une consultation dentaire [dentiste ou stomatologiste] avant l'initiation et une hygiène dentaire rigoureuse par la suite).

##### **b- Dénosumab**

- Principe d'action : le dénosumab est un anticorps monoclonal qui peut se lier au ligand du récepteur RANK. Cette liaison de forte affinité, empêche l'activation du récepteur RANK

situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs, ce qui diminue la résorption osseuse dans l'os.

- Injection sous-cutanée toutes les 3 à 4 semaines.
- Apports thérapeutiques validés : réduction des complications squelettiques et des douleurs avec une efficacité significativement supérieure à celle de l'acide zolédronique.
- Principales précautions d'emploi :
  - risque d'hypocalcémie (justifie une surveillance par un bilan biologique) ;
  - risque d'ostéonécrose de la mâchoire (justifie un panoramique dentaire et une consultation dentaire [dentiste ou stomatologiste] avant l'initiation et une hygiène dentaire rigoureuse par la suite).

## **2- Irradiation métabolique par le chlorure de radium-223 ( $^{223}\text{RaCl}$ )**

- Principe d'action : molécules capables de se fixer sur l'os (comme pour une scintigraphie) afin qu'elles délivrent une radioactivité alpha locale sur les métastases.
- Disponible en France, mais avec des conditions d'utilisation très strictes limitant son utilisation.
- Apports thérapeutiques validés : amélioration de la survie globale, réduction des complications squelettiques et des douleurs en cas de métastases osseuses exclusives.

## **VIII- Stratégie thérapeutique**

Elle doit prendre en compte :

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

À visée pédagogique, on a distingué trois catégories de traitement :

- les traitements standard (études concordantes de haut niveau de preuve disponibles, recul important) ;
- les traitements en évaluation (études moins nombreuses, recul plus faible, niveau de preuve plus faible) ;
- les traitements en cours d'investigation (qui ne peuvent être proposés que dans le cadre de protocoles de recherche clinique).

## **A - Maladie localisée : stratégie thérapeutique stratifiée selon le risque du cancer de la prostate (tableau 15.4)**

### **1- Risque faible**

- Traitements standard : surveillance active ; prostatectomie totale (si probabilité de survie >10 ans) ; curiethérapie ; radiothérapie externe ; abstention-surveillance (si probabilité de survie <10 ans).
- Traitements en évaluation : US focalisés.
- Traitement en cours d'investigation : traitement par photothérapie dynamique ; traitement focal par cryothérapie ; traitement focal par ultrasons focalisés.

Tableau 15.4

Synthèse des stratégies suivant le risque tumoral pour les options standard de prise en

charge du  
cancer de la prostate non métastatique selon le CCAFU 2016–2018.

AS	Surveillance active	Prostatectomie	Radiothérapie externe
Risque faible	R	R	R
Risque intermédiaire	R	–	R ± curage
Risque élevé	R	–	R + curage

AS : abstention-surveillance ; R : recommandé.

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

## 2- Risque intermédiaire

- Traitements standard : prostatectomie totale ± curage (si probabilité de survie >10 ans) ; radiothérapie externe seule ou associée à une suppression androgénique courte (6 mois) ; curiethérapie dans les formes de meilleur pronostic (PSA <15, GG2 ou Gleason 3 + 4) ; abstention-surveillance (si probabilité de survie <10 ans).
- Traitements en évaluation : US focalisés.
- Traitement en cours d'investigation : cryothérapie.

## 3- Risque élevé

- Traitements standard : prostatectomie totale + curage (éventuellement complétée par une radiothérapie) ; radiothérapie externe associée à une suppression androgénique longue (18 mois minimum) ; abstention-surveillance (si probabilité de survie <10 ans).
- Traitement en cours d'investigation : hormonothérapie adjuvante à la prostatectomie, chimiothérapie adjuvante à la radiothérapie externe associée à l'hormonothérapie adjuvante.

## B- Maladie localisée : suivi en fonction des traitements proposés

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

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

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

### 1 - Suivi dans le cadre d'un protocole de surveillance active

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

- suivi par l'association de TR, dosage sérique du PSA et série de biopsies de la prostate régulières ;



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

## **2 - Suivi après prostatectomie radicale**

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

## **3- Suivi après radiothérapie externe (avec ou sans hormonothérapie adjuvante) et ou curiethérapie**

- TR et PSA nécessaires.
- Il n'y a pas de seuil de PSA permettant d'affirmer la réponse complète. On appelle le PSA « nadir » la valeur la plus faible de PSA atteinte par le patient. On tolère ensuite de petites variations autour de ce dosage de PSA.
- La définition de la récurrence biologique est différente de la définition après chirurgie. Elle est définie dans ce cas précis par l'augmentation de plus de 2 ng/ml au-dessus du PSA Nadir (valeur la plus basse de PSA observée après traitement local). Cette définition suppose donc d'avoir demandé plusieurs dosages successifs de PSA avant d'affirmer la récurrence. Il est souhaitable d'observer un délai suffisant entre les dosages de PSA pour observer cette récurrence (en général 3 mois, au minimum 1 mois).
- Rythme recommandé dans les suites de la fin de la radiothérapie : consultation avec dosage PSA à 1,5 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois, puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement.
- Pour évaluer les risques de toxicité spécifiques à la radiothérapie, le suivi doit être fait en radiothérapie au moins une fois par an pendant 5 ans.

## **C - Maladie localisée : principes de la stratégie thérapeutique en cas de récurrence après un premier traitement standard à visée curative**

Une IRM pelvienne peut être proposée à la recherche de signes en faveur d'une récurrence locale.

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

### **1- Récurrence après chirurgie**

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

des aires ganglionnaires.

## **2- Récidive après radiothérapie externe ou curiethérapie**

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

## **3 - Récidive biologique persistante malgré les traitements locaux**

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

## **D - Stratégie en cas de cancer de la prostate découvert au stade d'emblée métastatique**

- La castration est la prise en charge de première ligne, toujours associée au traitement des autres symptômes du patient (douleur osseuse, anémie, dysurie...) :

- castration chirurgicale ;
- antagoniste de la LH-RH ;

- agoniste associé avec un antiandrogène pour 15 jours au moins ;

- acétate de cyprotérone.

- La présentation en RCP doit faire discuter au cas par cas la balance bénéfice/risque de l'ajout à l'hormonothérapie d'une chimiothérapie d'emblée ou d'un traitement par des hormonothérapies de seconde génération. Ces options seraient surtout bénéfiques pour les patients ayant un risque évolutif élevé et/ou les patients ayant une forte masse tumorale métastatique lors du diagnostic. Cette option étant essentiellement bénéfique pour les patients ayant une forte masse tumorale métastatique.

## **E- Stratégie de première ligne en cas de cancer de la prostate en phase de résistance à la castration**

### **1 - Principes généraux**

- Le traitement de castration de première ligne doit être maintenu durant toute cette phase.
- Le diagnostic de « résistance à la castration » suppose de l'authentifier en vérifiant qu'il existe :
  - soit une progression biochimique : trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du nadir avec un PSA >2 ng/ml ;
  - soit une progression radiographique (nouvelles lésions apparaissant sur des

scintigraphies osseuses ou progression d'une lésion secondaire mesurable) ;

– et que la testostéronémie est bien inférieure à 50 ng/dl.

## 2- Première ligne de traitement

- Il n'y a pas d'indication thérapeutique actuellement pour les cancers de la prostate résistant à la castration sans métastase diagnostiquée par le bilan d'imagerie.
- Hormonothérapie de seconde génération ou chimiothérapie.
- Pas de critères définis à l'heure actuelle pour choisir l'une ou l'autre de ces options thérapeutiques.

## F- Stratégie de suivi du cancer de la prostate métastatique

- Évaluation clinique et biologique (PSA) en consultation tous les 3 à 6 mois.
- La fréquence des examens d'imagerie dépend du contexte clinique (surveillance personnalisée).

## G- Soins de support

Le terme « soins de support » désigne « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades, parallèlement aux traitements spécifiques, lorsqu'il y en a, tout au long des maladies graves ». Le recours aux soins de support doit être très précoce et n'est en rien réservé aux phases finales de la maladie.

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.

Une grande partie de la prise en charge concerne la douleur avec :

- des antalgiques de paliers I, II ou III, selon les recommandations de la HAS ;
- de la radiothérapie antalgique sur les métastases douloureuses ou menaçantes ;
- de la cimentoplastie.

Deux situations possibles doivent être connues :

- risque neurologique :
  - des lésions d'épidurite néoplasique et/ou de fracture osseuse pathologique peuvent amener à une symptomatologie aiguë de compression nerveuse,
  - cette situation particulière doit faire discuter une prise en charge neurochirurgicale en urgence (laminectomie décompressive), afin d'éviter des séquelles irréversibles qui pourraient avoir deux conséquences :
    - impact direct négatif significatif sur la survie du patient même chez des patients ayant par ailleurs une pathologie évoluée,
    - aggravation symptomatique et perte d'autonomie brutale ;
- complications urologiques, de deux ordres :
  - rétention aiguë ou d'installation plus sournoise :
    - le volume de la prostate cancéreuse obstrue la filière urétrale (il s'agit alors d'un obstacle sous-vésical),
    - le traitement est la résection endo-urétrale,
    - urétéro-hydronephrose uni- ou bilatérale avec éventuel retentissement sur la fonction rénale (penser à exclure une rétention urinaire [en cas de doute poser une sonde à

demeure]) :

- si la dilatation persiste après drainage (envahissement trigonal ou compression extrinsèque par adénopathies iliaques),
- si le patient est asymptomatique sur le plan urinaire privilégier un traitement par voie endoscopique (pose de sonde double J),
- si le geste par voie endoscopique n'est pas possible ou qu'il existe un envahissement de la vessie par la tumeur, proposer la pose de néphrostomie