



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



RECOMMANDATIONS EN ONCO-UROLOGIE 2010

Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate

L. Salomon, D. Azria², C. Bastide, P. Beuzeboc,
L. Cormier, F. Cornud¹, D. Eiss, P. Eschwège¹,
N. Gaschignard, C. Hennequin², V. Molinié, P.
Mongiat Artus, J.-L. Moreau¹, Michel Péneau¹,
M. Peyromaure, V. Ravery¹, X. Rebillard¹, P. Richaud,
P. Rischmann³, F. Rozet, F. Staerman¹, A. Villers¹,
M. Soulié et les membres du CCAFU

¹ Membres experts du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie.

² Membres de la Société Française de Radiothérapie Oncologique

³ Président de l'Association Française d'Urologie

Classification TNM du cancer de la prostate

Classification TNM 2009 [1]

T Tumeur primitive

- TX : tumeur primitive non évaluée
- T0 : tumeur primitive non retrouvée
- T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie
 - T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué
 - T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué
 - T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du taux des PSA.
- La classification de l'American Joint Committee intègre le score de Gleason pour différencier le T1a du T1b :
 - T1a < 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5.
 - T1b > 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5.
- T2 : tumeur limitée à la prostate
 - T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
 - T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes
 - T2c : tumeur atteignant les deux lobes

- T3 : extension au-delà de la capsule
 - T3a : extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale
 - T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
- T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne)

N Ganglions régionaux

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

Métastases à distance

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

Classification pathologique (pTNM)

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

Auteur correspondant.

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

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

Reliquat tumoral postopératoire

- Rx : présence de résidu tumoral non évaluée
- R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu)
- R2 : reliquat tumoral macroscopique

L'envahissement du col vésical n'est plus classé pT4, mais est dorénavant classé pT3a

Classification de D'Amico

Des groupes à risque ont été validés pour estimer le risque de progression après prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle [2] :

- risque faible : PSA < à 10 ng/ml et score de Gleason < à 6 et stade clinique T1c ou T2a ;
- risque intermédiaire : PSA entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason de 7 ou stade clinique T2b ;
- risque élevé (ou haut risque) : PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10) ou stade clinique T2c.

Les groupes à risque intermédiaire et à risque élevé sont hétérogènes : il suffit d'avoir un des trois facteurs pour définir l'appartenance à ces groupes. Une distinction existe au sein du groupe à risque intermédiaire entre les tumeurs de score de Gleason 3+4 et les tumeurs de score de Gleason 4+3 qui appartiendraient plutôt au groupe à haut risque [2]. Le stade cT3a est intégré au sein du groupe à haut risque dans les recommandations de l'EAU [3].

Anatomopathologie du cancer de la prostate

Biopsies prostatiques

Les biopsies prostatiques sont l'examen standard qui permet d'établir le diagnostic de cancer de la prostate et d'apporter des critères histo-pronostiques [1].

Les prélèvements tissulaires doivent être adressés dans des pots étiquetés et accompagnés d'un bon de demande d'examen (papier ou informatique) comportant les renseignements administratifs et cliniques indispensables [2].

En l'absence d'anomalie au toucher rectal (TR), une cartographie prostatique en sextant avec 12 biopsies est suffisante, à raison d'une à deux biopsies par flacon et par sextant dûment étiqueté [2]. Les prélèvements biopsiques d'un même sextant doivent être mis dans un flacon rempli de formol, soit directement, soit dans une

cassette, étalés entre deux mousses imbibées de sérum physiologique. En cas de prélèvement dirigé sur un nodule, les prélèvements sont placés dans un flacon à part. En cas de tumeur cliniquement avancée (T3 ou T4), il est possible de regrouper les biopsies par côté (2 flacons). En cas de biopsies de saturation, il est possible de regrouper les biopsies à raison de 2 à 3 biopsies par flacon [2].

Pour chaque flacon transmis, une série de 3 à 6 niveaux de coupes de 3 microns d'épaisseur sera confectionnée, puis étalée sur une lame en vérifiant que les 2 ou 3 carottes biopsiques sont bien présentes en totalité. Les lames seront colorées par l'hématéine éosine safran (HES) et confiées au pathologiste pour interprétation [2, 3].

Le diagnostic de cancer de la prostate repose sur un ensemble d'arguments histologiques, facilement analysables sur les colorations standards [4]. Sont pris en compte la disposition des glandes et l'aspect des cellules prostatiques en comparaison avec les glandes prostatiques normales. Les critères permettant de porter un diagnostic de malignité reposent sur un faisceau d'arguments, comportant des signes majeurs, architecturaux et cytologiques et des signes accessoires ayant une bonne valeur d'orientation [2]. En l'absence de cancer, toutes les lésions bénignes comme : atrophie, hyperplasie post-atrophie, hyperplasie des cellules basales, hypertrophie musculaire, prostatite destructive intense... seront décrites succinctement [2-5].

Après l'analyse par coloration standard (HES) lorsque l'interprétation est incertaine, notamment en cas de lésion piège mimant le cancer (atrophie, hyperplasie adénomateuse atypique ou des foyers de PIN [6-8]), en cas de forme particulière du cancer (carcinome à cellules spumeuses, carcinome peu différencié) ou afin de conforter le diagnostic en cas de foyer de petite taille (foyer minime), une étude immunohisto-chimique peut être nécessaire, avec l'utilisation d'anticorps dirigés contre les cellules basales (cytokératine 903, cytokératine 5-6, P63 ou avec un anticorps réagissant avec les cellules tumorales prostatiques : l'alpha-CoA-Methyl-Racemase (AMACR, Racemase, P504S) [6]).

Le score de Gleason

Le score de Gleason, créé en 1966 et redéfini en 2005, est reconnu internationalement et adopté par l'OMS. Il s'établit en effectuant la somme des deux grades les plus représentés dans un ordre décroissant. Il est recommandé de rapporter le score observé biopsie par biopsie [9].

En 2005, l'ISUP a publié des recommandations concernant l'évaluation du score de Gleason sur les biopsies prostatiques [9-12]. Celles-ci préconisent :

- évaluation du score site par site biopsié (par sextant) ;
- pas de score 2-4 sur biopsies ;
- les foyers architecturaux d'aspect cribriforme sont de grade 4 ;
- prise en compte des grades 4 ou 5, dès qu'ils représentent 5 % du volume tumoral ;
- non prise en compte des grades 2 et 3 s'ils ne représentent pas 5 % du volume tumoral ;
- le système de grading s'applique aux foyers minimes ;
- le système de grading s'applique aux variantes histologiques.

En dehors du score de Gleason, les autres critères à indiquer sur le compte rendu des biopsies sont : la longueur des

biopsies, la longueur du cancer, la présence d'une extension extra prostatique [1, 4] :

- la longueur moyenne des biopsies doit être au moins de 10 mm ;
- la longueur du foyer tumoral sur une biopsie se calcule en mesurant la distance existant entre tous les foyers tumoraux. Il est possible de déterminer le pourcentage d'envahissement tumoral observé sur les biopsies, par le rapport de la longueur des foyers tumoraux/longueur totale des biopsies ;
- le compte-rendu précisera l'état du tissu extra prostatique si celui-ci a été prélevé et s'il est visible ;
- l'infiltration d'un espace périnerveux extra-prostatique doit être signalée car elle correspond à une extension extra-prostatique.

Seule la présence de PIN de haut grade doit être signalée.

Le terme de foyer suspect s'applique pour décrire un foyer de prolifération microglandulaire ayant des atypies cytologiques ou architecturales insuffisantes pour permettre d'évoquer le diagnostic de cancer et pour affirmer un diagnostic de bénignité [8]. En cas de foyer suspect, une analyse immunohistochimique avec les anticorps anti p63 et p504s permet de corriger le diagnostic dans 80 % des cas [13].

En cas de foyer suspect, le Club d'Uro-Pathologie préconise qu'une réponse collégiale, témoignant d'une interprétation consensuelle d'au moins deux pathologistes puisse être réalisée [2].

RECOMMANDATIONS POUR LES BIOPSIES

L'urologue précisera :

- les identités patient et préleveur ;
- les renseignements cliniques : TR, PSA ;
- le siège et l'identification des biopsies ;
- traitement associé : inhibiteur de la 5- α -réductase, traitement hormonal ;
- antécédents de traitements par agents physiques (radiothérapie, curiethérapie, HIFU).

Le pathologiste précisera :

- la longueur des biopsies ;
- le nombre de biopsies positives et leur siège ;
- le score de Gleason site par site biopsié ;
- en cas de score élevé, le % de grade 4 ou 5 ;
- la longueur des foyers tumoraux (sextant par sextant) ;
- la présence d'une extension extra capsulaire.

En l'absence de cancer, le pathologiste précisera :

- la présence de PIN de haut grade ;
- la présence de foyers de prostatite.

En cas de lésion suspecte ou de foyer minime < p1 mm :

- une étude immunohistochimique est nécessaire en précisant les anticorps et leurs résultats ;
- une double lecture peut être nécessaire.

RECOMMANDATIONS POUR L'ANALYSE DES COPEAUX DE RÉSECTION DE LA PROSTATE

L'urologue précisera :

- les identités patient et préleveur ;
- les renseignements cliniques : TR, PSA ;
- traitement associé : inhibiteur de la 5- α -réductase, traitement hormonal ;
- antécédents de traitements par agents physiques (radiothérapie, curiethérapie, HIFU).

Le pathologiste précisera :

- le type d'inclusion effectué : totalité ou jusqu'à 8 blocs ;
- en cas de cancer, le nombre de copeaux envahis (ou le pourcentage) ;
- le score de Gleason.

Évaluation du stade en cas de cancer de la prostate sur des copeaux de RTUP (Résection trans-urétrale de la prostate) :

- pT1a : < 5 % d'envahissement tumoral, absence de grade 4 ;
- pT1b : > 5 % d'envahissement tumoral, absence de grade 4 ;
- pT2 : si grade 4 présent [12].

Pièce de prostatectomie totale

L'interprétation des pièces de prostatectomie totale (PT) a pour but d'apporter des facteurs histo-pronostiques dont dépend l'agressivité du cancer de la prostate [4,5,14].

La pièce de PT, une fois fixée pendant 48 à 72 heures dans du formol, doit être analysée selon le protocole de Stanford : isolement de l'apex, du col et de la base qui seront coupés de façon sagittale et para-sagittale, puis coupes étagées de la prostate selon un plan perpendiculaire à sa face postérieure sur 3 à 5 mm d'épaisseur et recoupes selon un plan frontal et sagittal pour une inclusion dans des cassettes standards ou en grande coupe [4,5,14]. Le protocole de Stanford permet d'inclure la pièce en totalité, d'établir le stade pathologique et d'apprécier le statut des marges [14].

Le pathologiste renseignera la présence de foyers tumoraux en précisant :

- le score de Gleason du foyer principal et du (des) autre(s) foyer(s) ;
- le siège ;
- l'extension extra-capsulaire de la tumeur ;
- l'état des marges.

Le score de Gleason s'établit en effectuant la somme du grade le plus représenté et du grade le plus péjoratif [15].

Le pathologiste doit préciser le siège, l'importance et le caractère uni- ou plurifocal de l'extension extra-prostatique [14, 16].

Une marge (ou limite) chirurgicale positive est définie par la présence d'au moins une glande tumorale arrivant au contact de l'encre, quelles que soient sa localisation et sa taille. Une marge est dite négative (R0) lorsque la tumeur est à distance de l'encre, qu'elle soit en position intra-prostatique ou en position extra-prostatique. Une marge positive (R1) peut être intra prostatique (pTx R1 ou pT2 R1 si millimétrique), extra-capsulaire (pT3 R1), unique ou multiple, focale ou étendue [14]. En cas de marge douteuse, une étude immuno-histochimique avec l'anticorps p504s permet de préciser si les glandes observées au contact de l'encre sont tumorales. Le patho-

Résection endoscopique de la prostate

Les cancers de la zone de transition de la prostate d'évolution favorable ont généralement un score de Gleason < 7, alors que les cancers de la zone périphérique d'évolution plus péjorative ont plutôt un score de Gleason > 7 [1,2,4].

logiste doit préciser le siège, l'étendue et le caractère uni ou plurifocal de la marge positive.

La pratique de l'examen extemporané des bandelettes neuro-vasculaires est limitée à certains centres.

L'appréciation du volume tumoral peut être effectuée en appliquant la formule de Chen ($0,4 \times \text{largeur} \times \text{longueur} \times \text{hauteur}$) ou être estimée en pourcentage d'envahissement global [4].

RECOMMANDATION POUR LA PRISE EN CHARGE DES PIÈCES DE PROSTATECTOMIE TOTALE

L'urologue précisera :

- les identités patient et préleveur ;
- les renseignements cliniques : TR, PSA, résultats des biopsies ou de la RTUP ;
- la technique chirurgicale : préservation des bandelettes neuro-vasculaires ;
- la présence d'artéfacts chirurgicaux ;
- traitement associé : inhibiteur de la 5 - α - réductase, traitement hormonal ;
- antécédents de traitements par agents physiques (radiothérapie, curiethérapie, HIFU).

Le pathologiste précisera :

- l'encrage de la pièce ;
- les modalités d'inclusion de la pièce : totale selon la technique de Stanford (recommandée) ;
- en cas d'inclusion partielle, inclusion en totalité de l'apex, de la base, et de la partie postérieure de la prostate ;
- le score de Gleason de la pièce opératoire : somme du grade le plus représenté et du grade le plus péjoratif ;
- le score de Gleason du foyer principal et du (des) foyer(s) principa(ux) ;
- le siège du foyer principal et du (des) foyer(s) principa(ux) ;
- l'extension extra-capsulaire de la tumeur du foyer principal et du (des) foyer(s) principa(ux) ;
- l'état des marges du foyer principal et du (des) foyer(s) principa(ux) ;
- le stade pTNM ;
- l'évaluation du volume tumoral (facultatif) ;
- la présence d'une incision chirurgicale en zone prostatique saine.

En cas d'examen extemporané :

- une concertation préalable entre le pathologiste et l'urologue est nécessaire ;
- les résultats de l'examen extemporané et de son contrôle seront indiqués.

cancer non palpable dans environ la moitié des cas. Elle est utilisée, avant tout, pour viser la prostate et évaluer son volume qui est une aide à la prise en charge thérapeutique en particulier en cas de curiethérapie. Elle représente le temps le plus long de l'examen à la recherche d'une cible hypo-échogène [2]. Cette précaution permet de multiplier les prélèvements dans la cible. S'il s'agit d'un carcinome, le taux de positivité de la biopsie est multiplié par 2,5 [3].

En cas de re-biopsie, l'échographie est encore moins sensible, car sa sensibilité est basse pour repérer les lésions antérieures. L'injection de microbulles peut avoir une indication en permettant de cibler quelques prélèvements supplémentaires dans les zones qui se rehaussent précocement pour augmenter le taux de détection du cancer. Après traitement focal, elle est recommandée pour vérifier la dévitalisation de la zone traitée [4].

Scanner abdomino-pelvien

La recherche de métastases ganglionnaires chez les patients à risque élevé ou intermédiaire a des implications pronostiques et thérapeutiques majeures. La taille pathologique généralement admise en TDM est de 8 mm pour les ganglions pelviens et de 10 mm pour les ganglions rétropéritonéaux, avec une augmentation du risque de métastase si le ganglion a une forme arrondie plutôt qu'ovale. La TDM est aujourd'hui supplantée par l'IRM et ne devrait être réalisée qu'en cas de contre-indication à l'IRM [5].

IRM

L'IRM de la prostate est devenue fonctionnelle en associant à l'imagerie T2 des séquences de perfusion et de diffusion, désormais incluses dans un examen de routine [6]. Le couple perfusion-diffusion est le plus utilisé. Il est plus fiable que l'imagerie T2 pour localiser la ou les tumeurs, apprécier leur volume et suspecter la présence de grade de Gleason élevé [7], autant d'éléments devenus indispensables si les thérapies focales ou la surveillance active sont prochainement validées [8].

Prédire avec une grande fiabilité l'extension locale du cancer est devenu nécessaire. Avec les aimants de 1,5 Tesla, le couplage de l'antenne pelvienne à une antenne de surface endorectale est le garant de cette précision [9]. Le surplus de signal augmente d'autant la qualité de l'imagerie fonctionnelle, notamment la diffusion. L'avenir dira si les premiers résultats obtenus avec les aimants de 3 Tesla en feront l'imagerie de référence et si l'utilisation de l'antenne pelvienne seule fournira les renseignements demandés [10].

La fiabilité reconnue du bilan d'extension ganglionnaire par lympho-IRM souffre de l'absence d'homologation de l'injection IV des particules de fer, mais la recherche des métastases osseuses par IRM corps entier est possible avec une sensibilité et une spécificité supérieures à celles de la scintigraphie osseuse [11].

IRM et localisation du cancer de la prostate

L'IRM de contraste et l'IRM de diffusion sont recommandées pour prouver qu'un cancer de la prostate est localisé. Les cancers de la zone périphérique de volume supérieur à 0,2-0,5 cc, peuvent être localisés avec une sensibilité supérieure à celle de l'imagerie T2, surtout s'ils ne sont pas palpables, avec une sensibilité variant de 60 à 97 % et une spé-

Imagerie du cancer de la prostate

Échographie prostatique

La fiabilité limitée de l'échographie mode B n'a pas été suffisamment améliorée par l'écho-Doppler couleur ou puissance [1]. L'échographie de contraste après injection de microbulles n'a pas montré une sensibilité ni une spécificité suffisantes pour être recommandée en routine pour détecter les cancers non palpables [1]. L'échographie ne détecte pas le

cificité moyenne de 85 % [12]. La localisation des cancers antérieurs qui échappent volontiers à la première série de biopsies est notablement améliorée [9]. Ces deux séquences ont deux limites : l'inflammation prostatique et les nodules stromaux de l'hyperplasie bénigne, deux situations où la cinétique du Gadolinium dans la prostatite et la restriction de la diffusion des nodules stromaux de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) peuvent simuler le cancer [12]. La sensibilité élevée de l'IRM dynamique (> 85 %) se fait au détriment d'une spécificité de 75 %, compensée par une spécificité élevée de la diffusion (85 %) pour la zone périphérique. Pour la zone de transition, des critères morphologiques stricts doivent être appliqués en imagerie T2 pour suspecter un cancer [13]. Quand ces critères sont présents, l'IRM fonctionnelle ne procure qu'une amélioration modeste de la fiabilité pour localiser la tumeur [12].

Extension locale du cancer de la prostate

Elle se fait en couplant une antenne pelvienne à une antenne de surface qui augmente de façon substantielle la résolution spatiale. L'IRM ne détecte que les stades pT3a étendus, définis en IRM par la présence de plus d'1 mm de cancer perpendiculairement à la surface de la prostate. Depuis 1999, des signes spécifiques ont été décrits, mettant fin aux variations importantes de sensibilité et de spécificité rapportées dans les études antérieures [9]. Dans toutes les études depuis 1999, seuls les signes directs sont désormais retenus.

Indications de l'IRM

Localisation du cancer après biopsies négatives

L'IRM peut être réalisée avant de nouvelles biopsies surtout s'il est envisagé des prélèvements de la zone antérieure de la prostate. Faire des biopsies sous échographie sur une cible uniquement détectée par IRM pose le problème de la superposition du territoire à prélever avec les deux images [9]. La technique de fusion des images d'échographie et d'IRM améliore la précision des prélèvements [14]. Elle est particulièrement bien adaptée aux prélèvements des lésions antérieures. La place de l'IRM dans l'option de la surveillance active est en cours d'évaluation.

Détection des grades élevés

La valeur pronostique de l'IRM de diffusion est en cours d'évaluation. Les cancers de la prostate avec grades élevés ont probablement une restriction de la diffusion significativement plus basse que celle des cancers de bas grade [15].

Extension locale du cancer

En cas de risque intermédiaire ou élevé, le siège exact de la tumeur et ses contacts avec la capsule sont des informations aussi importantes à récolter que la détection du franchissement lui-même pour limiter le risque de marge positive [16].

En cas de tumeur à risque faible, si une alternative au traitement chirurgical est envisagée, affirmer l'absence de stade pT3 avec une fiabilité très élevée devient l'enjeu principal. La résolution spatiale peut être renforcée par une acquisition 3D en coupes millimétriques.

Extension ganglionnaire

Une méta-analyse a montré que la sensibilité de l'IRM était de 39 % avec une spécificité de 82 % [5]. La performance de la lympho-IRM par injection intra-veineuse de microparticu-

les de fer captées par les macrophages des ganglions normaux a significativement amélioré l'imagerie de diffusion avec un aimant de 3 Tesla. Malgré leur intérêt clinique démontré, les agents de contraste superparamagnétiques n'ont pas encore été homologués.

Détection des métastases osseuses

La supériorité de l'IRM sur la scintigraphie pour détecter les métastases osseuses est connue depuis plus de 20 ans, mais la difficulté à explorer des volumes étendus a limité la diffusion de l'examen. L'IRM est plus sensible que la scintigraphie, car elle détecte les métastases osseuses avant que l'ostéoblastose ne soit perceptible sur la scintigraphie. Les images en pondération T1 font en règle le diagnostic. Limitée à l'étude du squelette axial (colonne vertébrale, bassin, et fémurs proximaux), elle représente même le moyen le plus fiable pour la détection des métastases. L'IRM permet en outre une mesure précise de la taille des métastases et de la réponse à la thérapie [11].

Le bilan du squelette axial peut être réalisé avec un module corps entier qui, en se limitant à trois des cinq segments utilisables (rachis entier, bassin, fémurs proximaux) peut détecter virtuellement la totalité des métastases osseuses, avec un temps d'examen inférieur à 30 min.

En associant dans le même examen l'acquisition volumique abdomino-pelvienne en coupes millimétriques sans antenne endorectale pour l'étude des chaînes ganglionnaires, l'indication de l'IRM remplace le couple scintigraphie osseuse-scanner.

La fiabilité de ce bilan régional et général par IRM devra être comparée à celle du PET scan à la choline marquée.

IRM et suivi d'un cancer traité

Après prostatectomie totale, l'IRM ne peut détecter des signes de récurrence locale qu'à partir d'une valeur de PSA > 1,5 ng/ml [17]. L'imagerie ne peut être recommandée si la décision de traiter la récurrence est prise à un taux de PSA < 1 ng/ml.

Après radiothérapie, l'IRM dynamique est fiable pour détecter la récurrence locale et diriger les biopsies. Elle est recommandée avant une prostatectomie de rattrapage.

En cas d'échappement hormonal, l'IRM devient utile pour détecter les métastases osseuses et peut être utilisée pour mesurer la réponse objective aux protocoles de chimiothérapie préférentiellement à la scintigraphie osseuse.

Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse (SO) est utilisée depuis des dizaines d'années comme modalité de dépistage de première ligne des métastases osseuses d'un cancer de la prostate. Sa sensibilité varie entre 46 et 70 %, valeurs discutables en cas de décision thérapeutique lourde.

Le principal problème de la SO est sa faible spécificité. En effet, des zones de captation scintigraphique ne peuvent pas être définies avec certitude comme étant malignes ou bénignes. Elles doivent être caractérisées par des examens complémentaires, typiquement des radiographies centrées afin de distinguer une origine bénigne (fracture, maladie de Paget, arthrose...) d'une origine maligne (métastatique). Cette association est imparfaite et le diagnostic peut rester incertain après ce bilan SO/radiographies, nécessitant le recours à des examens de troisième ligne TDM ou IRM.

Une autre limite importante de la SO : elle ne permet pas de mesurer la réponse thérapeutique des lésions osseuses. Plusieurs stratégies ont été mises en œuvre pour améliorer les performances de la SO au Tc 99 m, mais toutes manquent de spécificité [11].

Tomographie par émission de positrons

La tomographie par émission de positrons (PET), étendue à la technologie TDM (PET/CT), est un outil très performant dans le diagnostic et le suivi de certains cancers métastatiques (poumon, lymphome, mélanome, certains cancers du sein...). Le marqueur métabolique le plus largement utilisé, le 18F-FDG (fluoro-déoxy-glucose), présente peu d'affinité pour les cellules métastatiques du cancer de la prostate, notamment pour le dépistage des métastases osseuses. Des études en cours évaluent l'utilité dans le diagnostic et le suivi des métastases d'autres marqueurs tels que la choline ou l'acétate marqués au 11C ou 18F, la 11C-méthionine, le 18F-fluorodihydrotestostérone et le 18F-fluorure [18].

Les indications du scanner se limitent aux contre-indications de l'IRM. Le rôle du PET-scan est à préciser et l'avenir dira s'il représente une alternative à l'IRM dans la détection des micrométastases ganglionnaires ou des métastases osseuses.

Indications	Imagerie recommandée
Extension locale du cancer	IRM fonctionnelle
Extension ganglionnaire	IRM (TDM si contre indications)
Extension osseuse	Scintigraphie O ou IRM
Recherche de récurrence	IRM fonctionnelle
Localisation du cancer après biopsies négatives	IRM fonctionnelle
Évaluation du volume tumoral	IRM fonctionnelle
Recommandation de grade B	

Chimio-prévention

La chimio-prévention consiste à utiliser des molécules synthétiques ou des molécules naturelles (pharmaco-nutriments) dans l'objectif de : (i) prévenir l'initiation tumorale ; (ii) d'inhiber la promotion des cancers ; et (iii) de retarder la progression tumorale [1].

Trois essais de chimio-prévention sont arrivés à maturité :

- **l'essai SELECT [2]** : comparait l'efficacité du sélénium, de la vitamine E ou l'association des deux molécules à un placebo dans l'apparition d'un cancer de la prostate. Ni le sélénium, ni la vitamine E, ni l'association des deux molécules ne permettent de prévenir le cancer de la prostate ;
- **l'essai PCPT [3]** : comparait l'efficacité du finastéride à un placebo pour prévenir l'apparition d'un cancer de la prostate. Le finastéride diminue le risque de développer

un cancer de la prostate (-24 %), mais il a été observé un plus grand nombre de cancer de haut grade dans le groupe traité ;

- **l'essai REDUCE [4]** : comparait l'efficacité du dutastéride à un placebo pour prévenir l'apparition d'un cancer de la prostate chez des patients ayant un taux de PSA élevé et une première série de biopsies négatives. Le dutastéride diminue globalement le risque de développer un cancer de la prostate (- 25 %).

Les molécules proposées actuellement ne répondent pas à la question de la mortalité liée au cancer de la prostate (ou à l'absence de surmortalité liée au traitement ou d'une altération de la qualité de vie) [5, 6] (**Niveau de preuve 1**).

La chimio-prévention du cancer de la prostate par le sélénium ou la vitamine E n'est pas recommandée. L'absence de données suffisantes sur la mortalité spécifique et les effets secondaires du finastéride ou du dutastéride ne permettent pas de recommander cette chimio-prévention médicamenteuse (**Recommandation de grade A**).

Diagnostic du cancer de la prostate

Le toucher rectal

Le TR permet de détecter des cancers de la zone périphérique (60 % des localisations). Un TR suspect (induration) est une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA. Sa place dans le dépistage du cancer de la prostate reste recommandée en association avec le dosage du PSA total sérique.

Le PSA et ses formes

PSA total et libre

Une élévation du PSA est observée en cas de cancer de la prostate, d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), d'inflammation et d'infection prostatique. La valeur seuil du PSA pour le diagnostic du cancer la plus souvent utilisée est 4 ng/ml. Dans l'étude PCPT, cette valeur seuil permettait d'obtenir une sensibilité de 93 % et une spécificité de 24 %. La valeur prédictive positive du PSA est de 25-35 % pour un PSA entre 4 et 10 ng/ml et de 50-80 % pour un PSA au-dessus de 10 ng/ml [1]. Lorsque le PSA est entre 4 et 10 ng/ml, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés. La fraction libre du PSA est moins élevée en cas de cancer qu'en cas d'HBP. Un rapport du PSA libre sur le PSA total (PSA l/t) bas (< 15 %) est corrélé avec la présence d'un cancer. Une méta-analyse retrouvait une sensibilité de 95 % et une spécificité de 18 % pour une valeur seuil PSA l/t de 25 % pour des taux de PSA de 4 à 10 ng/ml [2]. Dans la tranche de PSA de 2 à 4 ng/ml, une valeur seuil à 28 % permettait d'obtenir une sensibilité de 95 % pour une spécificité de 6 %.

Cette sensibilité de 95 % du rapport PSA l/t est jugée insuffisante et explique que le PSA libre ne soit pas recommandé en première intention. Son dosage reste réservé à une utilisation en deuxième intention par l'urologue en cas de première série de biopsie négative.

PSA complexé et pro-PSA

Le PSA complexé (PSA non libre) peut être dosé. Il est plus spécifique que le PSA total, à sensibilité égale, dans la détection du cancer de la prostate, pour les valeurs de PSA entre 2 à 10 ng/ml [2]. Cependant l'habitude de l'interprétation du PSA total par les cliniciens et le faible gain en spécificité expliquent sa faible utilisation.

Des isoformes moléculaires du PSA libre ont été identifiées : les Pro-PSA, le PSA intact, la kallikréine humaine de type 2 (hK2) et le BPSA. Le dosage des formes moléculaires du PSA peut avoir un intérêt discriminant lorsqu'il est utilisé en association avec celui du PSA total et libre, mais est toujours en cours d'évaluation. L'association d'un panel de kallikréines (PSA libre, PSA intacte et hK2) au PSA total permettrait de diminuer de 50 % le nombre de biopsies inutiles, en ne diagnostiquant pas 4 à 6 % de cancers dont 1 % de cancers de mauvais pronostic [3]. Le Prostate Health Index utilisant le -2 Pro PSA est en cours de validation.

Densité du PSA

La densité du PSA rapportant le PSA total au volume prostatique total (PSAd) ou à celui de l'HBP (PSAdtz) améliore l'efficacité du PSA en situation de dépistage, dans la tranche 2,5 à 10 ng/ml [4-6]. L'utilisation de ces rapports est non recommandée pour le dépistage du fait de la nécessité de disposer d'une mesure échographique et du fait de la variabilité de cette mesure évaluée entre 15 à 25 % [5].

Vélocité du PSA

Il existe 2 méthodes de mesure de la cinétique du PSA : la vélocité du PSA (PSAV) est exprimée en ng/ml/an et correspond à l'augmentation linéaire du PSA dans le temps ; le temps de doublement du PSA (PSADT) décrit l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois. La cinétique du PSA est un facteur pronostique de survie après PT et après radiothérapie [7,8]. Pour le diagnostic, les valeurs seuil de PSAV > 0,75 ou 0,5 ng/ml/an ont été proposées, mais sans consensus d'utilisation en routine, du fait d'une définition (nombre et délai entre les dosages) aléatoire de la PSAV. L'utilisation de la cinétique du PSA dans le cadre du diagnostic n'est pas supérieure au PSA total seul [9, 10].

Le PCA3

PCA3 est un gène non codant exprimé exclusivement par le cancer de la prostate. C'est l'ARNm du PCA3 qui est dosé dans les urines après massage prostatique : le résultat de ce dosage permet d'établir un score obtenu par le rapport des ARNm du PCA3 et du PSA urinaire. Plusieurs études ont montré des résultats prometteurs pour le diagnostic du cancer de la prostate avec une meilleure sensibilité et spécificité que le PSA total seul [11]. Ce marqueur pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une première série de biopsies négatives [12]. Un score supérieur à 35 semble être le seuil retenu en faveur d'un cancer de la prostate. Ces résultats n'ont pas encore été validés. Le dosage du PCA3 n'est pas recommandé en pratique clinique.

Les biopsies de la prostate

Indications des biopsies

Les biopsies prostatiques sont indiquées chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée supérieure ou égale à 10 ans et qui ont une suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate : anomalie suspecte au toucher rectal ou élévation du PSA sérique. Chez les hommes dont l'espérance de vie est réduite, l'intérêt de réaliser des biopsies prostatiques doit être discuté au cas par cas, en fonction du terrain, du stade clinique, de la valeur du PSA et de la nécessité de mise en route d'un traitement.

Modalités de réalisation des biopsies

L'information du patient doit être préalable à l'acte de biopsie et délivrée en consultation par le médecin indiquant les biopsies. La recherche de facteurs de risque de complications (allergique, hémorragique, infectieux) repose sur l'interrogatoire ciblé et se fait par le médecin lors de la consultation préalable. Une antibioprophylaxie est recommandée par prise unique de fluoroquinolone de deuxième génération par voie orale (**Niveau de preuve 2**). Les biopsies doivent être réalisées dans le cadre d'un soin externe pour en assurer la sécurité. La voie transrectale et le guidage échographique sont recommandés. Une anesthésie locale par bloc péri-prostatique est recommandée (**Niveau de preuve 1**). Le taux des complications infectieuses sévères et de rétention aigue d'urines rapporté après biopsies prostatiques est < 5 %. La prise en charge optimale des complications infectieuses repose sur une information du patient, une hospitalisation et une antibiothérapie intraveineuse adaptée [13].

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

Schéma de la première série de biopsies

Le schéma en sextant n'est plus approprié en raison d'un taux de détection inférieur de 30 % par rapport aux autres schémas étendus. En l'absence d'anomalie clinique (stade cT1c) ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma étendu à 12 prélèvements est recommandé. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médio-lobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas de prostate de volume < 40-50 cm³, les deux biopsies médio-lobaires de l'apex peuvent ne pas être pratiquées (schéma à 10 biopsies) (**Niveau de preuve 3**).

La réalisation de plus de 12 prélèvements lors d'un schéma de biopsies initial n'augmente pas significativement le taux de détection (**Niveau de preuve 1**) [14]. En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie, d'anomalies intra-ou péri-prostatique, des biopsies dirigées complémentaires peuvent être réalisées. Lorsque le toucher rectal et le PSA sont suspects d'un cancer localement avancé, étendu à l'ensemble de la glande (stade clinique T3b-T4) et que seul un traitement palliatif est envisagé, un seul prélèvement dans chaque lobe est suffisant (accord professionnel).

Schéma lors d'une deuxième série de biopsies

En cas d'atypie (ASAP : atypical small acinar proliferation) ou de doute diagnostique quant à la présence de cellules cancéreuses sur une première série de biopsies, une deuxième série est recommandée. Cette deuxième série de biopsie est recom-

mandée dans les 3 à 6 mois après la première (**Niveau de preuve 2**) [15]. Dans cette situation, le taux de détection du cancer par la deuxième série de biopsies est élevé, d'environ 40 %. Le taux de cancer détecté est plus élevé lorsque les lésions d'ASAP sont associées à des lésions de PIN (*prostatic intraepithelial neoplasia*) (58 % versus 35 %) [16].

En cas de lésions isolées de PIN de haut grade, une deuxième série de biopsies n'est pas recommandée (**Niveau de preuve 2**), sauf si la première série n'a pas été réalisée selon un schéma étendu à 12 biopsies ou en cas d'augmentation persistante du PSA ou d'apparition d'une anomalie au toucher rectal [17]. Il n'y a pas de consensus quant au meilleur délai entre les séries de biopsies. Le type de schéma à suivre lors d'une deuxième série de biopsies n'est pas validé. En l'absence d'évaluation par IRM à la recherche d'un cancer antérieur [18], la deuxième série de biopsies devrait inclure 4 à 6 biopsies additionnelles, au niveau de l'apex antérieur [19] et de la zone de transition [20] en plus du schéma standard des 12 biopsies (**Niveau de preuve 3**).

Biopsies dirigées par l'imagerie

En cas d'anomalie échographique, des biopsies dirigées additionnelles sont recommandées sauf si la zone suspecte a déjà été prélevée par une des biopsies systématisées [21] (**Niveau de preuve 2**). La réalisation d'une IRM de la prostate pour orienter des biopsies sur une anomalie est une option en cours de validation (**Niveau de preuve 4**) [18,22,23].

Dépistage

Alors que le dépistage organisé est en cours d'évaluation [24,25], une détection précoce du cancer de la prostate peut être proposée à titre individuel après information objective, pour ne pas méconnaître et laisser évoluer un éventuel cancer agressif de la prostate.

La détection précoce du cancer de la prostate repose actuellement sur un toucher rectal et un dosage du PSA total dont le rythme de réalisation reste à préciser. Selon l'ERSPC, le bénéfice en termes de survie spécifique est démontré chez les hommes de 55 à 69 ans, avec un dosage de PSA tous les 4 ans, au prix d'un risque de surtraitement de cancers peu évolutifs [25]. L'étude PLCO ne montre pas de différence mais avec seulement 7 ans de recul. 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 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 co-morbidités sévères [26].

Perspectives

L'utilisation plus précoce du PSA pourrait modifier la fréquence des tests de détection. En effet, la valeur initiale du PSA total dosé avant l'âge de 50 ans, est prédictive du risque ultérieur de développer un cancer de la prostate. Pour un PSA initial < 0,5 ng/ml, ce risque est inférieur à 7,5 % durant les 25 années à venir. Ce risque est multiplié par 2,5 avec un PSA initial compris entre 0,5 et 1 ng/ml, et par 19 pour un PSA initial compris entre 2 et 3 ng/ml [27]. D'autre part, une étude récente a montré qu'avec un PSA initial < 1,5 ng/ml (dosé avant 50 ans), le risque de développer un

cancer de la prostate durant les 9 années suivantes n'était pas accru. Pour une valeur de PSA initial $\geq 1,5$ ng/ml, le risque augmente dès les premières années de suivi [28].

Il est vraisemblable que, dans les années à venir, soit conseillée une évaluation plus précoce et plus ciblée du risque de développer un cancer de la prostate. La fréquence des tests serait fonction du résultat du premier PSA, dosé avant l'âge de 50 ans. Si à 60 ans, le taux de PSA est < 1 ng/ml, le risque de décéder d'un cancer de la prostate est inférieur à 2 % et devrait conduire à arrêter tout dosage de PSA ultérieur [29].

Âge (ans)	Taux de PSA (ng/ml)	Risque de cancer de la prostate
< 50 ans [27]	PSA < 0,5	< 7,5 %
	0,5 < PSA < 1	× 2,5
	2 < PSA < 3	× 19
50 ans [28]	PSA < 1,5	Pas d'augmentation
	PSA > 1,5	× 5
60 ans [29]	PSA < 1	< 2 % (risque de décès)

Facteurs pronostiques

Cliniques

Les données du TR surtout pour les tumeurs localement avancées (T3) et l'obésité sont associées à un risque évolutif majoré après traitement local (**Niveau de preuve 3**) [1].

Biologiques

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

Anatomo-pathologiques

Le score de Gleason > 7 et la présence dominante de grade 4 ou 5 comme le pourcentage de tissu tumoral sur les biopsies sont des facteurs prédictifs de la récurrence biologique (**Niveau de preuve 3**). L'analyse de la pièce de prostatectomie totale et des ganglions fournit des éléments pronostiques utiles pour la gestion du risque de récurrence et la proposition d'éventuels traitements complémentaires [9-12].

IRM

L'IRM permet de détecter un envahissement extra-capsulaire ou un envahissement des vésicules séminales [13].

Certains de ces éléments sont retrouvés dans les groupes à risque de progression de D'Amico (risque faible, risque intermédiaire, risque élevé ou haut risque) [6]. Il est à noter également que le risque de mortalité spécifique est accru lorsque les trois facteurs de risque (PSA, stade clinique et score de Gleason biopsique) sont associés [6].

Modalités thérapeutiques

La surveillance du cancer de la prostate

La surveillance du cancer localisé de la prostate a pour objectif d'éviter les surtraitements liés à l'augmentation de la fréquence des diagnostics de cancers latents ou peu évolutifs. Elle comporte l'abstention-surveillance (watchful waiting) et la surveillance active.

L'abstention-surveillance

Le principe est d'instaurer un traitement à visée palliative chez les patients symptomatiques. Elle concerne les hommes ayant un cancer T1-T2 avec une espérance de vie < 10 ans et une tumeur non agressive (groupe favorable de d'Amico).

La surveillance active

Le principe consiste à ne pas traiter immédiatement un cancer de la prostate (CaP) cliniquement localisé à (très) faible risque de progression chez des patients demandeurs ayant une espérance de vie > 10 ans. Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace le moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie [1].

Les critères de sélection retenus sont ceux du groupe de risque faible de D'Amico (PSA < 10 ng/ml et score de Gleason < 7 et stade clinique T1c ou T2a) associés à des critères biopsiques : 1 à 2 carottes biopsiques positives au maximum sur une série d'au moins 10 prélèvements, une longueur tumorale < 3 mm pour certains. Ces critères ont été établis à partir de séries rétrospectives de prostatectomies totales et ne permettent pas d'éliminer une sous-évaluation du score de Gleason et du stade anatomo-pathologique (15 à 20 % de pT3 dans ces situations). Des critères supplémentaires, dont les données de l'IRM, sont en cours d'évaluation pour diminuer ce risque. Le suivi évolutif est déterminant pour confirmer le caractère latent du cancer. Les modalités de la surveillance comportent obligatoirement un contrôle du PSA tous les 3 à 6 mois pour calculer le temps de doublement, un TR tous les 6 à 12 mois et un contrôle histologique par nouvelles biopsies entre 6 et 18 mois qui est fondamental pour réduire la probabilité de sous-évaluation initiale. Le délai de réalisation de cette série de biopsies de contrôle est discuté (3 mois pour certains, 12 mois dans l'étude PRIAS, 6 à 18 mois dans les recommandations NCI). Ce délai dépend surtout des caractéristiques initiales de l'adénocarcinome et sera précisé par les études en cours. Une progression est rapportée dans 20 à 40 % des cas. Un temps de doublement du PSA < 3 ans est un critère d'arrêt de la surveillance, de même que la présence de grade 4 ou 5 ou un nombre de carottes biopsiques > 2 sur les biopsies

de contrôle. Des études prospectives sont en cours (PRIAS, ProtecT, PIVOT, SURACAP) (**Niveau de preuve 2**).

Critères de sélection	Critères de surveillance
PSA < 10 ng/ml	PSA/ 3 à 6 mois
TR : T1c ou T2a	TR : 6 à 12 mois
≤ 2 biopsies +	Biopsies de contrôle
Grade de Gleason < 4	entre 6 et 18 mois

Prostatectomie totale

La prostatectomie totale est l'un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé chez les patients dont l'espérance de vie, estimée par l'âge et les co-morbidités, est supérieure ou égale à 10 ans. La limite d'âge habituellement retenue pour une prostatectomie totale est de 75 ans et est fonction des troubles mictionnels associés.

Classiquement réservée aux tumeurs intra-capsulaires de risque faible ou intermédiaire, la prostatectomie totale peut également s'envisager dans certaines conditions pour des tumeurs à risque élevé notamment avec une extension extra-capsulaire limitée (T3a clinique, biopsique ou IRM), en particulier chez des patients jeunes et demandeurs.

Il existe différentes voies d'abord : voie ouverte rétro-pubienne, périnéale, laparoscopique transpéritonéale ou extra-péritonéale, robot-assistée ou pas. Aucune des voies d'abord n'a montré de supériorité par rapport aux autres, que ce soit sur le plan carcinologique ou fonctionnel [1] (**Niveau de preuve 2**).

Préservation nerveuse

La préservation des bandelettes vasculo-nerveuses peut être uni- ou bilatérale. Elle est recommandée en cas de cancer cliniquement localisé de risque faible ou intermédiaire, chez les patients souhaitant conserver leur activité sexuelle après l'intervention. Elle n'est pas recommandée en cas de suspicion d'atteinte extra-capsulaire.

Même si la dissection intra-fasciale semble mieux préserver la fonction sexuelle que les dissections inter ou extra-fasciale, elle est controversée en raison de son impact potentiel sur le taux des marges chirurgicales positives (**Niveau de preuve 2**) [2].

La préservation vasculo-nerveuse est un facteur indépendant de récupération des érections (**Niveau de preuve 2**) [3]. Les taux d'érections sont meilleurs après préservation bilatérale qu'après préservation unilatérale (60 % vs 40 %) (**Niveau de preuve 2**) [4]. L'impact de la préservation vasculo-nerveuse sur le risque de marges chirurgicales positives reste controversé. Pour la majorité des auteurs, les risques de marges chirurgicales positives et de récurrence biologique ne sont pas accrus sous réserve d'une bonne sélection des patients et d'une technique adaptée [5].

Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire représente le meilleur moyen de connaître le statut ganglionnaire du cancer de la prostate. Le curage ganglionnaire limité concerne le groupe ganglionnaire ilio-obturbateur bilatéral, le curage ganglionnaire étendu associe au curage ilio-obturbateur un curage iliaque interne et iliaque externe bilatéral jusqu'à la bifurcation iliaque.

Le curage ganglionnaire étendu améliore la connaissance du statut ganglionnaire des patients pour les patients de risques intermédiaire et élevé (doublement du nombre de ganglions prélevés). Il n'augmente pas le taux de positivité ganglionnaire pour les tumeurs de risque faible où ce taux est estimé à moins de 7 % [6,7]. Il augmente le risque de complications évaluées entre 2 et 51 % [8]. Le critère de qualité d'un curage étendu fait qu'il doit comporter au moins 10 ganglions en tout [9-11].

Si le statut ganglionnaire n'influe pas l'indication de la prostatectomie totale, un examen extemporané ne doit pas être demandé.

L'influence du curage ganglionnaire sur les résultats carcinologiques reste discutée. Si l'existence de plus de deux adénopathies positives semble être un facteur de mauvais pronostic, tout comme l'effraction capsulaire ganglionnaire, le rôle thérapeutique du curage sur la survie sans progression biologique et sur la survie spécifique donne lieu à des résultats contradictoires et reste encore à démontrer [9,11,12].

En cas de risque intermédiaire ou élevé, un curage ganglionnaire étendu doit être effectué, si le choix d'une prostatectomie totale a été retenu.
En cas de risque faible, le curage ganglionnaire peut ne pas être effectué (**Recommandation de grade B**).

Traitement hormonal néo-adjuvant

L'hormonothérapie consiste soit en un traitement par un anti-androgène, soit en un agoniste de la LHRH (aLHRH) soit en la combinaison des deux.

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

Les différents traitements néo-adjuvants utilisés ont été effectués avec des durées de 3 à 8 mois [13-16]. Ces traitements augmentent le taux de tumeur intra-prostatique et diminuent le nombre de marges positives et le taux d'envahissement ganglionnaire [16-20]. Cependant, ils n'améliorent pas la survie globale par rapport à la prostatectomie totale seule avec des suivis variant entre 4 et 7 ans [18-21]. Aucune donnée concernant la survie spécifique n'existe. Quant à la survie sans progression biologique ou sans progression clinique, aucune différence n'a été constatée entre la prostatectomie totale précédée d'un traitement hormonal et la prostatectomie totale seule avec des suivis variant entre 6 mois et 7 ans [17-20,22] (**Niveau de preuve 2**). Les résultats de l'essai GETUG 12 (hormonothérapie par aLHRH *versus* hormono-chimiothérapie (docetaxel) avant traitement local) sont en cours d'analyse.

Traitement adjuvant

Radiothérapie adjuvante

Trois essais prospectifs randomisés évaluant l'intérêt de la radiothérapie adjuvante après prostatectomie totale ont été rapportés : l'étude de SWOG 8794 [23], l'étude de

l'EORTC 22 911 [24] et l'étude de l'ARO 96-02 [25]. La méthodologie de ces trois études contient des critères d'inclusion différents et des biais d'analyse rendant l'interprétation de leurs résultats délicate. Les 3 essais concluent à l'efficacité de la radiothérapie immédiate après PT pour tumeur pT3 ou pTxR1 avec une amélioration de la survie sans progression clinique ou biologique d'environ 20 % [23-26]. Cette radiothérapie adjuvante est bien tolérée puisqu'elle s'accompagne d'une toxicité urinaire de grade 3-4 dans moins de 3,5 % des cas (**Niveau de preuve 1**).

La réactualisation de l'étude de SWOG 8794 a montré une amélioration à 15 ans de la survie sans métastase (46 % vs 38 %, $p = 0,036$) et de la survie globale (47 % vs 37 %, $p = 0,053$) [27].

La place de la radiothérapie adjuvante immédiate par rapport à une radiothérapie différée à la récurrence biologique reste à préciser. L'inclusion de patients dans le protocole GETUG-AFU 17 en cours permettra de répondre à cette question pour les tumeurs pT3 R1.

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

Traitement hormonal

L'hormonothérapie adjuvante par anti-androgène (AA) seul ou par aLHRH n'améliore pas la survie globale ou la survie spécifique mais retarde l'apparition de la récurrence biologique et clinique [28,29]. Avec un recul médian de 7,4 ans, l'étude EPC (bicalutamide 150 mg *versus* placebo en adjuvant à la prostatectomie totale) a mis en évidence une réduction significative du risque de progression clinique de 25 % en faveur du groupe traité, uniquement pour les patients atteints d'un cancer localement évolué (pT3). Concernant la survie spécifique et globale, aucun bénéfice n'était observé en faveur du groupe traité [29].

En revanche, pour les patients avec un envahissement ganglionnaire, un traitement hormonal adjuvant précoce améliore la survie globale et spécifique [30, 31] (**Niveau de preuve 2**). Cette recommandation repose sur une seule étude randomisée statistiquement significative avec de faibles effectifs avant l'ère du PSA. Une étude rétrospective du SEER portant sur 731 patients pN+ ayant eu une prostatectomie totale, n'a pas confirmé le bénéfice d'une hormonothérapie adjuvante sur la survie globale chez les patients ayant un envahissement ganglionnaire [32].

Complications de la prostatectomie totale et prise en charge

Complications peropératoires

Le saignement moyen est variable, compris entre 200 ml et 1,6 litre [1]. Il est moins important dans les séries de laparoscopie, que ce soit avec ou sans robot [1]. Le taux de transfusion péri-opératoire est lui aussi variable, compris entre 3 % et 56 %.

La voie rétropubienne est associée à une durée d'intervention plus courte, mais avec un saignement plus important [33] (**Niveau de preuve 2b**).

Les plaies rectales surviennent dans moins de 4 % des cas. Le traitement repose sur la suture immédiate du rectum, une anastomose vésico-urétrale impérativement étanche et un sondage vésical prolongé.

En cas de fistule vésico-rectale, trois options peuvent être proposées : traitement conservateur (sondage prolongé), colostomie avec ou sans réparation de la fistule et réparation de la fistule sans colostomie [34]. Le choix dépend de l'ancienneté de la fistule, de son importance et de la préférence du chirurgien.

Incontinence urinaire

Les taux de continence urinaire après prostatectomie totale sont variables compris entre 48 % et 93,7 % à un an [1]. La continence postopératoire dépend de la définition utilisée pour la continence, du mode de recueil des résultats, de l'âge du patient, du délai d'évaluation de la continence après l'intervention et de l'expérience du chirurgien. Les études ayant analysé la continence urinaire en fonction des différentes voies d'abord ont abouti à des résultats contradictoires [35-38].

Une dissection apicale soigneuse préservant une bonne longueur urétrale et l'intégrité du sphincter strié est indispensable pour optimiser le retour à la continence [39]. L'impact sur la continence de la préservation du col vésical et de la restauration du support postérieur du sphincter strié reste controversé. La préservation des bandelettes vasculo-nerveuses ne semble pas améliorer la continence (**Niveau de preuve 2b**) [40].

Les traitements disponibles de l'incontinence urinaire après prostatectomie totale sont la rééducation vésico-sphinctérienne, les injections sous-muqueuses intra-urétrales, les bandelettes sous-urétrales, les ballonnets péri-urétraux et le sphincter urinaire artificiel [39].

Dysfonction érectile

Les taux de récupération des érections après prostatectomie totale sont également très variables [1]. La récupération des érections dépend des caractéristiques du patient (âge, diabète, fonction sexuelle avant l'intervention), de la technique opératoire et de l'utilisation ou non d'agents pharmacologiques, de la période d'évaluation (amélioration potentielle dans les deux ans postopératoires). La voie laparoscopique robot-assistée ou non et la voie rétropubienne offrent les mêmes résultats sur les érections postopératoires (**Niveau de preuve 2b**) [35,36,38,40]. La préservation vasculo-nerveuse permet une meilleure fonction érectile postopératoire (**Niveau de preuve 2b**) [41].

Les traitements disponibles de la dysfonction érectile après prostatectomie totale sont les agents oraux (inhibiteurs de la phosphodiesterase 5), les injections intra-caverneuses, le vacuum et les prothèses péniennes [42].

Sténose de l'anastomose vésico-urétrale

Le risque de sténose anastomotique après prostatectomie totale est d'environ 10 %. L'apparition d'une sténose anastomotique est favorisée par certaines caractéristiques du patient (tabagisme, antécédents cardio-vasculaires), par un saignement per opératoire important et surtout par une fistule anastomotique postopératoire (**Niveau de preuve 2c**) [43,44]. La préservation du col vésical, le type de suture (surjet ou points séparés), le nombre de points anastomoti-

ques, le diamètre de la sonde utilisée et la durée de sondage ne sont pas associés au risque de sténose anastomotique (**Niveau de preuve 2c**) [43,45,46]. L'impact de la radiothérapie postopératoire sur le risque de sténose est controversé.

Le traitement de la sténose anastomotique est endoscopique. Pour les formes peu serrées, des dilatations peuvent suffire. Pour les formes évoluées, le traitement de référence est l'incision du col vésical à la lame froide. L'incision au laser est en cours d'évaluation.

Radiothérapie

Modalités de traitement

Traitement curatif

La radiothérapie externe utilisée depuis longtemps dans le traitement du cancer de la prostate a vu, depuis 20 ans, ses indications confortées grâce aux nouvelles générations d'accélérateurs linéaires, à l'utilisation d'une imagerie performante et à la dosimétrie tridimensionnelle.

Technique

La radiothérapie doit utiliser une technique conformationnelle tridimensionnelle ou une technique de radiothérapie en modulation d'intensité : elle doit faire appel à des photons de haute énergie, à un accélérateur linéaire (6 mV) et à un repérage du volume cible et des organes critiques par un scanner préalable [1].

Les techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) nécessitent des appareils spécifiques ou des accélérateurs linéaires équipés de collimateurs multilames de dernière génération et de logiciels spécifiques. L'augmentation de dose au-delà de 80 Gy ou la radiothérapie hypofractionnée ne sont possibles qu'avec une RCMI.

La radiothérapie guidée par l'image est conseillée en cas d'augmentation de dose > 76-78 Gy [2].

Toutes ces améliorations techniques permettent de réduire la toxicité tardive par rapport à la radiothérapie conventionnelle à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter significativement la toxicité (**Niveau de preuve 2**) [3].

L'assurance-qualité joue un rôle majeur et doit impliquer l'investissement de tous les professionnels pour le positionnement, la contention du patient, la planification, la réalisation du traitement avec des contrôles fréquents et réguliers des faisceaux d'irradiation.

Dose

Plusieurs essais ont comparé les effets d'une augmentation de dose (74 à 80 Gy) réalisée par photons, protons ou curiethérapie à une dose conventionnelle (65-70 Gy) délivrée selon un fractionnement conventionnel (1,8-2 Gy/fraction) [4,5]. Une amélioration significative du contrôle local ou de la survie sans récurrence clinique est rapportée (**Niveau de preuve 2**). Aucun de ces essais n'a montré pour le moment de différence en survie.

Volume

Le volume initial comprend la loge prostatique dans son ensemble avec au moins pour la première partie du traitement le tiers interne des vésicules séminales. Concernant la nécessité d'y associer une irradiation des aires ganglionnaires, deux essais randomisés ont montré des résultats discordants : l'essai 94-13 du RTOG a montré qu'en association avec un trai-

tement hormonal néo-adjuvant, l'irradiation étendue aux aires ganglionnaires pelviennes apporte un bénéfice en termes de contrôle biochimique [6]. En revanche, il n'y a pas de différence de résultats entre ces deux champs d'irradiation lorsque l'hormonothérapie est adjuvante, comme dans l'étude GETUG 01 (**Niveau de preuve 2**) [6,7].

Contre-indications

Une irradiation pelvienne antérieure, une maladie inflammatoire rectale active constituent des contre-indications à la radiothérapie externe.

L'existence de symptômes obstructifs urinaires sévères augmente le risque de rétention vésicale pendant la radiothérapie et de complications ultérieures.

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

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

Traitement adjuvant ou de rattrapage

La dose minimale efficace est de 60 à 66 Gy correspondant à la dose recommandée par l'ASTRO (conférence de consensus 1997) et utilisée dans les essais de radiothérapie adjuvante. Au-delà de 70 Gy, l'incidence des complications urinaires et digestives augmente significativement avec les techniques de radiothérapie conventionnelle [8-10].

Le volume irradié inclue habituellement la loge de prostatectomie ; l'irradiation des relais ganglionnaires peut être discutée selon les caractéristiques tumorales initiales et l'étendue du curage ganglionnaire réalisé [11].

Les complications les plus fréquentes sont urinaires et digestives, mais leur incidence reste limitée si la dose totale prescrite est de 66 Gy et que l'irradiation n'est débutée que lorsque la continence est stabilisée (après 3 mois). Dans les principales études, 5 à 10 % de complications de grade 3 sont rapportés. L'extension du volume d'irradiation majeure probablement le risque d'effets secondaires tardifs notamment digestifs [12-15].

Traitement palliatif

La radiothérapie externe transcutanée a une place de choix en situation palliative en particulier en présence de métastases osseuses symptomatiques : l'effet antalgique est rapide, quasi-constant et durable ; l'effet de consolidation est d'autant plus important à obtenir que le risque de fracture ou neurologique est grand ; l'effet de décompression neurologique est souvent un objectif essentiel.

Il n'a pas été retrouvé de différence en termes d'efficacité antalgique entre une radiothérapie monofractionnée (8 Gy en 1 fraction) et une radiothérapie multifractionnée (30 Gy en 10 fractions) mais significativement plus de retraitement dans le bras monofractionné [16]. Ainsi une irradiation monofractionnée dont l'effet antalgique a été confirmé, doit être privilégiée chez la plupart des patients [17].

Traitement hormonal et radiothérapie

Hormonothérapie néo-adjuvante et concomitante courte

Plusieurs essais thérapeutiques randomisés ont montré qu'une hormonothérapie courte néo-adjuvante et concomitante (6 mois) avec un aLHRH associée à une radiothérapie apportait un bénéfice en survie sans récurrence biologique par rapport à une radiothérapie exclusive à dose conventionnelle (**Niveau de preuve 2**) [18-20]. Un essai randomisé a montré qu'une hormonothérapie courte (6 mois) associée à une irradiation prostatique de 70 Gy améliorait la survie des patients du groupe intermédiaire par rapport à une radiothérapie exclusive à dose conventionnelle de 70 Gy (**Niveau de preuve 2**) [21]. Le bénéfice d'une hormonothérapie courte première est plus important pour les tumeurs de faible agressivité biologique, de faible volume tumoral et pour des patients sans facteur de morbidité associée [22].

Association radiothérapie et hormonothérapie longue

L'association d'une hormonothérapie à une radiothérapie est le traitement de référence des tumeurs localement avancées lorsque l'espérance de vie des patients est supérieure à 5 ans.

Dans les études de phase III avec radiothérapie conformationnelle, le rôle favorable d'une hormonothérapie adjuvante est confirmé par une augmentation de la survie spécifique, de la survie sans métastase, de la survie sans progression et du contrôle local : le gain pour la survie globale est de 10 à 15 % pour des traitements hormonaux > 2 ans (**Niveau de preuve 2**) [23-29]. La durée de l'androgène-suppression doit être mise en balance avec les effets secondaires en tenant compte des facteurs de co-morbidité associée et de l'espérance de vie du patient.

De façon parallèle, une hormono-radiothérapie prostatopelvienne améliore la survie sans progression clinique et biologique des cancers localement avancés par rapport à une hormonothérapie [30-32].

Complications et prise en charge

Les patients doivent être informés des éventuels effets secondaires urinaires et intestinaux ainsi que de l'impact des traitements sur la fonction érectile. Un suivi annuel est nécessaire pour évaluer et prendre en charge les effets secondaires.

La toxicité à long terme a été évaluée dans de nombreuses études et son incidence varie selon l'échelle d'évaluation utilisée, la dose et la technique d'irradiation. Les séquelles urinaires et intestinales doivent être évaluées selon l'échelle CTC v4 : les complications urinaires grade 3 sont retrouvées dans 1-4 % et les complications recto-intestinales observées dans 3 à 8 % des cas. Des contrôles de qualité de traitement et une technique d'irradiation en RCMI réduisent la fréquence des complications tardives notamment digestives.

La dysfonction érectile survient moins fréquemment et plus tardivement après radiothérapie qu'après chirurgie et est accessible à des traitements médicaux.

Une analyse récente du registre SEER retrouve une incidence très faible (0,16 %) de tumeur radio-induite avec un risque relatif de cancers du rectum et de la vessie qui est augmenté ($\times 1,5$) après radiothérapie [33, 34].

- La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RTC3D) ou en modulation d'intensité (RCMI) permet de réduire la toxicité à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée à la tumeur (**Recommandation de grade A**).
- La RTC en augmentation de dose (> 76 Gy) améliore le contrôle local et la survie sans récurrence biologique (**Niveau de preuve 2**).
- L'irradiation ganglionnaire n'est à envisager que pour les patients des groupes à risque intermédiaire ou à haut risque en association avec une hormonothérapie (**Niveau de preuve 2**).
- L'association d'une hormonothérapie à la RTC améliore la survie globale des patients du groupe intermédiaire et du groupe à haut risque (**Niveau de preuve 1**).
- L'association d'une hormonothérapie prolongée à la radiothérapie est surtout bénéfique chez les patients ayant les critères pronostiques les plus sévères : stade > T2b, PSA > 20 ng/ml et score de Gleason ≥ 8 (**Niveau de preuve 1**).

Curiethérapie interstitielle

Modalités de traitement

La curiethérapie interstitielle de prostate consiste en la mise en place d'un radio-élément par voie trans-périnéale sous contrôle échographique endorectal, sous anesthésie générale préférentiellement.

Il s'agit le plus souvent de l'implantation permanente de grains d'Iode¹²⁵, plus rarement d'une curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par Iridium¹⁹².

Les indications strictes correspondent au groupe à faible risque de d'Amico : stade T1c-T2a, Score de Gleason < 7, PSA < 10 ng/ml.

La curiethérapie peut cependant être proposée si un seul facteur divergeant existe (soit un $10 < \text{PSA} < 15$ ng/ml, soit la présence de grade 4 minoritaire en faible pourcentage) et sous couvert d'une IRM prostatique ne montrant pas d'extension extra-prostatique.

Pour mieux sélectionner les indications, il convient également de tenir compte du nombre de biopsies positives, du pourcentage de biopsies positives (< 50 % et pour certains < 33 %) et de l'imagerie par IRM qui permet de confirmer le stade et l'éligibilité (volume prostatique) [1,2].

Il n'y a pas de recommandation en fonction de l'âge, mais une espérance de vie de 10 ans est pertinente.

Certains critères peuvent constituer des contre-indications à la technique : un volume prostatique > 50 cc, l'existence d'un lobe médian, un antécédent de résection endoscopique de prostate, des troubles mictionnels préexistants.

La qualité de la dosimétrie (dose reçue par la prostate) apparaît comme un facteur pronostique important [3].

Pour le groupe de patients de risque faible, la survie sans récurrence biologique à 10 ans varie entre 85 et 95 % [3-6] (**Niveau de preuve 2**).

Pour les patients de risque intermédiaire (Gleason 7 ou PSA > 10-15 ou T2b-T2c), en association avec une radiothérapie externe, l'augmentation de dose peut être réalisée soit par implants permanents d'Iode¹²⁵ soit par curiethérapie à haut débit de dose (Iridium¹⁹²) [5, 7-9] (**Niveau de preuve 4**). Ces associations vont faire l'objet d'une évaluation dans le cadre d'un essai GETUG-AFU.

Traitement hormonal et curiethérapie

L'hormonothérapie néo-adjuvante n'est pas recommandée sauf dans le cas particulier de diminuer le volume prostatique. Les effets secondaires délétères du traitement hormonal et le possible impact sur la mortalité font que son recours doit rester exceptionnel [10].

- La curiethérapie est réservée aux tumeurs du groupe de risque faible de d'Amico. Certains patients du groupe intermédiaire sont également des candidats potentiels à la curiethérapie exclusive.
- L'hormonothérapie néo-adjuvante à la curiethérapie n'est pas indiquée en dehors d'une réduction du volume prostatique.
- Les contre-indications sont le volume prostatique (> 50 cc), les troubles mictionnels obstructifs et les antécédents de résection prostatique (**Recommandation de grade B**).

HIFU (Ultra-sons Focalisés à Haute Intensité)

Modalités de traitement

Le traitement est appliqué par voie transrectale sous contrôle échographique, sous anesthésie générale ou rachianesthésie après la réalisation d'une résection transurétrale de la prostate (synchrone ou préalable) pour diminuer le risque de rétention urinaire postopératoire [1-3].

Traitement curatif

D'après la charte AFU, le traitement par HIFU peut être proposé à des patients :

- âgés préférentiellement de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est au moins de 7 ans (ou à des patients plus jeunes lorsqu'existe une morbidité compétitive) ;
- présentant une tumeur T1-T2 N0 M0, score de Gleason 7 (3+4) ;
- une valeur de PSA < 15 ng/ml ;
- un volume prostatique < 50 cc ;
- un volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques atteintes sur 6).

Cependant, un score de Gleason à 7, un PSA entre 10 et 20, un volume prostatique entre 40 et 50 cc et la présence de calcifications prostatiques apparaissent comme des facteurs de mauvais résultat thérapeutique [1,4] (**Niveau de preuve 4**).

Les critères de jugement reposent sur la valeur de PSA ou les résultats des biopsies post traitement. La survie sans récurrence biologique est estimée entre 60 à 70 % à 5 ans, le pourcentage de biopsies négatives post-traitement varie de 80 à 90 % [1,4,5].

En cas de tumeur de risque faible, intermédiaire et élevé, la survie sans autre traitement à 5 ans est respectivement de 84 %, 68 % et 61 %. La valeur du PSA avant traitement, le score de Gleason des biopsies, la présence de grade 4 sur ces biopsies et le nadir du PSA (< 0,3 ng/ml, 0,3-1 ng/ml, > 1 ng/ml) sont les facteurs prédictifs de l'efficacité de l'HIFU [5, 6].

Les résultats fonctionnels montrent 94,3 % de continence (5 % d'incontinence de grade 1 et 0,7 % de grade 2) ; 7,1 % des patients ont une infection urinaire post-HIFU,

13,6 % présentent une obstruction urétrale ou surtout prostatique [7].

Traitement après radiothérapie

Une série d'HIFU de rattrapage après radiothérapie rapporte, avec un recul de 18 mois un pourcentage de biopsies négatives de 73 % [8]. La survie sans récurrence à 3 ans est estimée à 53 %, 42 % et 25 % respectivement pour les groupes de risque faible, risque intermédiaire ou haut risque.

Les facteurs pronostiques défavorables sont les groupes à risque non faible, le PSA pré-HIFU et l'utilisation d'une hormonothérapie préalable (**Niveau de preuve 4**).

Les résultats fonctionnels montrent un taux d'incontinence de grade variable de 49,5 % et un risque de fistule recto-urétrale de 3 % [8]. Cette technique est toujours en cours d'évaluation.

Cryothérapie

Modalités de traitement

La cryothérapie (cryochirurgie) offre une alternative potentielle aux traitements de référence du cancer localisé de la prostate, mais le recul est insuffisant pour juger du bénéfice de la technique à long terme. Elle s'effectue sous anesthésie générale, sous contrôle échographique et avec un réchauffement urétral pour limiter les complications. Les effets bénéfiques et toxiques sont dépendants des vitesses de refroidissement et de réchauffement ainsi que du nombre de cycle de refroidissement-réchauffement.

Traitement curatif

La cryothérapie s'applique en premier lieu aux tumeurs à risque faible voire de risque intermédiaire pour une glande de moins de 40 cc.

Les suivis sont variables avec des critères de survie sans progression fondés sur la valeur du PSA post-cryothérapie ou le résultat des biopsies post-traitement. Ainsi, la survie sans récurrence biologique varie entre 36 et 92 %.

Traitement après radiothérapie

La cryothérapie peut être utilisée comme traitement de rattrapage après radiothérapie externe. Le taux de complication varie entre 47 et 100 % pour la dysfonction érectile, de 1,3 à 19 % pour l'incontinence et de 2 à 55 % pour la sténose du col vésical.

La survie sans récurrence biologique varie entre 14 et 92 % avec des durées de suivi variable (12 mois à 5 ans) et des critères de récurrence variable (taux de PSA ou biopsies de prostates) [1,2].

Complications et prise en charge

Les complications de la cryothérapie de 3^e génération sont avant tout la dysfonction érectile (80 %), l'incontinence (5 %), les sténoses du col vésical, les fistules recto-urétrales (0,2 %) et les douleurs périnéales (3 %) [3,4].

Suppression androgénique

La suppression androgénique (SA), comme thérapeutique de première ligne du cancer métastatique de la prostate, améliore les symptômes, mais ne prolonge pas significativement la survie. La SA est donc palliative.

Sous SA, la testostéronémie totale doit être inférieure à 0,50 ng/l, niveau validé pour le premier enregistrement des

aLHRH. Des études sont en cours sur l'intérêt clinique d'un seuil < 0,20 ng/ml.

Outils de suppression androgénique

L'orchidectomie bilatérale et la pulpectomie sous-albuginéeale sont les modalités de SA les plus rapides (en 12 heures) et les moins coûteuses.

Le diethylsilbestrol (DES) est l'œstrogène le plus communément utilisé à la dose journalière consensuelle d'1 mg. Le DES présente une efficacité comparable à celle de la castration chirurgicale, mais avec une morbidité et une mortalité cardiovasculaires deux fois supérieures d'où son abandon en première ligne thérapeutique (**Niveau de preuve 1a**) [1].

Les aLHRH sont responsables d'un pic de testostéronémie dit « flare up », 2 à 3 jours après leur première injection et durant approximativement une semaine. Ce phénomène, constant et purement biologique, doit être distingué de son pendant clinique, qui ne survient que chez moins de 10 % des patients, s'ils sont porteurs d'une forte masse tumorale métastatique déjà symptomatique [2]. L'administration d'un anti-androgène (théoriquement plutôt stéroïdien) pendant les 15 premiers jours du traitement ne se justifie qu'en cas de risque de « flare up » clinique, notamment chez les patients métastatiques. L'efficacité des aLHRH sous forme mensuelle est comparable à celle de la castration chirurgicale et du DES (**Niveau de preuve 1a**) [1]. L'efficacité des autres formes galéniques trois et six mois n'est pas considérée comme inférieure (**Niveau de preuve 3**) [1].

Les antagonistes de la LHRH (antaLHRH) n'induisent pas de « flare up » et assurent une castration biologique rapide en 3 jours et durable chez 95 % des patients [3]. Leur efficacité est comparable à celle des aLHRH, sans phénomène de « mini flare up » lors des réinjections (**Niveau de preuve 3**).

L'acétate de cyprotérone, seul anti-androgène stéroïdien, a une action directe sur le récepteur aux androgènes et une action progestative qui inhibe la sécrétion de LH. Les effets secondaires spécifiques sont cardio-vasculaires. Dans une seule étude randomisée, en monothérapie, la survie globale était inférieure à celle de la gosereline [4].

Les anti-androgènes non-stéroïdiens ne suppriment pas la sécrétion d'androgènes et ont un profil de tolérance théoriquement séduisant (préservation de la libido, des performances physiques et de la masse osseuse) [5]. Leurs effets secondaires principaux sont la gynécomastie, les mastodynies et la cytotoxicité hépatique. Avec le flutamide, la survie globale des patients métastatiques dont le PSA est inférieur à 100 ng/ml ne diffère pas de celle sous SA [6]. Le bicalutamide lorsqu'il est utilisé en monothérapie doit être prescrit à la dose de 150 mg/j. En cas de maladie localement avancée, 150 mg/j de bicalutamide permettent une survie globale semblable à celle de la castration ; en cas de maladie métastatique, les résultats avec le bicalutamide sont discordants [7-10]. Les complications mammaires (mastodynies, gynécomasties) fréquentes (65 % des cas) conduisent à 16,4 % d'interruption thérapeutique [8,9].

Modalités

Blocage androgénique complet

Le blocage androgénique complet (BAC) associe inhibition de la sécrétion testiculaire de testostérone et inhibition des effets biologiques des androgènes rémanents avec un AA. Le bénéfice en termes de survie du BAC est modeste (moins

de 5 %) et discuté. Ce bénéfice apparaît après 5 ans de traitement exclusivement avec un AA non stéroïdien chez les patients avec un cancer peu différencié [11].

Traitement continu ou intermittent

Les modalités de SA intermittente (SAI) sont très diverses. Les modalités recommandées sont d'initier la SAI avec un traitement d'induction par BAC pendant 6 à 9 mois. L'interruption de la SA n'est envisagée que chez les patients volontaires et compliants, sans progression clinique, avec une réponse biochimique favorable (seuils de PSA empiriquement fixés à 4 ng/ml chez les patients métastatiques et à 0,5 ng/ml chez les patients en récurrence biochimique après traitement local). La SA est reprise en cas de progression biochimique (seuils de PSA empiriquement fixés à 10 ou 20 ng/ml chez les patients métastatiques et à 4 ng/ml pour les patients en récurrence biochimique) ou clinique. Elle est effectuée pendant une période de 3 à 6 mois jusqu'à ré-obtention des seuils. Entre SA continue et SAI, il n'y a pas de différence en termes de survie sans progression ni de survie globale [12]. Si le temps passé sans traitement est inférieur à 50 %, les bénéfices sur la qualité de vie sont inexistantes ou modestes. La tolérance (notamment sexuelle) semble meilleure. La SAI est une modalité thérapeutique maintenant validée (Niveau de preuve 2).

Suppression androgénique intermittente		
	Récidive biologique après traitement local	Maladie métastatique non symptomatique
Durée de traitement initial	3-6 mois	Minimum 9 mois
Seuil d'arrêt du traitement	< 0,5 ng/ml	< 4 ng/ml
Durée du cycle de traitement	3-6 mois	Minimum 6 mois
Seuil de reprise du traitement	> 4 ng/ml	> 10 ng/ml ou symptômes

Traitement immédiat ou différé

En cas de maladie avancée, la SA immédiate comparée à la SA différée à l'apparition d'une progression clinique réduit les complications liées à la progression de la maladie, n'améliore pas la survie spécifique mais augmente légèrement la survie globale (diminution de 5,5 % du risque de décès à 10 ans) [13].

Pour les patients de stade T3-T4 N0-2 M0 non accessibles à un traitement local (EORTC 30 891), la SA immédiate offre un bénéfice en termes de survie globale chez les patients de moins de 70 ans, dont le PSA est > 20 ng/ml ou le temps de doublement du PSA < 12 mois [14] (Tableau 1).

Effets secondaires et complications

La perte de libido et les troubles de l'érection sont régulièrement observés, alors que leur prise en charge n'est pas spécifique.

Les bouffées de chaleur répondent au placebo dans plus de 30 % des cas [15]. Leur prise en charge peut faire appel aux progestatifs (acétate de cyprotérone ou médroxyprogesterone préférentiellement), antidépresseur (seraline), clonidine, veralipride ou à l'acupuncture [16].

L'anémie doit être recherchée, elle peut nécessiter transfusions ou utilisation d'érythropoïétine recombinante.

L'ostéopénie est précoce dès la première année de traitement et augmente jusqu'à 45 % le risque fracturaire, lui-même grevé d'une mortalité spécifique [17]. Les facteurs de risque d'ostéopénie doivent être recherchés par l'interrogatoire, mais une ostéodensitométrie est optionnelle. Le traitement est essentiellement préventif : arrêt du tabagisme, limitation de la consommation d'alcool et exercices spécifiques contre résistance. Une supplémentation en calcium et vitamine D3 est conseillée. L'indication de bisphosphonates (injection annuelle) doit être prudente et sera au mieux confirmée par un avis spécialisé.

La résistance à l'insuline est un phénomène très précoce probablement initiateur des désordres métaboliques ultérieurs (syndrome dit métabolique) [18]. Il est probable que la SA soit responsable d'une augmentation du risque cardiovasculaire. Les patients candidats à une SA doivent avoir un dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaires par l'interrogatoire, par la réalisation d'une glycémie à jeun et d'un profil lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol). Il est indispensable d'initier chez tous les patients, une prévention primaire par l'éduca-

Tableau 1. Recommandations sur la suppression androgénique pour le traitement du cancer de la prostate.

Stade	Recommandations de la SA	Grade
T1a	N'est pas une option.	B
T1b-T2c	Très discuté pour pallier les symptômes de patients ne relevant pas d'un traitement curatif, mais ayant un cancer peu différencié.	C
	Les anti-androgènes ne sont pas une option.	A
T3-T4	Option pour les patients symptomatiques, avec forte masse tumorale, PSA élevé (20-50 ng/ml), temps de doublement du PSA < 1 an. Standard si combiné à un traitement local	A
N+ M0	Standard, mais initiation précoce ou différée, continue ou intermittente, indiquée au cas par cas.	A
M+	Standard, mais initiation précoce ou différée, continue ou intermittente, indiquée au cas par cas.	A

Tableau 2. Explorations recommandées avant la suppression androgénique pour cancer de la prostate.

Mode d'investigation	Bilan
Clinique	Interrogatoire sur les facteurs de risque cardio-vasculaire (âge > 60 ans, tabagisme, antécédents cardio-vasculaires, sédentarité)
	Interrogatoire sur les facteurs de risque d'ostéoporose (alcool, café, antécédents ostéoporotiques, corticothérapie, dysthyroïdie)
	Pression artérielle
	Poids
	Taille
Para-clinique	NFS
	Glycémie à jeun
	Triglycérides, Cholestérol total, HDL-Chol, LDL-Chol
	Testostéronémie optionnelle
	Ostéodensitométrie optionnelle

tion aux règles hygiéno-diététiques validées (suppression du tabagisme, 20 minutes d'activité physique quotidienne, normalisation du poids, alimentation équilibrée). Chez les patients qui présentent un (ou des) facteur(s), un traitement spécifique sera proposé (Tableau 2).

Le maintien des activités intellectuelles et sociales doit être conseillé en raison du retentissement cognitif et sur l'humeur de la SA.

Chimiothérapie

Chimiothérapie de 1^{re} ligne

La chimiothérapie a une place reconnue dans les cancers de la prostate résistants à la castration (CPRC), la mitoxantrone et le docetaxel ayant fait la preuve d'une certaine efficacité dans des essais contrôlés [1-4] (**Niveau de preuve 1**).

Le docetaxel à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines associé à 10 mg/j de prednisone, qui entraîne une amélioration de la survie comparable avec moins de complications thrombo-emboliques que la combinaison avec le phosphate d'estramustine, est devenu le nouveau standard de traitement des formes résistantes à la castration.

Une méta-analyse a montré que l'addition d'estramustine à un inhibiteur de micro-tubules améliorait le temps jusqu'à progression et la survie au prix d'une augmentation du risque thrombo-embolique (jusqu'à 7 %) justifiant une prévention par coumadine [5].

Avant de proposer une chimiothérapie dans un CPRC métastatique, il est actuellement recommandé de disposer d'au moins deux augmentations successives du PSA au-dessus de la référence antérieure et que ce taux de PSA dépasse 5 ng/ml.

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

Un schéma hebdomadaire peut être envisagé chez des patients incapables de recevoir un schéma optimal du fait

de leur âge avancé, de leur état général ou de pathologies associées.

Une évaluation gériatrique est recommandée chez les patients âgés, présentant des co-morbidités.

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

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

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

Chimiothérapie de deuxième ligne

Une reprise du docetaxel chez les patients ayant présenté une bonne réponse initiale et présentant un intervalle libre de plusieurs mois permet d'obtenir une réponse biologique chez plus de la moitié des patients pour une durée médiane de réponse d'environ six mois [6,7].

La chimiothérapie de deuxième ligne par un nouveau taxane semi-synthétique en cours d'AMM (cabazitaxel) montre une amélioration de la survie globale dans une étude de phase III [8].

Les bisphosphonates

Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse liée à l'activité ostéoclastique. Ils ont un effet clinique sur les complications squelettiques et les douleurs. La tolérance est habituellement bonne, en dehors du risque de nécrose de mâchoire qui est rare (favorisée par les avulsions dentaires, la corticothérapie, la durée d'exposition). La prévention repose sur un bilan dentaire préalable [9].

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

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

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

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

Le denosumab (anticorps anti-RANKL), prochainement disponible, a montré une efficacité supérieure au zolédronate dans les CRPC avec métastases osseuses [10].

Recommandations thérapeutiques

Tumeurs de risque faible

La prise en charge tient compte de l'espérance de vie du patient et des morbidités associées ainsi que de l'information donnée au patient et de ses préférences. Les cancers à faible risque évolutif relèvent habituellement d'un traitement curatif, donnant les mêmes résultats carcinologiques à long terme après prostatectomie totale, radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle. La place exacte de la surveillance active pour les cancers de la prostate de risque faible de progression est à déterminer, prise en charge qui est une option mais n'est pas actuellement un standard thérapeutique. L'HIFU et la cryothérapie sont en cours d'évaluation.

Les recommandations thérapeutiques dans les stades localisés se déterminent selon l'espérance de vie des patients. Elle est estimée en France à partir des données de l'INSEE et des facteurs de co-morbidités. Les données prévisionnelles INSEE en 2010 font apparaître une espérance de vie de 77,8 années pour les hommes (84,5 années pour les femmes) ; en 2010, l'espérance de vie à l'âge de 60 ans est estimée à 22,2 années.

Un seuil minimal d'espérance de vie de 10 années est retenu pour proposer un traitement à visée curative pour un cancer localisé de la prostate.

Un patient présentant un cancer de la prostate à faible risque évolutif doit être informé des différentes modalités de prise en charge :

- la prostatectomie totale, la radiothérapie externe, la curiethérapie et l'option de la surveillance active avec traitement différé ;
- cette information comprend une présentation des bénéfices et des risques de chaque traitement ;
- elle tient compte de l'âge au diagnostic, des caractéristiques locales (comme le volume prostatique ou l'existence de troubles mictionnels), des facteurs de morbidité compétitive, des diverses contre-indications et des préférences du patient.

Bilan d'extension

L'IRM prostatique est optionnelle en cas de tumeur palpable et en fonction du nombre de biopsies positives.

L'examen TDM abdomino-pelvien et la scintigraphie osseuse ne sont pas nécessaires.

Le curage ganglionnaire est optionnel.

Stade T1a

La prise en charge dépendra de l'âge du patient, de son espérance de vie et du score de Gleason [1].

Espérance de vie < 10 ans : surveillance et traitement secondaire si évolution.

Espérance de vie > 10 ans : un traitement curatif pourra être discuté en fonction des données du TR et de la valeur du PSA dans le suivi.

Un contrôle par de nouvelles biopsies sur la prostate restante peut aider à la décision thérapeutique [2,3].

Le traitement curatif (prostatectomie totale ou radiothérapie externe) devra être décalé par rapport à la résection. La prostatectomie peut être techniquement plus difficile en particulier pour la préservation des bandelettes vasculo-nerveuses. La curiethérapie est contre-indiquée. La place de la surveillance active n'a pas été évaluée dans cette indication.

Stade T1b

La proposition d'un traitement curatif est recommandée si l'espérance de vie est supérieure à 10 ans.

Stade T1c-T2a

La surveillance avec traitement différé

Chez les hommes ayant une espérance de vie de moins de 10 ans et porteurs d'un cancer localisé T1-T2 de risque faible, la surveillance avec traitement différé (« watchful waiting ») correspond à la stratégie d'instaurer un traitement palliatif ou hormonal à l'apparition de signes de progression locaux ou généraux [4,5].

La surveillance active

Aucune étude ne permet de recommander la surveillance active en option préférentielle avec un recul suffisant. Les séries publiées donnent une probabilité de poursuite de la surveillance d'environ 80 % à 2 ans et 60 % à 4 ans [6-10]. Les cohortes des patients traités secondairement en raison d'une évolution tumorale ou à la demande des patients sont faibles avec des reculs insuffisants. La probabilité de survie

spécifique est élevée et le risque de laisser un patient évoluer au-delà de la zone de curabilité est faible malgré les difficultés de stadification [11-13].

Prostatectomie totale

La prostatectomie totale est le traitement de référence des tumeurs localisées de la prostate chez l'homme avec une espérance de vie supérieure à 10 ans et d'un âge < 70 ans. Il n'y a pas de règle absolue concernant l'âge limite de réalisation de la prostatectomie totale. Après 70-75 ans, la morbidité compétitive augmente et rend le bénéfice de la chirurgie plus discutable par rapport aux autres alternatives thérapeutiques. Les troubles mictionnels initiaux, le volume prostatique et les risques d'incontinence urinaire doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique.

Le curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral sans analyse extemporané est optionnel pour les cancers à faible risque évolutif car le risque d'atteinte ganglionnaire est faible (< 7 %) [14].

La préservation des bandelettes neuro-vasculaires est envisagée, en fonction de l'information donnée au patient, de son désir de conservation des érections, de sa fonction sexuelle avant la chirurgie et des critères d'agressivité tumorale (nombre de biopsies positives par côté, pourcentage de tumeur sur chaque biopsie) [15,16]. Pour les cT2a, une préservation unilatérale (du côté opposé à la tumeur) est possible si les biopsies sont négatives ou faiblement envahies (moins de 1/3 de la longueur de biopsie). La préservation des bandelettes neuro-vasculaires est contre-indiquée dès qu'il existe un risque d'extension extra-prostatique.

Les résultats carcinologiques de la prostatectomie totale pour les tumeurs de risque faible montrent une survie sans récurrence biologique variable suivant les séries et le stade tumoral (85 à 95 %). Sur une cohorte initiale de 12 677 patients, la mortalité spécifique dans ce groupe est de 0,9 % à 10 ans et de 2 % à 15 ans [17].

La curiethérapie par implants permanents

Les cancers de la prostate de risque faible représentent l'indication de choix pour la curiethérapie sous réserve de l'absence de troubles mictionnels, d'un volume prostatique < 50 ml et d'antécédent de résection trans-urétrale de la prostate. Les résultats à long terme font état d'une survie sans progression à 10 ans à 97 % et d'une survie spécifique à 99 % [18].

Radiothérapie externe

Pour les cancers de la prostate de risque faible, le volume cible doit comporter la prostate et le 1/3 interne des vésicules séminales ; il n'y a pas d'indication à irradier les aires ganglionnaires pelviennes. La dose doit être > 76 Gy en radiothérapie conformationnelle ou avec modulation d'intensité. La survie sans récurrence biologique à 10 ans est supérieure à 90 % [19].

Ultrasons de haute fréquence (HIFU)

Le traitement par HIFU peut être proposé à des patients répondant aux critères de la charte AFU : patients atteints d'un cancer de la prostate de stade < T2b, de score de Gleason < 7 et avec une valeur de PSA < 10 ng/ml.

Après traitement par HIFU d'un cancer de risque faible, le nadir du PSA est inférieur à 0,5 ng/ml chez 68,4 % des patients et le contrôle biopsique négatif chez 89,7 %. La survie sans récurrence biologique est de 77 % et 69 % à 5 et 7 ans pour un suivi médian de 6,4 ans [20,21].

Le recul de la technique reste insuffisant pour juger du bénéfice à long terme.

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR LES TUMEURS DE RISQUE FAIBLE : T1-T2a ET PSA < 10 NG/ML et SCORE DE GLEASON < 6

Traitements standards validés

- Prostatectomie totale (curage ganglionnaire optionnel)
- Curiothérapie avec implants permanents d'Iode 125
- Radiothérapie externe prostatique à la dose > 70 Gy

En option

- Surveillance active

Traitements en cours d'évaluation

- Ultrasons de haute fréquence
- Cryothérapie

Tumeurs de risque intermédiaire

Le groupe des cancers à risque intermédiaire correspond aux patients atteints d'un cancer de la prostate cliniquement localisé présentant au moins l'une des caractéristiques suivantes : 10 ng/ml < PSA < 20 ng/ml ou score de Gleason biopsique = 7 ou stade clinique estimé T2b (tumeur envahissant un seul lobe de la prostate sur plus de la moitié du lobe) [1].

Ce groupe intermédiaire est de composition très hétérogène sur le plan pronostique [2]. La survie sans récurrence biologique estimée à 10 ans (selon D'Amico) est d'environ 50 % après traitement local. En intégrant le pourcentage de carottes biopsiques positives aux autres marqueurs pronostiques (PSA, stade clinique, score de Gleason biopsique), le risque estimé de récurrence de la maladie est très différent [3] (**Niveau de preuve 3**) et permet de distinguer :

- un groupe proche du groupe à faible risque pour lequel un traitement en monothérapie sera considéré : patients avec moins de 34 % de carottes biopsiques positives. Pour ce sous-groupe, la survie sans récurrence biochimique à 5 ans est estimée à 85 % [4] ;
- un groupe dont le risque s'apparente à celui du groupe de risque élevé, pour lequel un traitement combiné sera privilégié : patients avec plus de 50 % de carottes biopsiques positives. Pour ce sous-groupe, la survie sans récurrence biochimique à 5 ans est estimée à 30 % [4].

Cette hétérogénéité pronostique est retrouvée en confrontant les prédictions de survie sans récurrence fournies par l'application des nomogrammes de Kattan [5] et celles des groupes pronostiques de D'Amico [1].

Il est à noter également que le risque de mortalité spécifique est accru lorsque les trois facteurs de risque (PSA, stade clinique, score de Gleason biopsique) sont associés [6].

En dehors de l'espérance de vie, quatre paramètres complémentaires doivent être considérés dans la prise en charge thérapeutique des patients du groupe intermédiaire :

- le pourcentage de biopsies positives est un facteur prédictif de récurrence biochimique [3,4] (**Niveau de preuve 3**) ;
- le grade de Gleason majoritaire des biopsies : la présence de grade 4 majoritaire est un facteur pronostique de

lésion extra-capsulaire [7], de survie sans métastase et de survie spécifique [8,9] (**Niveau de preuve 3**) ;

- la longueur de tumeur et le pourcentage de tissu tumoral total sur les biopsies sont des facteurs prédictifs de récurrence biochimique [10-12] (**Niveau de preuve 3**) ;
- une vélocité du PSA pré-opératoire > 2 ng/ml conduit à un accroissement significatif du risque de progression [13] (**Niveau de preuve 2**).

Place de la lymphadénectomie

Pour le groupe intermédiaire, le risque métastatique ganglionnaire est estimé entre 10 et 25 %. Un curage ganglionnaire étendu est recommandé. Il doit concerner au minimum la fosse obturatrice, les territoires iliaques interne et externe [14].

La lymphadénectomie en préalable à la radiothérapie est optionnelle : ses résultats peuvent influencer cependant le volume d'irradiation et l'indication d'une hormonothérapie adjuvante. Son bénéfice n'est pas démontré si l'irradiation des ganglions pelviens est envisagée [15].

Le bilan d'extension doit comporter obligatoirement un examen évaluant le risque d'atteinte ganglionnaire (TDM abdomino-pelvien ou au mieux IRM pelvienne) et un examen évaluant le risque d'atteinte osseuse (scintigraphie osseuse ou IRM osseuse). L'IRM prostatique permet de rechercher un franchissement capsulaire ou un envahissement des vésicules séminales qui peut conduire à un changement d'attitude thérapeutique.

Les deux principales options thérapeutiques des cancers de la prostate de risque intermédiaire sont la prostatectomie totale (en informant le patient des possibilités de traitement adjuvant selon les résultats anatomo-pathologiques) et la radiothérapie externe (exclusive avec augmentation de dose ou combinée à une hormonothérapie courte).

Les traitements par curiethérapie ou par HIFU peuvent être discutés dans des cas particuliers, tout comme l'hormonothérapie.

Traitement différé : « watchful waiting » et surveillance active

La surveillance avec traitement différé reste une option chez les hommes ayant une espérance de vie de moins de 5 ans [16-18].

Une surveillance active peut être proposée chez des patients de plus de 70 ans pour des tumeurs sans grade 4 majoritaire, de stade T2a avec un PSA < 10 ng/ml, moins de 3 biopsies positives (sur au moins 6 réalisées) et moins de 50 % de tumeur sur chaque biopsie envahie (après vérification de ces paramètres par des biopsies de re-stadification dans l'année) [19].

Un traitement curatif sera proposé dans plusieurs situations : élévation de la valeur du PSA > 10 ng/ml, temps de doublement du PSA < 3 ans, évolution locale > T2a ou présence de plus de 2 biopsies positives au contrôle histologique à distance ou de grade 4 majoritaire.

La prostatectomie totale

La prostatectomie totale est indiquée dans les tumeurs de risque intermédiaire chez des patients ayant une espérance de vie > 10 ans. Elle a démontré une amélioration de la survie spécifique et de la survie globale comparativement à la surveillance chez les patients de moins de 65 ans dans un essai prospectif randomisé [16, 20] (**Niveau de preuve 2**).

Une préservation des bandelettes vasculo-nerveuses n'est habituellement pas indiquée du côté de la tumeur [21]. Le risque de marge positive augmente significativement en cas de préservation bilatérale car le risque d'extension extra-capsulaire est proche de 30 % [22,23].

La survie sans récurrence biologique à 8 ans après prostatectomie totale est de 79 % pour les tumeurs de risque intermédiaire de petit volume biopsique (33 % des biopsies atteintes). Chez les patients avec un volume biopsique > 33 %, la survie sans récurrence biologique à 8 ans est estimée à 36 % [24,25].

La radiothérapie externe

Dans le traitement des tumeurs de risque intermédiaire, la radiothérapie est soit exclusive avec augmentation de dose, soit associée à une hormonothérapie courte.

La radiothérapie avec augmentation de dose

Quatre essais prospectifs randomisés ont été publiés, incluant des patients ayant un cancer de la prostate de risque intermédiaire [26-29] (**Niveau de preuve 1**). L'augmentation de doses était réalisée par photons, protons ou curiethérapie. Tous ont montré une amélioration du contrôle biochimique en cas de dose élevée, en utilisant la définition de l'ASTRO. Cette amélioration du contrôle biochimique variait de 10 à 20 % selon les études. Le bénéfice oncologique (survie sans récurrence biochimique) de l'augmentation de dose semble se maintenir avec le temps tout particulièrement pour le groupe intermédiaire, mais aucun essai n'a démontré de bénéfice en survie globale [30-32] (**Niveau de preuve 1**). La dose d'irradiation était un facteur pronostique significatif de survie sans métastase [33] (**Niveau de preuve 4**).

Association radiothérapie et hormonothérapie courte

La plupart des essais associant radiothérapie et hormonothérapie a porté sur des patients à haut risque. Un essai randomisé publié en 2004 a comparé la radiothérapie conformationnelle associée à une hormonothérapie courte de 6 mois à la radiothérapie prostatique isolée (la majorité des tumeurs étaient du groupe intermédiaire) [34]. Les patients étaient classés T1b-T2b, 15 % avaient un score de Gleason > 7, 13 % un PSA > 20 ng/ml. La radiothérapie était conformationnelle (70 Gy sur le volume prostatique seul). La durée de l'hormonothérapie était de 6 mois (2 mois avant, 2 mois pendant et 2 mois après l'irradiation). La survie globale à 5 ans était significativement meilleure avec l'association radio-hormonothérapie (88 % vs 78 % ; $p = 0,04$) (**Niveau de preuve 2**). Une réactualisation de l'essai a montré que ce bénéfice n'était conservé que chez les patients sans morbidité compétitive moyenne ou sévère [35] (Tableau 3).

La curiethérapie par implants permanents

Pour des cancers de risque intermédiaire, l'étude de D'Amico montre un risque de récurrence plus important après curiethérapie qu'après prostatectomie totale ou radiothérapie externe [1].

Pour certains auteurs, le score de Gleason 3+4 ou un PSA entre 10 et 15 ne constituent pas une contre-indication formelle à condition que les autres critères de la curiethérapie soient respectés [36-38]. Une survie sans récurrence biochimique à 12 ans supérieure à 85 % a été rapportée chez des patients de risque intermédiaire traités uniquement par curiethérapie [39] (**Niveau de preuve 3**). Trois études récentes confirment ces données pour le groupe intermédiaire. La difficulté principale d'interprétation de ces résultats est liée à

Tableau 3. Résultats des essais de radiothérapie externe avec augmentation de doses chez des patients à risque intermédiaire (RTC = radiothérapie conformationnelle).

Auteurs	Dose d'irradiation	Nombre de patients (groupe intermédiaire)	Survie sans récurrence biochimique à 5 ans	p
Peeters [26]	78 Gy vs 68 Gy	92 vs 90	80 % vs 65 %	p < 0,05
Pollack [27]	78 Gy vs 70 Gy	71 vs 68	Patients avec PSA > 10 ng/ml 62 % vs 43 %	p = 0,01
Sathya [28]	75 (RTC 40 Gy + Curie 35 Gy) vs 66 Gy (RTC)	21 vs 21	81,9 % vs 46,7 %	p = 0,027
Zietman [29]	79,2 Gy vs 70,2 Gy	86 vs 76	89,4 % vs 71,5 %	p = 0,08

l'hétérogénéité des traitements qui associent souvent une hormonothérapie ou une radiothérapie externe à la curiethérapie [40-42] (**Niveau de preuve 3**).

Un seuil minimal d'espérance de vie de 10 années est retenu pour proposer un traitement à visée curative pour un cancer localisé de la prostate de risque intermédiaire.

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR LES PATIENTS DU GROUPE INTERMÉDIAIRE : STADE CLINIQUE T1-T2B ou PSA 10-20 NG/ML ou SCORE DE GLEASON BIOPSIQUE = 7

Traitements standards validés :

- prostatectomie totale avec curage ganglionnaire étendu ;
- radiothérapie externe conformationnelle avec une dose > 70 Gy ;
- radiothérapie externe avec une hormonothérapie courte (6 mois) par aLh-Rh.

Traitements optionnels en cours d'évaluation :

- curiethérapie associée à une radiothérapie ;
- HIFU.

Les ultrasons de haute fréquence (HIFU)

Dans le cas des tumeurs de risque intermédiaire, l'HIFU peut être proposé à des patients âgés de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est d'au moins 7 ans (ou à des patients plus jeunes lorsque existent des co-morbidités compétitives), présentant une tumeur de stade clinique T2c avec une valeur de PSA < 15 ng/ml et un score de Gleason 7 (3+4). Le volume prostatique < 50 cc et le volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques atteints sur les 6 classiques) sont des pré-requis [43].

Une seule étude a montré des résultats à long terme (suivi médian de 6,4 ans) sur 140 patients traités entre 1997 et 2001 avec une machine de première génération : le contrôle biopsique systématique réalisé après HIFU était négatif chez 86,4 % des patients. Un PSA nadir 0,5 ng/ml a été obtenu pour 68,4 % des patients. La survie sans récurrence biologique était de 77 % et 69 % à 5 et 7 ans [44] (**Niveau de preuve 3**).

La cryothérapie

La cryothérapie est une technique d'intérêt croissant dans le cancer de la prostate en raison des avancées technologiques récentes qui permettent de diminuer sa morbidité. Cependant, la mauvaise qualité des études disponibles et leur faible recul rend difficile l'interprétation des résultats. Des essais randomisés sont nécessaires pour évaluer le potentiel de la cryothérapie dans le traitement du cancer localisé de la prostate [45].

De ce fait, la cryothérapie n'est pas recommandée pour traiter un cancer de la prostate de risque intermédiaire.

Tumeurs de risque élevé

De même que pour les tumeurs de risque intermédiaire, il est indispensable d'affirmer le caractère localisé de la tumeur avant traitement. Le bilan d'extension doit comporter obligatoirement une TDM abdomino-pelvien ou au mieux une IRM pelvienne (évaluation du risque d'atteinte ganglionnaire) et une scintigraphie osseuse ou une IRM osseuse (évaluation du risque d'atteinte osseuse). L'IRM prostatique permet de rechercher un franchissement capsulaire ou un envahissement des vésicules séminales qui peuvent conduire à un changement d'attitude thérapeutique.

Hormono-radiothérapie

L'hormono-radiothérapie est le traitement combiné de référence (**Niveau de preuve 1**). Les études comparant l'hormono-radiothérapie à la radiothérapie exclusive ont mis en évidence un bénéfice sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie à 5 ans (EORTC : 62 % vs 78 % ; p = 0,0002) et à 10 ans (RTOG 85-31 : 38 % vs 47 % ; p = 0,0043) [1, 2].

La comparaison de l'association radiothérapie-hormonothérapie (flutamide) à une hormonothérapie seule a permis de démontrer que l'association d'un traitement local (radiothérapie) à l'hormonothérapie améliore la survie spécifique et globale avec des effets secondaires acceptables [3]. Deux essais randomisés présentés à l'ASCO 2010 retrouvent également un bénéfice à associer une radiothérapie à une hormonothérapie par aLHRH par rapport à une hormonothérapie seule [4, 5].

L'hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) [6,7].

Prostatectomie totale

La chirurgie est possible dans certains cas de tumeurs à haut risque et localement avancées (cT3a) (**Niveau de preuve 4**).

Techniquement, la PT implique la réalisation d'un curage ganglionnaire étendu, une exérèse large de la prostate afin de diminuer les risques de marge chirurgicale positive [8].

La PT permet d'assurer un contrôle local dans les formes à haut risque. L'examen anatomo-pathologique final retrouve une tumeur intra-prostatique pT2 dans 9 à 44 % des cas (en moyenne 25 %). Dans 40 à 78 % des cas, l'exérèse de la tumeur extra-prostatique est complète (pT3 R0) [9 - 11].

L'efficacité carcinologique de la PT pour les formes localement avancées est difficile à apprécier en raison de l'hétérogénéité des séries et de l'absence de précision sur les traitements adjuvants ou de rattrapages associés. Une revue de 8 séries anciennes rapporte une survie spécifique à 5 et 10 ans respectivement de 83 à 92 % et de 72 à 82 % [9]. Les résultats de trois séries plus récentes (Tableau 4) confirment l'efficacité de la chirurgie pour les tumeurs de stade clinique T3 [12- 14].

Hormonothérapie isolée

L'hormonothérapie en monothérapie est une option chez les patients présentant un cancer de la prostate localisé à haut risque évolutif qui ne sont pas éligibles à un traitement local (**Niveau de preuve 1**).

L'instauration d'une hormonothérapie immédiate *versus* différée apporte une amélioration modérée de la survie globale. Il n'y a pas d'amélioration démontrée de la survie spécifique [15].

Un seuil minimal d'espérance de vie n'est pas défini pour proposer un traitement à visée curative pour un cancer localisé de la prostate de risque élevé (ou à haut risque).

Stades métastatiques

Ganglionnaires

La SA par castration chirurgicale, aLHRH ou antaLHRH, est le traitement standard de première ligne dont l'initiation précoce ou secondaire sera discutée au cas par cas, de

même que son caractère continu ou intermittent (**Recommandation de grade A**).

Osseux

La SA, par castration chirurgicale, aLHRH ou antaLHRH, est le traitement standard de première ligne dont l'initiation précoce est indiquée en cas de symptômes. L'initiation secondaire du traitement et son caractère continu ou intermittent seront discutés au cas par cas (**Recommandation de grade A**).

Suivi après traitement

Chirurgie

Le suivi a pour objectifs de détecter une éventuelle récurrence et d'évaluer les séquelles du traitement afin de les prendre en charge. Il est adapté aux facteurs pré-opératoires, au déroulement de l'intervention, aux suites opératoires et à l'analyse anatomo-pathologique de la pièce de prostatectomie.

Le suivi est uniquement clinique et biologique. Aucun examen radiologique n'est recommandé en l'absence de récurrence biochimique.

Sur le plan clinique, l'interrogatoire permet d'estimer le statut mictionnel (incontinence, dysurie), le statut sexuel (dysfonction érectile), et l'état général (fatigue, douleurs, retentissement psychologique). L'intérêt du TR après prostatectomie totale n'est pas démontré, car une anomalie palpable au toucher rectal s'accompagne toujours d'un PSA élevé [1]. Le TR peut être fait en cas d'élévation du PSA ou en cas de tumeur à haut risque de récurrence, mais son impact pronostique et thérapeutique est incertain.

Le dosage du PSA total permet de suivre le statut carcinologique du patient. Le PSA libre n'a pas d'intérêt. Un premier dosage du PSA total est recommandé avant 3 mois. S'il est indétectable, des contrôles ultérieurs sont recommandés tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans, puis tous les ans pendant 10 à 15 ans [2].

Après prostatectomie totale, le PSA devient normalement indétectable en 4 à 6 semaines, sa demi-vie étant de 3 jours [3]. Le dosage du PSA ultra-sensible permet de

Tableau 4. Résultats de la chirurgie pour les tumeurs localement avancées (cT3)

Auteurs	Ward [12]	Carver [13]	Freeland [14]
Institution	Mayo Clinic	MSKCC	Johns Hopkins
Publication	BJU 2005	J Urol 2006	Cancer 2007
Stade clinique	cT3	cT3	cT3a
Nombre de patients opérés	842	176	56
% de traitements associés (RT ou HT)	65	36	0
Survie sans récurrence biologique à 10 ans (%)	43	44	49
Survie à 10 ans sans récurrence clinique (%)	73	76	80
Survie spécifique à 10 ans (%)	90	85	91

détecter plus précocement une récurrence biologique. Il n'est pas recommandé en pratique courante.

L'échec biochimique est défini soit par la persistance d'un PSA détectable après l'intervention, soit par la réapparition d'un PSA détectable après une période d'indétectabilité. La persistance d'un PSA détectable traduit la présence de tissu prostatique résiduel, qui peut être bénin ou malin. Elle ne correspond pas forcément à un échec thérapeutique.

La récurrence biochimique est classiquement définie par une élévation du PSA > 0,2 ng/ml (confirmée par un deuxième dosage à 3 mois d'intervalle) alors que le PSA était initialement indétectable ou avait atteint une valeur nadir < 0,1 ng/ml [2].

Radiothérapie et curiethérapie

Les critères de Phoenix (Nadir + 2 ng/ml) sont utilisés pour définir la récurrence biologique [4].

Après radiothérapie, ce nadir peut ne survenir que tardivement (après 2 ans). Après curiethérapie, 5 à 6 ans sont nécessaires pour que 90 % des patients atteignent le nadir et il peut exister des effets rebonds pendant 2 à 3 ans [5]. Distinguer un effet rebond d'une récurrence, même s'il semble exister des profils différents, est difficile [6,7].

HIFU

Il n'y a pas de consensus pour définir la récurrence. Le « PSA Nadir + 1,2 ng/ml » est actuellement la définition retenue [8].

Hormonothérapie et chimiothérapie

Les objectifs sont doubles : évaluer la réponse thérapeutique et dépister les complications du traitement.

PSA

Trois groupes pronostiques sont définis selon la valeur du PSA après 6-9 mois de SA : « favorable » pour un PSA < 0,2 ng/ml, « intermédiaire » pour un PSA entre 0,2 et 0,4 ng/ml et « défavorable » pour un PSA > 0,4 ng/ml [9].

Testostérone

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

Surveillance des complications thérapeutiques

L'hémoglobininémie diminue de 20 % après initiation d'une SA [10]. Le dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaires repose sur la mesure de la pression artérielle au repos, la pesée, la mesure de la glycémie à jeun et, éventuellement, sur la réalisation d'un profil lipidique (triglycérides, cholestérol, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol) [11]. La pratique d'une ostéodensitométrie sera guidée par l'évaluation initiale du patient [12]. Enfin, un dosage des enzymes hépatiques est nécessaire pour les patients sous AA.

Rythme de surveillance

Une surveillance 3 mois après l'initiation d'une SA est souhaitable. Le rythme ultérieur de surveillance, semestriel ou

trimestriel, est essentiellement guidé par la réponse thérapeutique tant pour son efficacité que sa tolérance.

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

ÉVALUATION DE LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE DANS LES CPRC [13]

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

Ces critères ne sont pas adaptés à l'évaluation des nouveaux traitements ciblés pour lesquels le *Prostate Specific Antigen Working Group* vient de faire de nouvelles recommandations [14].

Échec après traitement

Définition de la récurrence biologique

Traitement	Définition de la récurrence biologique
Prostatectomie totale [1]	PSA > 0,2 ng/ml confirmée à 2 dosages successifs.
Radiothérapie [2]	PSA Nadir + 2 ng/ml
Curiothérapie [2]	PSA Nadir + 2 ng/ml
HIFU [3]	PSA Nadir + 1,2 ng/ml
Hormonothérapie [4]	Groupe pronostique après 6-9 mois de traitement - favorable : PSA < 0,2 ng/ml - intermédiaire : 0,2 < PSA < 0,4 ng/ml - défavorable : PSA > 0,4 ng/ml
CPRC [5]	Élévation du PSA de 50 % par rapport au nadir sous traitement, à 2 dosages successifs réalisés à au moins 15 jours d'intervalle

Un premier dosage du PSA total sérique est recommandé dans les trois mois après traitement. Si le PSA est détectable, il est recommandé de pratiquer un contrôle à 3 mois pour confirmer l'élévation et estimer le temps de doublement du PSA (PSADT).

Le délai de la récurrence et le PSADT après traitement local par chirurgie ou radiothérapie ont une valeur diagnostique

du site de la récurrence (locale ou métastatique) et pronostique de la survie et de la réponse aux traitements complémentaires (par radiothérapie ou hormonothérapie). Un PSADT < 8 à 12 mois est corrélé à un risque élevé de récurrence métastatique et de mortalité dans les 10 ans [4]. Les caractéristiques anatomo-pathologiques et biologiques en faveur d'une récurrence locale sont un score de Gleason < 7 (3+4), une élévation du PSA après un délai > 12 mois et un PSADT > 10 mois. Dans les autres cas, la récurrence se fait a priori sur le mode métastatique [6].

Aucun consensus n'est actuellement établi concernant l'indication d'examen complémentaires dans le cas d'une récurrence biologique après traitement d'un cancer localisé.

Lorsque le PSA > 10 ng/ml et le PSADT < 6 mois, le pourcentage de scintigraphie osseuse positive est de 50 % ; en cas de PSA < 10 ng/ml et de PSADT > 6 mois, il est inférieur à 1 % [7]. La réalisation d'une scintigraphie osseuse n'est donc pas recommandée en cas de récurrence biologique après traitement à visée curative si le PSA < 10 ng/ml et le PSADT > 6 mois [7].

Après prostatectomie totale, le TDM abdomino-pelvien a une faible sensibilité et une faible spécificité, lorsque le PSA < 20 ng/ml et la vélocité du PSA < 2 ng/ml/an [8].

L'IRM et le TEP-Scan permettent d'objectiver une récurrence locale après PT dès que le PSA devient > 2 ng/ml [9,10].

Après radiothérapie, l'IRM peut permettre de détecter précocement la récurrence locale et d'identifier les patients candidats à une chirurgie de rattrapage [11].

Après prostatectomie totale

Radiothérapie de rattrapage

En présence d'une rechute biologique après PT (avec profil de récurrence locale) une radiothérapie de la loge de prostatectomie doit être proposée. Les critères en faveur d'une récurrence locale sont la présence de marges positives sur la pièce opératoire, un délai entre la chirurgie et la rechute biologique > 12 mois, un PSADT > 10 mois sans envahissement ganglionnaire ni envahissement des vésicules séminales et un score de Gleason \leq 7 [12].

La radiothérapie à la dose de 66 Gy permet une survie sans rechute biologique à 5 ans de 60 à 70 %, si elle est réalisée (au delà de 0,2 ng/ml) avant que le PSA n'atteigne 1 ng/ml et mieux encore 0,5 ng/ml [13].

L'adjonction d'une hormonothérapie courte n'est pas un standard dans l'attente des résultats de l'essai GETUG-AFU 16.

Hormonothérapie

En cas de suspicion de récurrence métastatique (envahissement ganglionnaire, envahissement des vésicules séminales, score de Gleason > 7, récurrence dans l'année après la chirurgie, PSADT < 10 mois), un traitement hormonal peut être proposé. Les modalités du traitement hormonal sont les AA, les aLHRH, les antaLHRH par traitement continu ou traitement intermittent.

Après radiothérapie et curiethérapie

Chirurgie de rattrapage

La prostatectomie de rattrapage représente le seul traitement « en intention de guérir » qui s'appuie sur un recul suffisant (> 10 ans). Après radiothérapie externe ou curiethérapie pour cancer localisé de la prostate, le taux de

récurrence biologique varie entre 25 à 50 % à 10 ans [14-16]. Cette récurrence est locale dans plus de deux tiers des cas. En l'absence de traitement de rattrapage, 75 % des patients vont avoir une récurrence clinique dans les 5 ans [17].

Les biopsies prostatiques sont positives chez 60 à 70 % des patients avec récurrence biologique [16]. Cependant, l'ASTRO ne recommande pas de biopsies prostatiques avant 2 ans car elles n'ont pas d'intérêt pronostique [18].

Les facteurs prédictifs de récurrence après prostatectomie de rattrapage rapportés sont : PSA pré-chirurgical > 10 ng/ml ; un temps de doublement du PSA < 12 mois, un score de Gleason biopsique > 7 ; stade pathologique > pT2 ; une atteinte ganglionnaire [19-25] (**Niveau de preuve 3**).

Le candidat à la prostatectomie de rattrapage doit répondre à plusieurs critères :

- probabilité de survie > 10 ans, être motivé et consentant ;
- récurrence locale confirmée par biopsie prostatique ;
- tumeur potentiellement curable avant la radiothérapie ou la curiethérapie : stade clinique < cT3b, PSA préopératoire < 10 ng/ml, score Gleason biopsique < 8 ;
- temps de doublement du PSA > 12 mois ;
- survenue de la récurrence biologique au moins 2 ans après la radiothérapie ou au moins 3 ans après la curiethérapie ;
- absence de troubles mictionnels ou de troubles de la continence ;
- bilan d'extension négatif (scanner abdomino-pelvien, radiographie thoracique, scintigraphie osseuse ou IRM du corps entier) ;
- normalité de l'endoscopie uréthro-vésicale (pour éliminer une sténose du col vésical, une vessie radique, une tumeur vésicale) ;
- normalité de la rectoscopie : l'absence de signe de rectite est un critère prédictif d'un clivage prostatato-rectal plus favorable [16,26].
- exploration urodynamique optionnelle (pour évaluer la compliance vésicale).

La chirurgie doit être large et non conservatrice pour les bandelettes neuro-vasculaires et le col vésical. La réalisation d'un curage ganglionnaire augmente les risques de lymphorrhée et de lymphœdème des membres inférieurs. Le sondage vésical est prolongé (15 jours environ) en raison de la cicatrisation plus lente des tissus irradiés.

La survie sans progression biologique varie de 30 à 43 % à 10 ans et la survie spécifique de 73 à 77 % [19, 20, 27]. Le taux d'incontinence urinaire varie entre 20 et 60 % [21,22]. Le taux de sténose anastomotique est proche de 30 % [22], celui de la plaie rectale entre 3 et 7 % [21,22].

Hormonothérapie

La mise en route d'une hormonothérapie lors d'une récurrence biologique ou clinique d'un cancer après traitement par un agent physique implique une attitude palliative et nécessite d'avoir éliminé une possibilité de traitement curatif en fonction de l'âge, de l'état général du patient et du délai de la rechute par rapport au traitement initial.

Dans les récurrences biologiques isolées, aucune étude n'a montré un bénéfice à commencer rapidement une hormonothérapie. Un PSADT < 12 mois est en faveur d'une récurrence métastatique et incite à la mise en route précoce d'un traitement hormonal alors qu'un PSADT > 12 mois permet de prolonger la surveillance [28, 29].

L'hormonothérapie peut être réalisée par un agoniste ou un antagoniste de la LH-RH ou un anti-androgène, par traitement continu ou intermittent.

HIFU et cryothérapie

L'HIFU est une option thérapeutique dans la prise en charge des récidives locales après radiothérapie externe qui nécessite de prouver la récurrence et de préciser sa localisation. Une IRM avec spectroscopie et diffusion [30] peut être proposée. La TEP choline semble donner des résultats intéressants [31].

La série référence sur l'HIFU de rattrapage après radiothérapie rapporte, avec un recul de 18 mois, un pourcentage de biopsies négatives de 73 % [32]. La survie sans récurrence à 3 ans est estimée à 53 %, 42 % et 25 % respectivement pour les groupes de risque faible, risque intermédiaire ou risque élevé. Les facteurs pronostiques défavorables sont les groupes de risque intermédiaire ou élevé, le PSA pré HIFU et l'utilisation d'une hormonothérapie préalable. Les troubles de la continence existent dans 49,5 %, le risque de fistule uréthrorectale est de 3 % [33].

La cryothérapie ne peut être recommandée après échec de la radiothérapie en raison du risque important de complications [33].

Après HIFU

L'HIFU permet un re-traitement ou une radiothérapie de rattrapage relativement bien toléré(e). Le retraitement par HIFU majore la morbidité [33].

La radiothérapie après HIFU offre une survie sans récurrence à 5 ans de 64-72 %, de 93 %, 67 % et 55 % respectivement pour les tumeurs de risque faible, intermédiaire et élevé. La toxicité gastro-intestinale est faible, la toxicité urinaire de grade 2 est de 34,5 %, le taux d'impuissance est de 82,3 % [34, 35] (**Niveau de preuve 4**).

Résistance à la castration

Le récepteur aux androgènes (RA) conserve un rôle central même en cas d'échappement hormonal [36]. Le maintien des androgènes intra-tumoraux représente un des mécanismes de croissance, capable d'activer les RA. Si les androgènes intra-tumoraux peuvent être d'origine surrénalienne, ils peuvent provenir également d'une synthèse directe au sein de la tumeur par un mécanisme autocrine (par synthèse de novo intratumorale à partir de substrats comme le cholestérol ou la progestérone). Cette stéroïdogénèse autocrine permet de contourner les niveaux faibles d'androgènes circulants [37].

Définition de la résistance à la castration

Le terme d'hormono-résistance apparaît actuellement obsolète depuis l'émergence des nouvelles hormonothérapies (abiraterone, MDV 3100) permettant d'obtenir une baisse de plus de 50 % du PSA chez plus de la moitié des patients ayant échappé à toutes les manipulations hormonales antérieurement disponibles. Il convient dorénavant d'utiliser le terme de résistance à la castration. Le CPRC est défini par une reprise évolutive biologique ou clinique malgré une castration efficace. Elle survient dans un délai de 18 à 24 mois après la mise en route de la privation androgénique chez le patient métastatique.

Le blocage androgénique complet

En rajoutant un anti-androgène à l'aLH-RH (ou à la pulpectomie), une réponse biologique est obtenue dans 60 à 80 % des cas pour une durée médiane de réponse de 4 à 6 mois. Après progression sous blocage androgénique complet, la règle est actuellement de rechercher un syndrome de retrait des anti-androgènes.

Le syndrome de retrait

Approximativement, un tiers des patients peut présenter à l'arrêt de l'anti-androgène une baisse de plus de 50 % du PSA avec une durée médiane de 4 mois.

Hormonothérapies de deuxième ligne

La prescription d'un autre traitement hormonal peut constituer une troisième étape (en attendant les résultats et la disponibilité des nouvelles hormonothérapies) :

- le bicalutamide à forte dose (150 à 200 mg/j) présente une action chez 25 % des patients en termes de diminution des douleurs et d'amélioration subjective des symptômes, sans réponse objective ;
- le diethylstilbestrol (DES) apporte près de 50 % de réponse objective sur le PSA et 20 % sur l'amélioration subjective des symptômes. L'usage de faibles doses (1 mg) réduit le risque thrombo-embolique qui reste élevé, pouvant atteindre près d'un tiers des patients ;
- l'inhibition de la sécrétion surrénalienne d'androgènes (ketoconazole, corticoïdes...) ne peut être proposée en routine.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE TRAITEMENT APRÈS BLOCAGE ANDROGÉNIQUE COMPLET (BAC)

Il est recommandé d'arrêter l'anti-androgène quand la progression du PSA est documentée (**Recommandation de grade B**).

Il faut attendre 4 à 6 semaines pour mettre en évidence un syndrome de retrait.

Aucune recommandation claire ne peut être faite concernant la manipulation hormonale la plus efficace en deuxième ligne (**Recommandation de grade C**).

Nouvelles hormonothérapies

La recherche de nouveaux traitements se focalise sur l'inhibition de la synthèse des androgènes et le blocage de l'activation du RA :

- l'inhibition de la synthèse des androgènes : l'acétate d'abiraterone (administrée par voie orale) est un inhibiteur spécifique et irréversible de la synthèse des androgènes. Il inhibe la CYP17, enzyme qui catalyse deux réactions clés (la 17-alpha hydroxylase et la 17,20-lyase) de la voie de synthèse des androgènes. Il permet de faire baisser de plus de 50 % le PSA chez 85 % des patients chimio-naïfs et chez 50 % des patients après docetaxel [38,39] ;
- le blocage de l'activation du RA : le MDV 3100 est un antagoniste du RA qui bloque la fixation des androgènes sur le RA, empêche la translocation nucléaire du complexe androgène/RA et le recrutement de co-acti-

vateurs [40,41]. L'effet secondaire le plus fréquent est la fatigue.

Ces nouveaux traitements hormonaux n'ont pas reçus l'AMM.

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC)

Le CPRC est une maladie très hétérogène comprenant différentes cohortes de patients présentant des médianes de survie très différentes. Une élévation du PSA de 50 % par rapport au nadir sous traitement, à 2 dosages successifs réalisés à au moins 15 jours d'intervalle, traduit la reprise évolutive biologique caractérisant le CPRC.

En cas de CPRC, la suppression androgénique doit être continuée.

Médiane de survie moyenne des patients avec un CPRC en fonction des différentes présentations	
Caractéristiques des patients	Estimation de la survie
Augmentation asymptomatique du PSA	
Absence de métastase	24-27 mois
Métastases limitées	16-18 mois
Métastases étendues	9-12 mois
Patients en échappement biologique symptomatique	
Métastases limitées	14-16 mois
Métastases étendues	9-12 mois

CRITÈRES PERMETTANT DE DÉFINIR LA RÉSISTANCE À LA CASTRATION

1. Testostéronémie à des taux de castration (< 0,50 ng/ml ou 1,7 nmol/l)
2. Trois augmentations du PSA à au moins 2 semaines d'intervalle, dont 2 à plus de 50 % au dessus du nadir, avec un PSA > 2 ng/ml
3. Retrait de l'anti-androgène depuis au moins 4 semaines (6 pour le bicalutamide)
4. Progression du PSA malgré des manipulations hormonales secondaires*
5. Progression de lésions osseuses ou des parties molles**

*Au moins, un retrait des anti-androgènes ou une deuxième manipulation hormonale sont exigés pour remplir cette définition

**Progression ou apparition d'au moins deux lésions sur la scintigraphie osseuse ou progression de lésions des parties molles selon RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*)

Les thérapeutiques palliatives

La phase palliative justifie afin d'améliorer la qualité de vie du patient, la prescription de soins de support et de traitements symptomatiques associés aux traitements spécifiques dans le cadre d'une collaboration pluridisciplinaire

(asthénie, anorexie, constipation, nausées, vomissements...) :

- la prise en charge de la douleur requiert la collaboration de médecins algologues. Le traitement symptomatique est prescrit préférentiellement par voie orale par paliers successifs, selon l'intensité mesurée de la douleur. (Recommandations HAS : palier I : antalgiques non opioïdes ; palier II : adjonction d'opioïdes faibles ; palier III : passage aux opioïdes forts) ;
- comme bisphosphonate, seul l'acide zolédronique a démontré son efficacité en attente de l'AMM du denosumab [42].

Les troubles hématologiques

L'anémie est fréquente et d'installation progressive liée à l'évolution métastatique médullaire, au traitement hormonal et à la chimiothérapie. Des transfusions sont proposées lorsque le taux d'hémoglobine sanguin est < 7 g/100 ml. La prescription d'érythropoïétine peut aussi se justifier.

Les CIVD sont de pronostic redoutable à court terme, rencontrées le plus souvent comme complications terminales de la maladie.

RECOMMANDATIONS SUR LE TRAITEMENT PALLIATIF DES MÉTASTASES OSSEUSES DES CPRC

1. Un traitement par l'acide zolédronique peut être proposé aux patients présentant des métastases osseuses pour prévenir les complications osseuses (**Recommandation de grade A**).
2. Des traitements palliatifs comme la radiothérapie métabolique, la radiothérapie externe, l'utilisation adéquate (adaptée) des antalgiques doivent être envisagés précocement dans la prise en charge des métastases osseuses symptomatiques (**Recommandation de grade B**).
3. Une chirurgie ou une radiothérapie décompressive (couplée à une corticothérapie à fortes doses) sont indiquées en urgence en cas de symptômes neurologiques en particulier d'origine rachidienne (**Recommandation de grade A**).

Conflits d'intérêt

Aucun.

Références

Classification TNM du cancer de la prostate

- [1] Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C. (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th Edition. Wiley-Blackwell, 2009:243-8.
- [2] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280:969-74.

- [3] Heidenreich A, Bolla M., Joniau S. Joniau S, Mason MD, Matveev V, et al. Guidelines on Prostate cancer. EAU 2010, Chap. 3, p 10-11.

Anatomopathologie du cancer de la prostate

- [1] Epstein JI, Srigley J, Grignon D, Humphrey P. Recommendations for the reporting of prostate carcinoma: Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol* 2008;129:24-30.
- [2] Molinié V, Sibony M, Fromont G, De Fromont M, Aillet G, Balaton A, et al. Fiche compte rendu standardisé et biopsies prostatiques. *Ann Pathol* 2008;28:459-66.
- [3] Molinié V, Mahjoub WK, Balaton A. Biopsies prostatiques: combien de prélèvements et combien de flacons ? Défi économique et efficacité. *Ann Pathol* 2008;28:424-8.
- [4] Srigley JR, Humphrey PA, Amin MB, Chang SS, Egevad L, Epstein JI, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1568-76.
- [5] Epstein JI, Srigley J, Grignon D, Humphrey P, Otis C. Recommendations for the reporting of prostate carcinoma. *Virchows Arch* 2007;451:751-6.
- [6] Egevad L, Allsbrook WC Jr, Epstein JI. Current practice of diagnosis and reporting of prostate cancer on needle biopsy among genitourinary pathologists. *Hum Pathol* 2006;37:292-7.
- [7] Molinié V, Vieillefond A, Michiels JF. Évaluation des marqueurs p63 et p504s dans le diagnostic du cancer de la prostate. *Ann Pathol* 2008;28:417-23.
- [8] Molinié V, Baumert H. New markers in prostate biopsies. *Actas Urol Esp* 2007;31:1009-24.
- [9] Egevad L. Recent trends in Gleason grading of prostate cancer: I. Pattern interpretation. *Anal Quant Cytol Histol* 2008;30:190-8.
- [10] Egevad L. Recent trends in Gleason grading of prostate cancer. II. Prognosis, reproducibility and reporting. *Anal Quant Cytol Histol* 2008;30:254-60.
- [11] Helpap B, Egevad L. Modified Gleason grading. An updated review. *Histol Histopathol* 2009;24:661-6.
- [12] Molinié V. Le score de Gleason en 2008. *Ann Pathol* 2008;28:350-3.
- [13] Molinié V, Herve JM, Lugagne PM, Lebret T, Botto H. Diagnostic utility of a p63/alpha-methyl coenzyme A racemase (p504s) cocktail in ambiguous lesions of the prostate upon needle biopsy. *BJU Int* 2006;97:1109-15.
- [14] Molinié V, Sibony M, Fromont G, De Fromont M, Aillet G, Balaton A, et al. Fiche compte rendu standardisé et prostatectomie radicale. *Ann Pathol* 2008, 28:467-73.
- [15] Uemura H, Hoshino K, Sasaki T, Miyoshi Y, Ishiguro H, Inayama Y, et al. Usefulness of the 2005 International Society of Urologic Pathology Gleason grading system in prostate biopsy and radical prostatectomy specimens. *BJU Int* 2009;103:1190-4.
- [16] Montironi R, Cheng L, Mazzucchelli R., Lopez-Beltran A. Pathological definition and difficulties in assessing positive margins in radical prostatectomy specimens. *BJU Int* 2009;103:286-8.
- [5] Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoo-geveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63:387-95.
- [6] Kurhanewicz J, Vigneron D, Carroll P, Coakley F. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer: present and future. *Curr Opin Urol* 2008;18:71-7.
- [7] Desouza NM, Riches SF, Vanas NJ, Morgan VA, Ashley SA, Fisher C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. *Clin Radiol* 2008;63:774-82.
- [8] Villers A, Lemaitre L, Haffner J, Puech P. Current status of MRI for the diagnosis, staging and prognosis of prostate cancer: implications for focal therapy and active surveillance. *Curr Opin Urol* 2009;19:274-82.
- [9] Puech P, Huglo D, Petyt G, Lemaitre L, Villers A. Imaging of organ-confined prostate cancer: functional ultrasound, MRI and PET/computed tomography. *Curr Opin Urol* 2009;19:168-76.
- [10] Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Jager GJ, Hulsbergen-Van de Kaa CA, et al. Prostate cancer: local staging at 3-T endorectal MR imaging - early experience. *Radiology* 2006;238:184-91.
- [11] Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, Jamar F, Jamart J, D'otthee BJ, et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol* 2007;25:3281-7.
- [12] Cornud F, Beuvon F, Thevenin F, Chauveinc L, Vieillefond A, Descazeaux A, et al. IRM quantitative dynamique et localisation tumorale d'une tumeur prostatique non palpable. *Prog Urol* 2009;19:401-13.
- [13] Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Ishill NM, Pucar D, et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology* 2006;239:784-92.
- [14] Singh AK, Kruecker J, Xu S, Glossop N, Guion P, Ullman K. Initial clinical experience with real-time transrectal ultrasonography-magnetic resonance imaging fusion-guided prostate biopsy. *BJU Int* 2008;101:841-5.
- [15] Desouza NM, Reinsberg SA, Scurr ED, Brewster JM, Payne GS. Magnetic resonance imaging in prostate cancer: the value of apparent diffusion coefficients for identifying malignant nodules. *Br J Radiol* 2007;80:90-5.
- [16] Descazeaux A, Peyromaure M, Vieillefond A, Bernard D, Zerbib M. L'utilisation de l'IRM endorectale avant prostatectomie totale modifie-t-elle la technique opératoire pour diminuer le taux de marges positives ? *Prog Urol* 2006;16:564-7.
- [17] Cornud F, Villers A, Mongiat-Artus P, Rébillard X, Soulié M. Les membres du sous-comité « Prostate » du CCAFU. IRM et cancer de la prostate *Prog Urol* 2008;18:621-33.
- [18] Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT. *J Nucl Med* 2006;47:287-97.

Imagerie du cancer de la prostate

- [1] Heijmink, SW, Van Moerkerk H, Kiemeny LA, Witjes JA, Frawscher F, Barentsz JO. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. *Eur Radiol* 2006;16:927-38.
- [2] Villers A, Mouton D, Rébillard X, Chautard D, Ruffion A, Staerman F, cornud F. Technique et schéma des biopsies en cas de première série de biopsie. *Prog Urol* 2004;14:144-53.
- [3] Pelzer A, Bektic J, Berger AP, Pallwein L, Halpern EJ, Horninger W, et al. Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10 ng/ml using a combined approach of contrast enhanced color Doppler targeted and systematic biopsy. *J Urol* 2005;173:1926-9.
- [4] Lindner, U, Lawrentschuk N, Trachtenberg J. Focal laser ablation for localized prostate cancer. *J Endourol* 2008;24:791-7.

Chimio-prévention

- [1] Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, Smith JM. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). *Fed Proc*. 1976;35:1332-8.
- [2] Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301:39-51.
- [3] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24.
- [4] Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.
- [5] Scardino PT. The prevention of prostate cancer - the dilemma continues. *N Engl J Med* 2003;349:297-299.

- [6] Walsh PC. Chemoprevention of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1237-8.

Diagnostic du cancer de la prostate

- [1] Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-61.
- [2] Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:386-99.
- [3] Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, Savage CJ, Peltola M, Pettersson K, et al. A Four-Kallikrein Panel Predicts Prostate Cancer in Men with Recent Screening: Data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Rotterdam. *Clin Cancer Res* 2010;16:3232-9.
- [4] Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, et al. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/ml. *Urology* 1999;54:517-22.
- [5] Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hruby S, et al. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology* 1999;54:846-52.
- [6] Ohi M, Ito K, Suzuki K, Yamamoto T, Yamanaka H. Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4ng/ml. *Eur Urol* 2004;45:92-6.
- [7] D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125-35.
- [8] D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA* 2005;294:440-7.
- [9] O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guilloneau B, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009;27:3591-7.
- [10] Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398-403.
- [11] Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-92.
- [12] Remzi M, Haese A, Van Poppel H, De la Taille A, Stenzl A, Hennenlotter J, et al. Follow-up of men with an elevated PCA3 score and a negative biopsy: does an elevated PCA3 score indeed predict the presence of prostate cancer? *BJU Int* 2010. [In press].
- [13] Ouzzane A, Coloby P, Mignard JP, Allègre JP, Soulié M, Rébillard X, et al. Recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatiques. *Prog Urol* 2010. [In press].
- [14] Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006;175:1605-12.
- [15] Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma. *J Urol* 2006;175:820-34.
- [16] Scattoni V, Roscigno M, Freschi M, Briganti A, Fantini GV, Bertini R, et al. Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies. *Urology* 2005;66:1043-7.
- [17] Gann PH, Fought A, Deaton R, Catalona WJ, Vonesh E. Risk factors for prostate cancer detection after a negative biopsy: A novel multivariable longitudinal approach. *J Clin Oncol* 2010;28:1714-20.
- [18] Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, Bouye S, Leroy X, Biserte J, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. *Eur Radiol* 2009;19:470-80.
- [19] Presti JC Jr. Repeat prostate biopsy-when, where, and how? *Urol Oncol* 2009;27:312-4.
- [20] De la Rosette JJ, Wink MH, Mamoulakis C, Wondergem N, Ten Kate FJ, Zwinderman K, et al. Optimizing prostate cancer detection: 8 versus 12-core biopsy protocol. *J Urol* 2009;182:1329-36.
- [21] Toi A, Neill MG, Lockwood GA, Sweet JM, Tammsalu LA, Fleschner NE. The continuing importance of transrectal ultrasound identification of prostatic lesions. *J Urol* 2007;177:516-20.
- [22] Hambrook T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SA, Huisman H, Yakar D, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol* 2010;183:520-7.
- [23] Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy X, Haber GP, Crouzet S, et al. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology* 2009;74:1094-9.
- [24] Andriole GL, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
- [25] Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
- [26] Peyromaure M, Beuzebec P, Salomon L, Richaud P, Coloby P, Malavaud B, et al. Le dépistage du cancer de la prostate en 2009 : analyse du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie. *Prog Urol* 2010;20:17-23.
- [27] Lilja H, Ulmert D, Bjork T, Becker C, Serio AM, Nilsson JA, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol* 2007;25:431-6.
- [28] Tang P, Sun L, Uhlman MA, Robertson CN, Polascik TJ, Albala DM, et al. Initial prostate specific antigen 1.5 ng/ml or greater in men 50 years old or younger predicts higher prostate cancer risk. *J Urol* 2010;183:946-50.
- [29] Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, et al. Lifetime risk of death of prostate cancer predicted by kallikreins in blood taken at age 60. *Eur Urol Suppl* 2010;9:308.

Facteurs pronostiques

- [1] Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28:555-65.
- [2] Nelson CP, Rubin MA, Strawderman M, Montie JE, Sanda MG. Preoperative parameters for predicting early prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2002;59:740-6.
- [3] Patel DA, Pesti JC, McNeal JE, Gill H, Brooks JD, King CR. Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:6157-62.
- [4] King CR, Freedland SJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Aronson WJ, Presti JC. Optimal timing, cutoff and method of calculation of preoperative prostate-specific antigen velocity to predict relapse after prostatectomy: a report from SEARCH. *Urology* 2007;69:732-7.
- [5] Palma D, Tyldsley S, Blood P, Liu M, Morris J, Pickles T. Prostate cohort outcomes initiative: Pretreatment PSA velocity as a predictor of disease outcome following radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1425-9.
- [6] D'Amico AV, Hui-Chen M, Renshaw AA, Sussman B, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying men diagnosed with clinically localized prostate cancer who are at high risk for death from prostate cancer. *J Urol* 2006;175:511-5.
- [7] Teloken C, Da Ros CT, Caraver F, Weber FA, Cavalheiro AP, Graziottin TM. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatec-

tomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *J Urol* 2005;174:2178-80.

- [8] Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, Ohkubo Y, Tatokoro M, Komai Y, et al. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:696-701.
- [9] Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, et al. Search data base study group: Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2004;171:2215-20.
- [10] Naya Y, Slaton JW, Troncoso P, Okihara K, Babaian RJ. Tumor length and location of cancer on biopsy predict for side specific extraprostatic cancer extension. *J Urol* 2004;171:1093-7.
- [11] Freedland SJ, Aronson WJ, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, et al. Search data base study group: Comparison of percentage of total prostate needle biopsy tissue with cancer to percentage of cores with cancer for predicting PSA recurrence after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Urology* 2003;61:742-7.
- [12] Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neill GF, et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 2003;97:1884-93.
- [13] Cornud F, Villers A, Mongiat-Artus P, Rébillard X, Soulié M, les membres du sous-comité « prostate » du CCAFU. Imagerie par résonance magnétique et cancer de la prostate. *Prog Urol* 2008;18:621-33.

Modalités thérapeutiques

La surveillance du cancer de la prostate

- [1] Staerman F, Peyromaure M, Irani J, Gaschignard N, Mottet N, Soulié M, et al. Place de la surveillance active dans le cancer de la prostate à faible risque de progression. *Prog Urol* 2010 [In press].

Prostatectomie totale

- [1] Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;55:1037-63.
- [2] Shikanov S, Woo J, Al-Ahmadie H, Katz MH, Zagaja GP, Shalhav, AL et al. Extrafascial versus interfascial nerve-sparing robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: comparison of functional outcomes and positive surgical margins characteristics. *Urology* 2009;74:611-6.
- [3] Marien T, Sankin A, Lepor H. Factors predicting preservation of erectile function in men undergoing open radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2009;181:1817-22.
- [4] Ayyathurai R, Manoharan M, Nieder AM, Kava B, Soloway MS. Factors affecting erectile function after radical retropubic prostatectomy: results from 1620 consecutive patients. *BJU Int* 2008;101:833-6.
- [5] Nelles JL, Freedland SJ, Presti JC Jr, Terris MK, Aronson WJ, Amling CL, et al. Impact on nerve sparing on surgical margins and biochemical recurrence: results from the SEARCH database. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12:172-6.
- [6] Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006;49:1019-26.
- [7] Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004;172:1840-4.
- [8] Briganti A, Blute ml, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes Jr, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:1251-65.
- [9] Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;68:121-5.
- [10] Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:29-37.
- [11] Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2007;69:147-51.
- [12] Wagner M, Sokoloff M, Daneshmand S. The role of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer-therapeutic ? *J Urol* 2008;179:408-13.
- [13] Selli C, Montironi R, Bono A, Pagano F, Zattoni F, Manganelli J, et al. Effects of complete androgen blockade for 12 and 24 weeks on the pathological stage and resection margin status of prostate cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:508-13.
- [14] Van der Kwast TH, Tetu B, Candas B, Gomez JL, Cusan L, Labrie F. Prolonged neoadjuvant combined androgen blockade leads to a further reduction of prostatic tumor volume: three versus six months of endocrine therapy. *Urology* 1999;53:523-9.
- [15] Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, Warner J, Saad F, Klotz H, et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *J Urol* 2001;166:500-6.
- [16] Gravina GL, Festuccia C, Galatioto GP, Muzi P, Angelucci A, Ronchi P, et al. Surgical and biologic outcomes after neoadjuvant bicalutamide treatment in prostate cancer. *Urology* 2007;70:728-33.
- [17] Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP, Jr et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002;167:112-6.
- [18] Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, Fradet Y, Nam R, Barkin J, et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* 2003;170:791-4.
- [19] Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;90:561-6.
- [20] Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2000;38:706-13.
- [21] Van Poppel H. Neoadjuvant hormone therapy and radical prostatectomy: the jury is still out. *Eur Urol* 2001;39:10-14.
- [22] Prezioso D, Lotti T, Polito M, Montironi R. Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3.75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy: a randomized study. *Urol Int* 2004;72:189-95.
- [23] Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2329-35.
- [24] Bolla M, Van Poppel H, Collette L, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22 911). *Lancet* 2005;366:572-8.
- [25] Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;27:2924-30.
- [26] Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22 911. *J Clin Oncol* 2007;25:4178-86.

- [27] Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-62.
- [28] McLeod DG, See WA, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, et al. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median followup. *J Urol* 2006;176:75-80.
- [29] Fourcade RO, Richaud P, Coloby P, Malavaud B. Groupe des investigateurs français du programme EPC: impact du bicalutamide à la dose de 150 mg dans le traitement du cancer de la prostate : 3^e analyse de l'Étude EPC (early prostate cancer). *Prog Urol* 2007;17:891-910.
- [30] Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-8.
- [31] Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472-9.
- [32] Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:100-5.
- [33] Guazzoni G, Cestari A, Naspro R, Riva M, Centemero A, Zanoni M, et al. Intra- and peri-operative outcomes comparing radical retropubic and laparoscopic radical prostatectomy: results from a prospective, randomised, single-surgeon study. *Eur Urol* 2006;50:98-104.
- [34] Thomas C, Jones J, Jäger W, Hampel C, Thüroff JW, Gillitzer R. Incidence, clinical symptoms and management of rectourethral fistulas after radical prostatectomy. *J Urol* 2010;183:608-12.
- [35] Anastasiadis AG, Salomon L, Katz R, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC. Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcome. *Urology* 2003;62:292-7.
- [36] Touijer K, Eastham JA, Secin FP, Romero Otero J, Serio A, Stasi J, et al. Comprehensive prospective analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urol* 2008;179:1811-7.
- [37] Krambeck AE, Dimarco DS, Rangel LJ, Bergstrajh EJ, Myers RP, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU Int* 2009;103:448-53.
- [38] Joseph JV, Vicente I, Madeb R, Erturk E, Patel HR. Robot-assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: are there any differences? *BJU Int* 2005;96:39-42.
- [39] Devonec M, Saussine C, Fourmarier M, Azzouzi AR, Ballereau C, Desgrandchamps F, et al. Prise en charge de l'incontinence urinaire après prostatectomie totale (CTMH AFU 2006). Prévention de l'incontinence et recommandations du CTMH. *Prog Urol* 2008;18:89-94.
- [40] Tewari A, Srivasatara A, Menon M, members of the VIP team. A prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int* 2003;92:205-10.
- [41] Marien TP, Lepor H. Does a nerve-sparing technique or potency affect continence after open radical retropubic prostatectomy? *BJU Int* 2008;102:1581-4.
- [42] Droupy S. Prise en charge de la dysfonction érectile après prostatectomie totale. *Prog Urol* 2009;19:893-6.
- [43] Borboroglu PG, Sands JP, Roberts JL, Amling CL. Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Urology* 2000;56:96-100.
- [44] Kostakopoulos A, Argiropoulos V, Protogerou V, Teklerlekis P, Melekos M. Vesicourethral anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy: the experience of a single institution. *Urol Int* 2004;72:17-20.
- [45] Gallo L, Perdona S, Autorino R, Menna L, Claudio L, Marra L, et al. Vesicourethral anastomosis during radical retropubic prostatectomy: does the number of sutures matter? *Urology* 2007;69:547-51.
- [46] Teber D, Erdogan T, Cresswell J, Gozen AS, Frede T, Rassweiler JJ. Analysis of three different vesicourethral anastomotic techniques in laparoscopic radical prostatectomy. *World J Urol* 2008;26:617-22.

Radiothérapie

- [1] Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:267-72.
- [2] Chung HT, Xia P, Chan LW, Park-Somers E, Roach M III. Does image-guided radiotherapy improve toxicity profile in whole pelvic-treated high-risk prostate cancer? Comparison between IG-IMRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:53-60.
- [3] Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, Van Putten WL, Slot A, Dielwart M, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-6.
- [4] Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-105.
- [5] Zietman AL, Desilvio ML, Slater JD, Jr, Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233-9.
- [6] Roach M 3rd, Desilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904-11.
- [7] Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25:5366-73.
- [8] Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, Park J, Althausen A, Heney NM, et al. Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:731-6.
- [9] Cozzarini C, Montorsi F, Fiorino C, Alongi F, Bolognesi A, Da Pozzo L, et al. Need for high radiation dose (> or =70 Gy) in early postoperative irradiation after radical prostatectomy: a single-institution analysis of 334 high-risk, node-negative patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:966-7.
- [10] Bernard JR Jr, Buskirk SJ, Heckman MG, Diehl NN, Ko SJ, Macdonald OK, et al. Salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy for prostate cancer: dose-response analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:735-40.
- [11] Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, Bosset M, Miralbell R, Maingon P, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007;84:121-7.
- [12] Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Höcht S, Miller K, Siegmann A, et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome - results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1009-16.
- [13] Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004;291:1325-32.
- [14] Hu JC, Elkin EP, Krupski TL, Gore J, Litwin MS. The effect of postprostatectomy external beam radiotherapy on quality of life: results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *Cancer* 2006;107:281-8.
- [15] Moynour CM, Hayden KA, Unger JM, Thompson IM Jr, Redman MW, Canby-Hagino ED, et al. Health-related quality of life results in pathologic stage C prostate cancer from a Southwest Oncology Group trial comparing radical prostatectomy alone

- with radical prostatectomy plus radiation therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:112-20.
- [16] Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M III, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798-804.
- [17] Janjan N, Lutz ST, Bedwinek JM, Hartsell WF, NG A, Pieters RS Jr et al. Therapeutic guidelines for the treatment of bone metastasis: a report from the American College of Radiology Appropriateness Criteria Expert Panel on Radiation Oncology. *J Palliat Med* 2009;12:417-26.
- [18] Roach M III, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26:585-91.
- [19] Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:841-50.
- [20] Crook J, Ludgate C, Malone S, Lim J, Perry G, Eapen L, et al. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:15-23.
- [21] D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, Dellacroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:821-7.
- [22] D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289-95.
- [23] Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-52.
- [24] Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006019.
- [25] Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma - long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-90.
- [26] Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003;21:3972-8.
- [27] Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 2497-504.
- [28] Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-6.
- [29] Bolla M, De Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516-27.
- [30] Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8.
- [31] Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinier V, Richaud P. Radiotherapy combined with androgen deprivation vs androgen deprivation alone in clinically locally advanced prostate cancer (PCA) T3-T4, N0, M0 in a multicenter randomised phase III study. *J Urol* 2010;183:e226.
- [32] Warde PR, Mason MD, Sydes MR, Gospodarowicz MK, Swanson GP, Kirkbride P et al. Intergroup randomized phase III of androgen deprivation therapy (ADT) plus radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, INT: T94-0110; NCT00002633). *J Clin Oncol* 2010;28:343s [Abstract CRA4504].
- [33] Abdel-Wahab M, Reis IM, Wu J, Duncan R. Second primary cancer risk of radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer: an analysis of SEER data. *Urology* 2009;74:866-71.
- [34] Bhojani N, Capitanio U, Suardi N, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, et al. The rate of secondary malignancies after radical prostatectomy versus external beam radiation therapy for localized prostate cancer: a population-based study on 17,845 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:342-8

Curiethérapie interstitielle

- [1] Guzzo TJ, Levin BM, Lee R, Guo M, Chen Z, Whittington R, et al. Relationship of biochemical outcome to percentage of positive biopsies in men with clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Urology* 2008;71:723-7.
- [2] Nurani R, Wallner K, Merrick G, Virgin J, Orio P, True LD. Optimized prostate brachytherapy minimizes the prognostic impact of percent of biopsy cores involved with adenocarcinoma. *J Urol* 2007;178:1968-73.
- [3] Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:327-33.
- [4] Hinnen KA, Battermann JJ, Van Roermond JG, Moerland MA, Jürgenliemk-Schulz IM, Frank SJ, et al. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1433-8.
- [5] Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural history of clinically staged low- and intermediate-risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:349-54.
- [6] Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125) I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:31-40.
- [7] Munro NP, Al-Qaisieh B, Bownes P, Smith J, Carey B, Bottomley D, et al. Outcomes from Gleason 7, intermediate risk, localized prostate cancer treated with Iodine-125 monotherapy over 10years. *Radiother Oncol* 2010;96:34-7.
- [8] Stone NN, Potters L, Davis BJ, Ciezki JP, Zelefsky MJ, Roach M, et al. Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on biochemical failure and survival outcomes in patients with Gleason score 7-10 prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:341-6.
- [9] Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Fishedick K, Schaar S, Borchers H, et al. Prostate-specific antigen kinetics following external-beam radiotherapy and temporary (Ir-192) or permanent (I-125) brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2010;96:27-9.
- [10] Dosoretz AM, Chen MH, Salenius SA, Ross RH, Dosoretz DE, Katin M, et al. Mortality in men with localized prostate cancer treated with brachytherapy with or without neoadjuvant hormone therapy. *Cancer* 2010;116:837-42.

HIFU (Ultra-sons Focalisés à Haute Intensité)

- [1] Rébillard X, Soulié M, Chartier-Kastler E, Davin JL, Mignard JP, Moreau JL, et al. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU Int* 2008;101:1205-13.
- [2] Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Souchon R, Pangaud C, Abdelrahim AF, et al. Treatment of prostate cancer with

- transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *Eur Urol* 1996;29:174-83.
- [3] Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, Susani M, Marberger M. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res* 1995;55:3346-51.
- [4] Rove KO, Sullivan KF, Crawford ED. High-intensity focused ultrasound: ready for primetime. *Urol Clin North Am* 2010;37:27-35.
- [5] Crouzet S, Rébillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, et al. Multicentric oncologic outcomes of high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol* 2010;58:559-66.
- [6] Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;51:381-7.
- [7] Blana A, Murat FJ, Walter B, Thurhoff S, Wieland WF, Chaussy C, et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:1194-201.
- [8] Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radio-recurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:640-7.

Cryothérapie

- [1] Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD005010. DOI: 10.1002/14651858.CD005010.pub2.
- [2] Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer - A Review. *Eur Urol* 2006;50:927-33.
- [3] William CH, Courtney LL, James A. Locally ablative therapies for primary radiation failures: a review and critical assessment of the efficacy *Current Urology Reports* 2007;8:217-23.
- [4] NGuyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for post-radiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature *Cancer* 2007;110:1417-28.

Suppression androgénique

- [1] Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566-77.
- [2] Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58:5-9.
- [3] Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:1531-8.
- [4] Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990;18:26-7.
- [5] Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60:64-71.
- [6] Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, et al. *Eur. Urol.* Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1997;32:391-5.
- [7] Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TLJ, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000;164:1579-82.
- [8] Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2927-41.
- [9] McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicaluta-

- mid 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97:247-54.
- [10] See WA, Tyrrell CJ. CASODEX Early Prostate Cancer Trialists' Group. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:57-16.
- [11] Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, Hirao Y. Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009;115:3437-45.
- [12] Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009;55:1269-77.
- [13] Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003506.
- [14] Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, De Reijke T, Hauri D, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: EORTC Trial 30 891. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:1868-76.
- [15] Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavoie BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001;19:4280-90.
- [16] Irani J, Salomon L, Oba R, Bouchard P, Mottet N. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotrophin releasing hormone analogues for prostate cancer: a double blind randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:147-54.
- [17] Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175:136-9.
- [18] Levine G, D'Amico A, Berger P, Clark P, Eckel R, Keating N, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk. *Circulation* 2010;121:1-8.

Chimiothérapie

- [1] Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in patients with hormone refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study (9182). *J Clin Oncol* 1999;17:2506-13.
- [2] Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moor MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone and low dose prednisone in patients with hormonally resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1556-64.
- [3] Tannock IF, De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
- [4] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
- [5] Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, Berry WR, Kelly WK, Eymard JC, et al. Meta-analysis of Estramustine in Prostate Cancer (MECaP) Trialists' Collaborative Group. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007;8:994-1000.
- [6] Beer TM, Gaetzotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;81:1425-7.
- [7] Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic

hormone-refractory, docetaxel-sensitive, prostate cancer: A retrospective multicenter study (TRIADE) BJU International 2010;106:974-8.

- [8] De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JH, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
- [9] Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
- [10] Fizazi K, Carducci A, Smith MR, Damiao R, Brown JE et al. A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4507.

Recommandations thérapeutiques

Tumeurs de risque faible

- [1] Andren O, Garmo H, Mucci L, Andersson SO, Johansson JE, Fall K. Incidence and mortality of incidental prostate cancer: a Swedish registred-based study. *Br J Cancer* 2009;100:170-3.
- [2] Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988;140:1340-4.
- [3] Lowe BA, Listrom MB. Management of stage A prostate cancer with a high probability of progression. *J Urol* 1988;140:1345-7.
- [4] Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study n°4: A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:781-9.
- [5] Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998;159:1431-6.
- [6] Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;28:126-31.
- [7] Carter HB, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, Landis P, Walsh PC, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007;178:2359-65.
- [8] Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008;112:2664-70.
- [9] Hardie C, Parker C, Norman A, Eeles R, Horwich A, Huddart R, et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int* 2005;95:956-60.
- [10] Patel MI, Deconcini DT, Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler T, Scardino PT. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004;171:1520-4.
- [11] Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009;55:1321-32.
- [12] Ploussard G, Salomon L, Xylinas E, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, et al. Pathological findings and prostate specific antigen outcomes after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance - does the risk of misclassification vary according to biopsy criteria? *J Urol* 2010;183:539-44.
- [13] Conti SL, Dall'Era M, Fradet V, Cowan JE, Simko J, Carroll PR. Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *J Urol* 2009;181:1628-34.
- [14] Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-8.

- [15] Gontero P, Kirby RS. Nerve sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8:133-9.
- [16] Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28:535-43.
- [17] Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Yossepowitch O, Vickers AJ et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27:4300-5.
- [18] Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural history of clinically staged low and intermediate risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010;76:349-54.
- [19] Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, Van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-6.
- [20] Blana A, Murat F, Walter B, Thuroff S, Wieland W, Chaussy C, et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:1194-203.
- [21] Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, et al. Multicentric oncologic outcomes of high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol* 2010;58:559-66.

Tumeurs de risque intermédiaire

- [1] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.
- [2] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostatespecific antigen era. *J Urol* 2001;166:2185-8.
- [3] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Silver B, Henry L, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1164-672.
- [4] D'Amico AV, Schultz D, Silver B, Henry L, Hurwitz M, Kaplan I, et al. The clinical utility of the percent of positive prostate biopsies in predicting biochemical outcome following external-beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:679-84.
- [5] Kattan MW, Scardino PT. Prediction of progression: nomograms of clinical utility. *Clin Prostate Cancer* 2002;1:90-6.
- [6] D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;21:2163-72.
- [7] Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JL, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69:1095-101.
- [8] Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, et al. Search data base study group: Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2004;171:2215-20.
- [9] Molin V. Le score de Gleason en 2008. *Ann Pathol* 2008;28:350-3.
- [10] Ravery V, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toutblanc M, Boccon-Gibod L. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol* 2000;164:393-6.
- [11] Freedland SJ, Aronson WJ, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, et al. Comparison of percentage of total prostate

- needle biopsy tissue with cancer to percentage of cores with cancer for predicting PSA recurrence after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Urology* 2003;61:742-7.
- [12] Naya Y, Slaton JW, Troncso P, Okihara K, Babaian RJ. Tumor length and location of cancer on biopsy predict for side specific extraprostatic cancer extension. *J Urol* 2004;171:1093-7.
- [13] D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125-35.
- [14] Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:29-37.
- [15] Peneau M, Villers A., Molinie V, Theis D, Soulié M. Indications de la lymphadénectomie ilio-obturatrice dans le cancer de la prostate cliniquement localisé. *Prog Urol* 2004;14:287-94.
- [16] Bill Axelson A, Holmberg L, Rutuu M, Haqqman M, Andersson SO, Bratell S. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977-84.
- [17] Graversen PH., Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. RADICAL prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 1990;36:493-8.
- [18] Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002;347:790-6.
- [19] Wong YN, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz JS, Wan F, et al. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:355-62.
- [20] Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group 4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:144-54.
- [21] Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28:535-43.
- [22] Bastide C, Soulié M, Davin JL, Rossi D. Marges chirurgicales après prostatectomie totale : aspects techniques et pronostiques. *Prog Urol* 2007;17:182-8.
- [23] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Tomaszewski JE, Wein A. Prostate specific antigen outcome based on the extent of extracapsular extension and margin status in patients with seminal vesicle negative prostate carcinoma of Gleason score < or = 7. *Cancer* 2000;88:2110-5.
- [24] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002;95:281-6.
- [25] Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:517-23.
- [26] Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, Van Putten WL, Slot A, DIELWART MF et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-6.
- [27] Pollack A, Zagars G, Starkschall G. Antolak J, Lee J, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson Phase III randomized trial. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-105.
- [28] Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23:1192-9.
- [29] Zietman AL, Desilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233-9.
- [30] Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:67-74.
- [31] Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Levendag PC, Lebesque JV. Subgroup analysis of patients with localized prostate cancer treated within the Dutch-randomized dose escalation trial. *Radiother Oncol.* 2010;96:13-18.
- [32] Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: Long-term results from proton radiation oncology group/American college of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28:1106-12.
- [33] Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, Zhang Z, Hunt M, Cahlon O, et al. A. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1028-33.
- [34] D'Amico A, Manola J, Loffredo M, Renshaw A, Dellacroce A, Kantoff P. 6-month suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2004;292:821-7.
- [35] D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289-95.
- [36] Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007;83:3-10.
- [37] Nag S, Beyer D, Friedland JR, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:789-99.
- [38] Ragde H, Korb L, Elgamal A, Grado G, NADIR B. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer* 2000;89:135-41.
- [39] Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural history of clinically staged low- and intermediate-risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:349-54.
- [40] Ho AY, Burri RJ, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Radiation dose predicts for biochemical control in intermediate-risk prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:16-22.
- [41] Dattoli M, Wallner K, True L, Cash J, Sorace R. Long-term outcomes after treatment with brachytherapy and supplemental conformal radiation for prostate cancer patients having intermediate and high-risk features. *Cancer* 2007;110:551-5.
- [42] Stock RG, Yamalachi S, Hall SJ, Stone NN. Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation. *J Urol.* 2010;183:546-50.
- [43] Rebillard X, Soulié M, Davin JL et le CCAFU. Traitement par HIFU du cancer de la prostate: revue de la littérature et indications de traitement. *Prog Urol* 2003;13:1428-57.
- [44] Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:1194-201.
- [45] Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD005010.

Tumeurs de risque élevé

- [1] Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma - long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-90.
- [2] Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen sup-

- pression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2003;360:103-8.
- [3] Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8.
 - [4] Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinier V, Richaud P. Radiotherapy combined with androgen deprivation vs androgen deprivation alone in clinically locally advanced prostate cancer (PCA) T3-T4, N0, M0 in a multicenter randomised phase III study. *J Urol* 2010;183:e226.
 - [5] Warde PR, Mason MD, Sydes MR, Gospodarowicz MK, Swanson GP, Kirkbride P, et al. Intergroup randomized phase III of androgen deprivation therapy (ADT) plus radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, INT: T94-0110; NCT00002633). *J Clin Oncol* 2010;28:343s.
 - [6] Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497-504.
 - [7] Bolla M, De Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer *N Engl J Med* 2009;360:2516-27.
 - [8] Soulié M, Thoulouzan M, Peneau M, M, Richaud P, Ravery V et les membres du sous-comité prostate du CC-AFU. Chirurgie du cancer de la prostate localement avancé. *Prog Urol* 2008;18:1031-7.
 - [9] Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007;69:1170-5.
 - [10] Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, Bono A, Kliment J, Montironi R, et al. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006;42:1062-7.
 - [11] Van den Ouden D, Hop W, Schröder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998;160:1392-7.
 - [12] Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95:7516.
 - [13] Carver BS, Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA. Longterm outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2006;176:564-8.
 - [14] Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC Radical prostatectomy for cT3a disease. *Cancer* 2007;109:1273-8.
 - [15] Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, De Reijke T, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30 891). *Eur Urol* 2008;53:941-9.

Suivi après traitement

- [1] Lattouf JB, Saad F. Digital rectal exam following prostatectomy: is it still necessary with the use of PSA ? *Eur Urol* 2003;43:333-6.
- [2] Soulié M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Grosclaude P, et al. Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Recommandations 2007 en onco-urologie. *Cancer de la prostate. Prog Urol* 2007;17:1157-230.
- [3] Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51:1175-84.
- [4] Roach M 3rd, Hanks G, Thames H JR, Schellhammer P, Shipley WU, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965-74.
- [5] Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10 year biochemical (PSA) control of prostate cancer with 125I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:31-40.
- [6] Caloglu M, Ciezki J. Prostate specific antigen bounce after prostate brachytherapy: review of a confusing phenomenon. *Urology* 2009;74:1183-90.
- [7] Thompson A, Keys M, Pickles A et al. Evaluation of the Phoenix definition of biochemical failure after (125) I prostate brachytherapy: can PSA kinetics distinguish PSA failure for PSA bounces ? *Int J Rad Oncol Biophys* 2010 [In press].
- [8] Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int* 2009;104:1058-62.
- [9] Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol* 2004;171:2285-90.
- [10] Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2042-9.
- [11] Mohile SG, Mustian K, Bylow K, Hall W, Dale W. Management of complications of androgen deprivation therapy in the older man. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70:235-55.
- [12] Levine G, D'Amico A, Berger P, Clark P, Eckel R, Keating N, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk. *Circulation* 2010;121:1-8.
- [13] Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
- [14] Oh W, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standard and future prospects. *J Urol* 1998;160:1220-9.
- [15] Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51:1175-84.
- [16] Roach M 3rd, Hanks G, Thames H JR, Schellhammer P, Shipley WU, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965-74.
- [17] Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int* 2009;104:1058-62.
- [18] Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol* 2004;17:2285-90.
- [19] Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
- [20] Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens J, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43:649-59.
- [21] Dotan ZA, Bianco FJ JR, Rabbani F, Eastham JA, Fearn P, Scher HI, et al. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:1962-8.
- [22] Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61:607-11.
- [23] Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, et al. Suspected local recurrence after radical pros-

- tatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004;231:379-85.
- [10] Martorana G, Schiavina R, Corti B, Farsad M, Salizzoni E, Brunocilia E, et al. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *J Urol* 2006;176:954-60.
- [11] Rouvière O, Valette O, Grivolat S, Colin-Pangaud C, Bouvier R, Chapelon JY, et al. Recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: value of contrast-enhanced dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor correlation with biopsy findings. *Urology* 2004;63:922-7.
- [12] Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE, MacDonald OK, Wehle MJ, Kozelsky TF, et al. Salvage radiotherapy for isolated prostate specific antigen increase after radical prostatectomy: evaluation of prognostic factors and creation of a prognostic scoring system *J Urol* 2006;176:985-90.
- [13] Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy *J Clin Oncol* 2007;25:2035-41.
- [14] Paparel P, Soulié M, Mongiat-Artus P, Cornud F, Borgogno C et les membres du sous-comité prostate du CC-AFU. Prostatectomie de rattrapage après radiothérapie externe pour cancer de la prostate: indications, morbidité et résultats. *Revue du sous-comité prostate du CC-AFU. Prog Urol* 2010;20:317-26.
- [15] Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:915-28.
- [16] Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, Brandt J, Bartolucci AA, Nadir BS, et al. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. *Cancer* 1998;83:989-1001.
- [17] Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, Hanks GE, Zietman AL, Perez CA, et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999;281:1598-604.
- [18] Lee WR, Hanks GE, Hanlon A. Increasing prostate-specific antigen profile following definitive radiation therapy for localized prostate cancer: clinical observations. *J Clin Oncol* 1997;15:230-8.
- [19] Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999;17:1155.
- [20] Ward JF, Sebo TJ, Blute ML, Zincke H. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol* 2005;173:1156-60.
- [21] Bianco FJ Jr, Scardino PT, Stephenson AJ, Diblasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:448-53.
- [22] Heidenreich A, Richter S, Thüer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010;57:437-43.
- [23] Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ JR, Diblasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004;172:2239-43.
- [24] Rogers E, Ohori M, Kassabian VS, Wheeler TM, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;153:104-10.
- [25] Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, Grignon D, Cher ml, Sakr W, et al. Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. *Urology* 1998;51:789-95.
- [26] Darras J, Joniau S, Van Poppel H. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: Indications and results. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:964-9.
- [27] Stephenson AJ, Eastham JA. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005;10:8198-203.
- [28] Pinover WP, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer* 2003;97:1127-33.
- [29] Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Timing of salvage hormonal therapy in prostate cancer patients with unfavorable prognosis treated with radiotherapy: a secondary analysis of radiation therapy oncology group 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 [In press].
- [30] Boukaram C, Hannoun-Levi JM. Management of prostate cancer recurrence after definitive radiation therapy. *Cancer Treat Rev* 2010;36:91-100.
- [31] Breeuwsma AJ, Pruijm J, Van den Bergh AC, Leliveld AM, Nijman RJ, Dierckx RA, et al. Detection of local, regional, and distant recurrence in patients with psa relapse after external-beam radiotherapy using (11) C-choline positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:160-4.
- [32] Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouvière O, et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:640-7.
- [33] AUS G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer: a review. *Eur Urol* 2006;50:927-34.
- [34] Pasticier G, Chapet O, Badet L, Ardiet JM, Poissonnier L, Murat FJ, et al. Salvage radiotherapy after high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: early clinical results. *Urology* 2008;72:1305-9.
- [35] Rivière J, Bernhard JC, Robert G, Wallerand H, Deti E, Maurice-Tison S, et al. Salvage Radiotherapy after high-intensity focussed ultrasound for recurrent localised prostate cancer. *Eur Urol* 2010;58:567-73.
- [36] Sher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signalling. *J Clin Oncol* 2005;23:8253-61.
- [37] Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res.* 2008;68:4447-54.
- [38] Reid AH, Attard G, Danila DC, Oommen NB, Olmos D, Fong PC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2010;28:1489-95.
- [39] Danila DC, Morris MJ, De Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1496-501.
- [40] Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, et al. Development of a Second-Generation Antiandrogen for Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Science* 2009;324:787-90.
- [41] Scher HI, Beer TM, Higano CS, Anand A, Taplin ME, Efstathiou E, et al. the Prostate Cancer Foundation/department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010;375:1437-46.
- [42] Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.