

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2009

THESE N° 3122/1

**INTERET CINETIQUE DU MARQUEUR PSA
AU COURS DU TRAITEMENT PAR HORMONOTHERAPIE
NEO-ADJUVANTE A LA RADIOTHERAPIE DANS LE CANCER
DE LA PROSTATE LOCALEMENT AVANCE**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 4 septembre 2009

PAR

Thi Nhu Thuy TRINH

Née le 18 novembre 1979 à Phu Khanh - VietNam



EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur CLAVERE Pierre
Monsieur le Professeur BUCHON Daniel
Monsieur le Professeur DUMAS Jean-Philippe
Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole
Monsieur le Docteur JAMBUT Philippe
Madame le Docteur PELAUDEIX Martine

Président
Juge
Directeur de thèse
Juge
Membre invité
Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ADRESSEURS : Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	RHUMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE, TRANSFUSION
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTE
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE

COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (C.S)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	PEDIATRIE
DENIS François	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DUDOGON Pierre	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE, TRANSFUSION
GASTINE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE

LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE, CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (C.S)	PEDIATRIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIO-VIROLOGIE
PREUX Marie-Pierre	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE- DE PREVENTION
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE- CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrick (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE-HISTOLOGIE
<u>MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS</u>	
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse	PHYSIOLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE-HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE- MYCOLOGIE
CHABLE H�el�ene	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE- CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MOUNIER Marcel	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
<u>PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE</u>	
CAIRE François	PHYSIOLOGIE
<u>P.R.A.G.</u>	
GAUTHIER Sylvie	ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES À MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIES À MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A notre Président de thèse, Monsieur le Professeur CLAVERE Pierre,

Je vous remercie,

Pour la transmission de votre savoir et de votre enseignement,

Pour le sujet de la thèse, votre aide, vos conseils, vos corrections pour ce travail,

Pour m'avoir fait découvrir la cancérologie, m'avoir aidé à effectuer des formations afin d'acquérir des connaissances dans ce domaine riche et passionnant, m'avoir soutenu dans les formalités administratives du DESC de cancérologie, et surtout pour m'avoir fait confiance.

A notre Directeur de thèse, Monsieur le Professeur DUMAS Jean-Philippe,

Je vous remercie,

Pour la transmission de vos connaissances et votre enseignement,

Pour votre encouragement, votre optimisme, votre disponibilité, vos conseils et vos corrections pour ce travail,

Pour votre générosité et votre gentillesse.

A Madame le Professeur TUBIANA-MATHIEU Nicole,

Je vous remercie,

Pour la transmission de vos connaissances et votre enseignement,

Pour avoir accepté de juger ce travail,

Pour m'avoir accordé l'inscription au DESC de cancérologie, m'avoir permis d'effectuer le stage dans votre service, et pour tout ce que j'ai appris lors de mon stage.

A Monsieur le Professeur BUCHON Daniel,

Je vous remercie,

Pour la transmission de vos connaissances et de votre enseignement,

Pour accepter de juger ce travail,

Pour votre disponibilité, votre investissement et votre soutien auprès des internes de médecine générale.

**A mes Maîtres de stage, Madame le Docteur PELAUDEIX Martine,
Monsieur le Docteur JAMBUT Philippe et Monsieur le Docteur GRIMAUD
Philippe,**

Je vous remercie,

Pour m'avoir accueilli dans vos cabinets, m'avoir fait découvrir la médecine générale sur le terrain (ville, semi-rurale et campagne), m'avoir fait partager votre savoir, votre expérience, votre patience, votre engagement pour la médecine générale.

A LEOBON Sophie et TCHALLA Achille,

Je vous remercie,

Pour votre gentillesse et votre aide précieuse pour les statistiques.

A DELMAS Juliette,

Je te remercie,

Pour tes conseils et tes corrections pour ce travail,

Pour ton amitié, ton soutien, ton encouragement.

A mes Parents,

Je vous remercie,

Pour votre amour,

Pour l'avenir meilleur que vous nous offrez en faisant le sacrifice de quitter notre pays.

A Eric,

Je te remercie,

Pour ton aide en informatique,

Et surtout pour tous les instants de joie, de tendresse, de bonheur et d'amour que tu me donnes chaque jour.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	14
II. QU'EST LE CANCER DE LA PROSTATE ?.....	15
A. Epidémiologie.....	15
α) Incidence.....	18
β) Mortalité.....	19
γ) Survie.....	20
B. Facteurs de risque.....	20
α) Age.....	20
β) Hérité.....	21
γ) Facteurs environnementaux et ethniques.....	21
C. Anatomie.....	22
D. Physiopathologie.....	24
E. Anatomopathologie.....	25
F. Histoire naturelle.....	28
α) Origine.....	28
β) Extension locale.....	30
γ) Extension régionale.....	30
δ) Extension à distance.....	31
G. Diagnostic et bilan d'extension selon les recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU) 2007.....	31
H. Facteurs pronostiques.....	35
α) Critères cliniques.....	35
β) Critères biologiques.....	38

γ) Critères anatomopathologiques.....	39
δ) Classification des cancers de la prostate selon le risque de progression d'après D'Amico.....	39
ε) Facteurs per- ou post-thérapeutiques.....	40
III. QU'EST L'ANTIGÈNE SPÉCIFIQUE DE PROSTATE (PSA) ?.....	41
A. Biochimie.....	41
B. Causes d'augmentation et de diminution du PSA.....	44
C. Interprétation du PSA.....	45
α) Incidence du cancer de la prostate en fonction du taux sérique du PSA.....	45
β) Taux de PSA en fonction de l'âge.....	46
γ) Densité du PSA.....	47
δ) Vitesse du PSA.....	48
ε) Rapport PSA libre / PSA total.....	48
ζ) dosage ultrasensible du PSA.....	49
D. Modalités du dépistage.....	49
IV. LES TRAITEMENTS DU CANCER DE LA PROSTATE.....	52
A. Méthodes thérapeutiques.....	52
α) Traitement différé : « watchful waiting » et surveillance active...52	
β) Chirurgie.....	54
γ) Radiothérapie externe.....	57
δ) Curiethérapie.....	64
ε) Ultrasons de haute fréquence.....	68
ζ) Autres traitements physiques.....	71
η) Hormonothérapie.....	72
θ) Chimiothérapie.....	79

B. Indications thérapeutiques selon les recommandations de l'AFU 2007.....	81
α) Bons pronostics.....	81
β) Pronostics intermédiaires.....	82
γ) Mauvais pronostics.....	82
C. Recommandations pratiques de suivi du cancer de la prostate selon l'AFU 2007.....	87
V. PROBLEMATIQUE DE L'HORMONO-RADIOTHERAPIE.....	89
VI. INTERET CINETIQUE DU MARQUEUR PSA AU COURS DU TRAITEMENT PAR HORMONOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE A LA RADIOTHERAPIE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE LOCALEMENT AVANCE : ETUDE RETROSPECTIVE.....	103
A. Matériels et méthodes.....	103
B. Résultats.....	105
C. Discussion.....	123
D. Conclusion.....	125
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	127
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	152

I. INTRODUCTION

En France, le cancer de la prostate est devenu un réel problème de santé publique. Il est le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme. Sa prise en charge pluridisciplinaire repose sur l'analyse des facteurs pronostiques déterminants propres à la tumeur (stade TNM, score de Gleason et concentration sérique initiale du PSA total), mais aussi sur l'espérance de vie du malade.

Les hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique ont un risque de rechute élevé lorsqu'ils sont traités exclusivement par chirurgie ou radiothérapie externe, dès qu'il y a un ou des facteurs pronostiques péjoratifs.

Des études expérimentales ont permis de mettre en évidence une potentialisation des effets de la radiothérapie après hormonothérapie. S'agit-il d'une radiosensibilisation par l'hormonothérapie, d'une meilleure efficacité de la radiothérapie sur un volume cible réduit après hormonothérapie ou d'une accentuation des phénomènes apoptotiques ?

A partir de ces données, les résultats d'essais thérapeutiques européens et américains publiés au cours de ces quinze dernières années, notamment ceux de *Radiation therapy oncology group* (RTOG) et d'*European organization for research and treatment of cancer* (EORT) montrent que l'association hormonothérapie et radiothérapie est devenue la référence pour la prise en charge des cancers de la prostate localement avancés de stade T2c-4 N0-1 M0 selon la classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) de 2002.

Nous nous proposons grâce à une étude rétrospective concernant les patients du CHRU de Limoges d'évaluer l'intérêt de cette association à travers la réponse biochimique PSA.

II. QU'EST LE CANCER DE LA PROSTATE ?

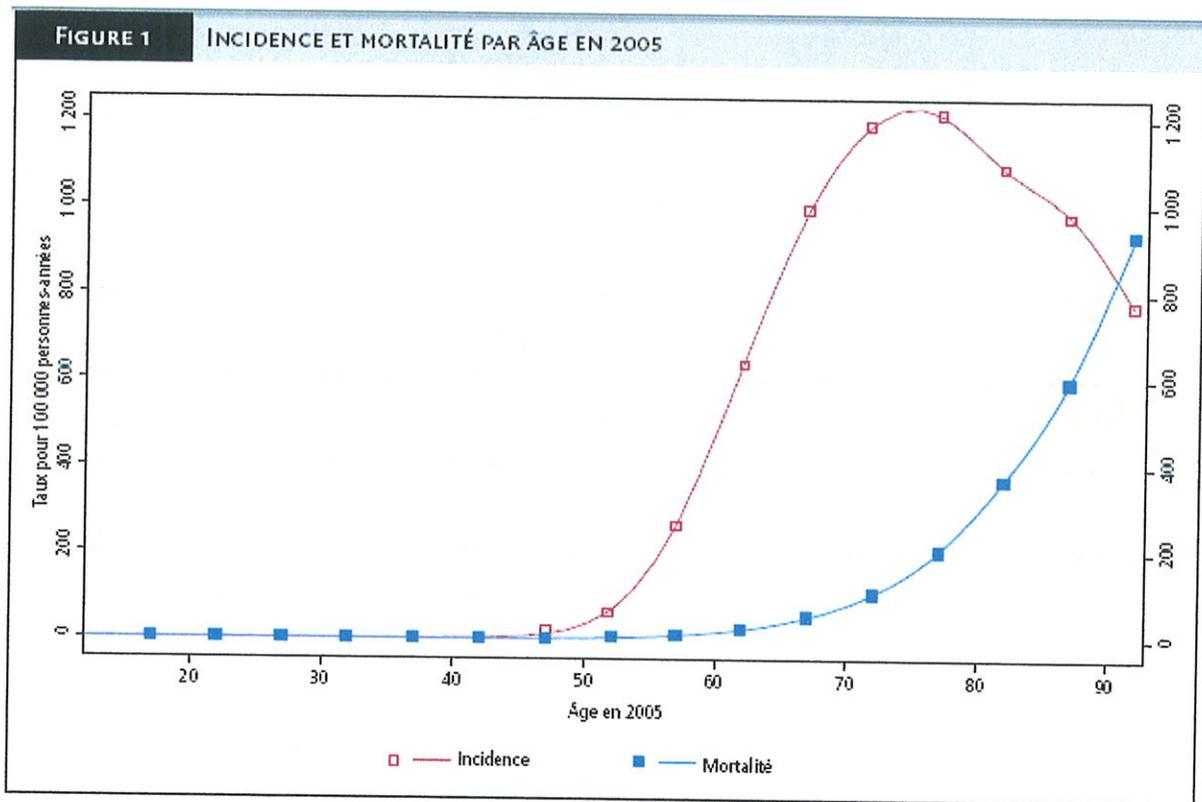
A. Epidémiologie

■ INCIDENCE ET MORTALITÉ EN FRANCE EN 2005

TABLEAU 1 PRINCIPAUX INDICATEURS EN 2005				
	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	18,4	14,2	10,0	5 774
Mortalité	5,8	3,5	2,3	1 800

TABLEAU 2 NOMBRE DE CAS ET DE DÉCÈS PAR TRANCHE D'ÂGE EN FRANCE EN 2005																		
Âge	[00;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;++]
Incidence	3	1	1	1	2	8	40	234	1374	5472	8601	12052	13327	10959	6866	2361	797	146
Mortalité	0	0	0	0	0	1	3	12	51	177	304	613	1174	1850	2337	1432	965	283

TABLEAU 3 TAUX POUR 100 000 PERSONNES-ANNÉES PAR TRANCHE D'ÂGE EN FRANCE EN 2005																		
Âge	[00;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;++]
Incidence	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4	1,8	11,2	67,7	268,5	638,1	999,8	1198	1211,8	1084,6	980,4	771,3	560
Mortalité	0	0	0	0	0	0	0,1	0,6	2,5	8,7	22,6	50,9	105,5	204,6	369,2	594,6	933,9	1086



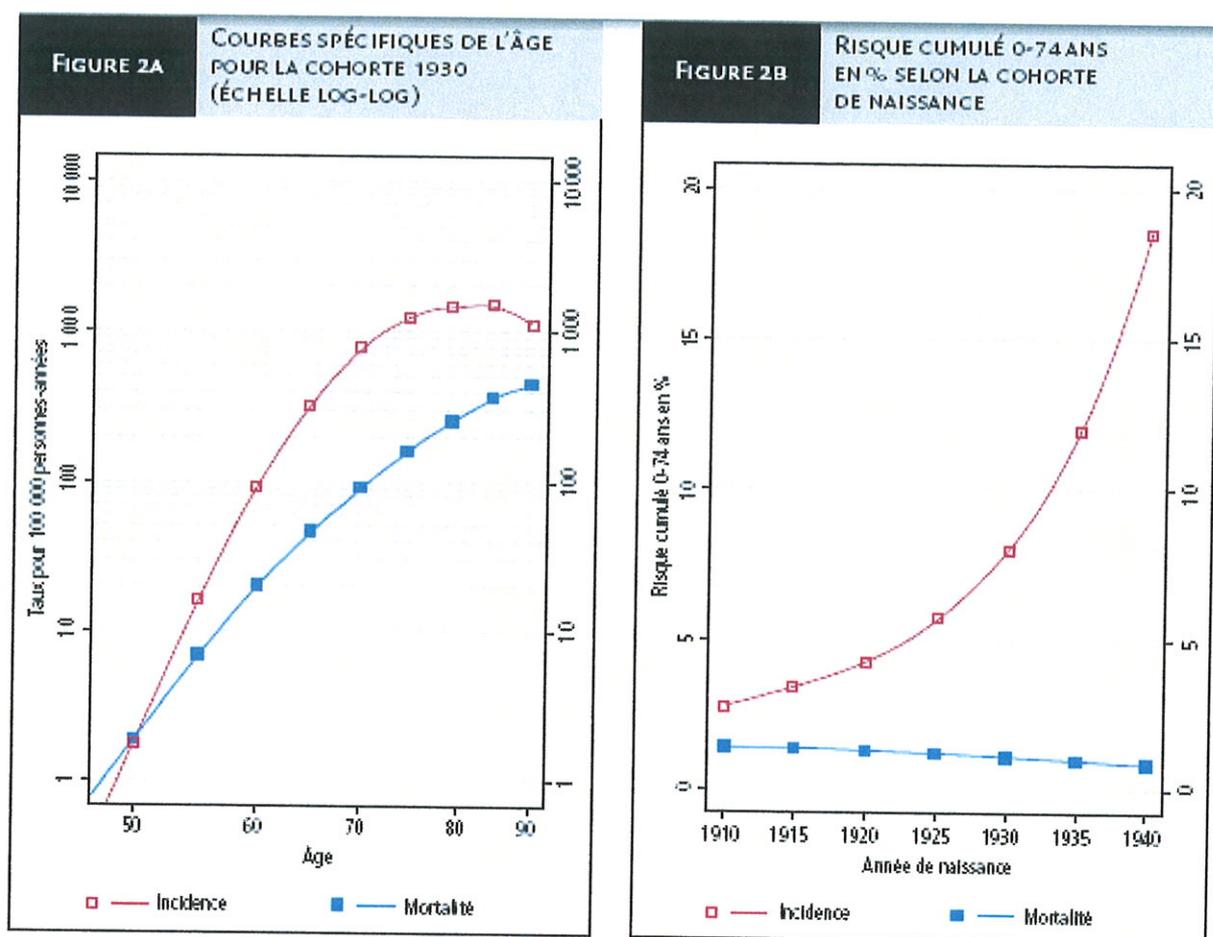
Institut de veille sanitaire - *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005 - Prostate*

■ ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITÉ EN FRANCE ENTRE 1980 ET 2005

Tendance par cohorte de naissance et courbes spécifiques de l'âge

TABEAU 4 RISQUES CUMULÉS 0-74 ANS (EN %) SELON LA COHORTE DE NAISSANCE

	Cohorte de naissance						
	1910	1915	1920	1925	1930	1935	1940
Incidence	2,73	3,39	4,23	5,65	7,99	11,88	18,63
Mortalité	1,36	1,35	1,27	1,19	1,09	0,97	0,85



Institut de veille sanitaire - Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005 - Prostate

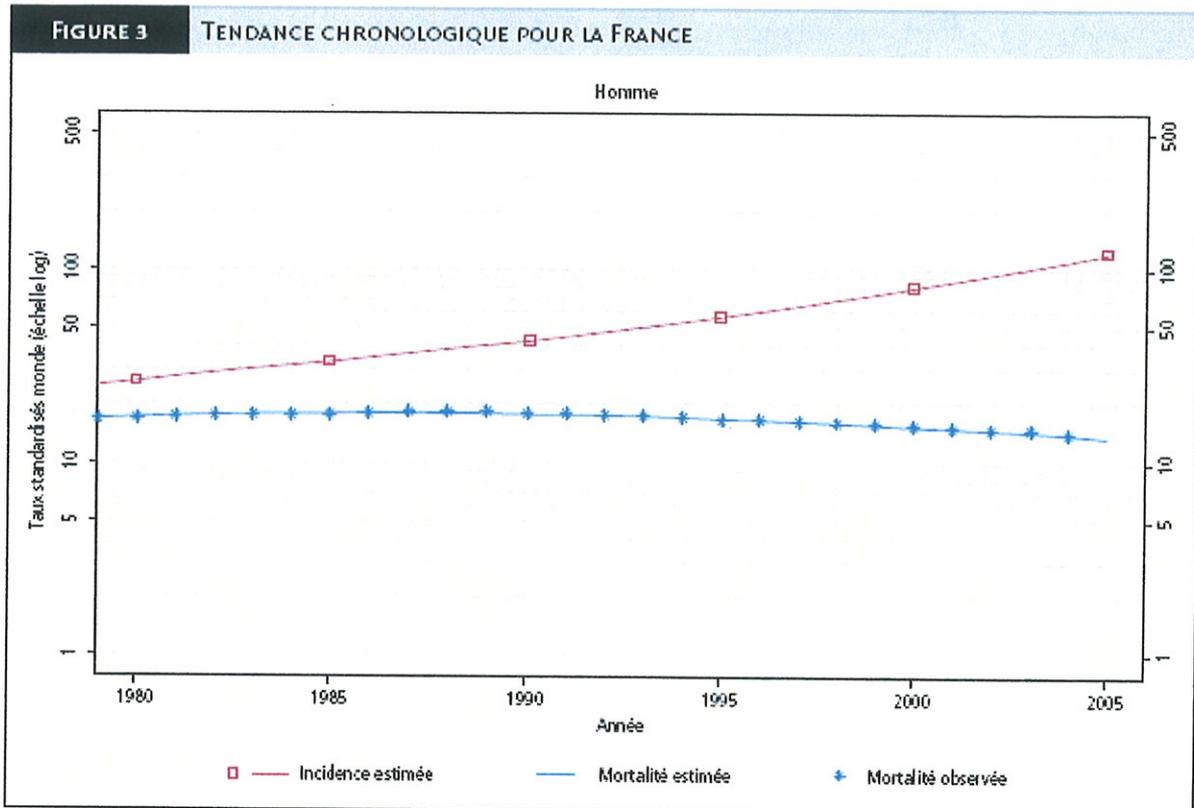
Tendance chronologique

TABLEAU 5 NOMBRE DE CAS ET DE DÉCÈS EN FRANCE SELON L'ANNÉE

	Année					
	1980	1985	1990	1995	2000	2005
Incidence	10756	14190	18979	26760	39636	62245
Mortalité	7001	8090	8875	9279	9295	9202
Mortalité observée	6831	8022	9202	9248	9080	-

TABLEAU 6 TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITÉ EN FRANCE SELON L'ANNÉE (STANDARDISÉS MONDE POUR 100 000 PERSONNES-ANNÉES)

	Année						Taux annuel moyen d'évolution (%)	
	1980	1985	1990	1995	2000	2005	De 1980 à 2005	De 2000 à 2005
Incidence	26	33	42,2	56,5	80,4	121,2	6,3	8,5
Mortalité	16,9	17,8	17,7	16,7	15,3	13,5	-0,9	-2,5
Mortalité observée	16,4	17,5	18,4	16,7	15	-	-	-



Institut de veille sanitaire - *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005 - Prostate*

α) Incidence [1]

En France, avec 62 245 nouveaux cas estimés en 2005, le cancer de la prostate par sa fréquence se situe au premier rang de l'ensemble des cancers et au premier rang chez l'homme [1]. Il représente près de 33,9% de l'ensemble des cancers incidents masculins. Le taux d'incidence standardisé est de 121,2.

L'incidence croît régulièrement chaque année. Entre 1980 et 2005, le taux annuel moyen d'évolution est de 6,3% alors qu'il est de 8,5% entre 2000 et 2005 [1]. L'évolution de l'incidence est majeure dans la tranche d'âge 55-69 ans. Le vieillissement de la population à lui seul n'explique pas cette augmentation, qui est concomitante à l'utilisation plus large du dosage du PSA et de la diffusion des techniques de biopsies prostatiques écho-guidées systématisées [2].

L'incidence augmente en fonction de l'âge. Il s'agit d'un cancer du sujet âgé, très rare avant 50 ans. Cependant, l'âge médian au diagnostic diminue, autour de 70 ans en 2005 contre 74 ans en 1995 [3].

Le risque pour un homme d'être atteint d'un cancer de la prostate augmente nettement pour les hommes jeunes. En effet, le risque de développer un cancer de la prostate avant 75 ans est estimé à 7,3% pour un homme né en 1928 ; ce risque serait multiplié par 2,97 pour un homme né en 1943 et par 4,9 pour un homme né en 1953 [4].

β) Mortalité [1]

En France, le cancer de la prostate est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon et la quatrième cause de décès par cancer tous sexes confondus après le cancer du poumon, colorectal et sein [5, 6].

En 2005, il représente 10,5% des causes de décès par cancer chez l'homme, soit 9 202 décès [1]. Le taux de mortalité standardisé est de 13,5.

Les taux de mortalité croissent régulièrement avec l'âge : $65,2/10^6$ pour les 65-69 ans, $136,9/10^6$ pour les 70-74 ans, $260,5/10^6$ pour les 75-79 ans, $459,2/10^6$ pour les 80-84 ans et $900,9/10^6$ pour les plus de 85 ans. Cependant, la mortalité ajustée à l'âge reste stable depuis 1980, confirmant que l'augmentation du nombre de décès est expliquée principalement par le vieillissement de la population [6].

Le taux annuel moyen d'évolution de la mortalité tend à diminuer, de 0,9% entre 1980 et 2005, et de 2,5% entre 2000 et 2005. Cette diminution faible

mais constante n'est pas spécifique à la France. Elle est avant tout en rapport avec l'amélioration des conditions de prise en charge et peut-être à la pratique du dépistage systématique d'après les derniers résultats de l'étude européenne ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) [7].

γ) Survie

Les dernières données de l'étude européenne Eurocare 4 sur la survie des patients atteints de cancer révèlent que la France affiche le taux de guérison des cancers de la prostate le plus élevé (57,9%) [8]. Le taux de survie à 5 ans est également un des meilleurs d'Europe (78,3%) [8].

B. Facteurs de risque

Les seuls facteurs de risque établis aujourd'hui sont l'âge, l'existence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate ou du sein et l'origine ethnique.

α) Age

Le cancer de la prostate est un cancer lié à l'âge : exceptionnel avant 40 ans, sa fréquence croître progressivement à partir de 50 ans jusqu'à 60-65 ans puis brutalement ensuite [6]. En effet, les études de la prostate lors d'autopsies systématiques révèlent que 50% des hommes de plus de 80 ans présentent un cancer de la prostate. La majorité de ces cancers sont infracliniques.

β) Hérité

Le risque relatif de cancer de la prostate augmente de façon significative s'il existe des antécédents familiaux [9, 10]. Il est deux fois plus important si un apparenté au premier degré est atteint [11]. Il peut atteindre 8,8 si un parent du premier degré et un parent du deuxième degré sont touchés [11].

La forme héréditaire du cancer de la prostate est définie par le diagnostic de cancer de la prostate chez trois générations de la même famille ou chez \geq trois parents du premier degré ou chez deux parents de premier degré diagnostiqués avant 55 ans.

γ) Facteurs environnementaux et ethniques

L'incidence du cancer de la prostate varie selon les régions : faible en Asie et dans les pays en voie de développement, élevée en Afrique, aux Antilles, aux Etats-Unis en particulier chez les afro-américains et dans les pays développés où l'espérance de vie est la plus longue.

Cette différence est liée d'une part à l'environnement : les Asiatiques immigrés aux Etats-Unis ont un risque de cancer de la prostate plus élevé que leurs homologues vivant en Asie [12]. Cependant, les études autopsiques ont montré que la fréquence des cancers histologiques détectés dans ces deux populations était voisine. De plus, l'incidence du cancer de la prostate a augmenté au Japon au fur et à mesure de l'évolution vers un mode de vie occidental.

D'autre part, les facteurs de susceptibilité liés génétiquement à l'origine ethno-géographique seraient également responsables: l'incidence du

cancer de la prostate des Asiatiques immigrés aux Etats-Unis n'atteint pas celle des Américains [13]. De la même façon, ils expliqueraient la plus grande fréquence des cancers de la prostate chez les Américains d'origine africaine dont l'incidence est la même que les Africains vivant au Niger ou à la Jamaïque [14, 15].

C. Anatomie

La prostate est une glande présente uniquement chez l'homme et fait partie de l'appareil reproducteur masculin. Elle secrète le liquide séminal qui entre dans la composition du sperme.

Située immédiatement sous la vessie, en arrière de la symphyse pubienne et en avant du rectum, elle entoure sur 3 à 4 cm l'urètre. Elle a la forme d'une châtaigne et mesure 3 cm de haut, 4 cm de large et 2 cm de profondeur. Elle pèse environ 20 à 25 grammes chez l'homme jeune.

La prostate peut être divisée en deux parties : une partie centrale entourant l'urètre siège le plus fréquent de développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate et une partie périphérique accessible au toucher rectal siège plus spécifique du cancer de la prostate. Sa face postérieure est parcourue par un sillon médian séparant deux lobes, parfaitement palpable lors d'un toucher rectal. Elle est étroitement intriquée avec les deux sphincters qui assurent une bonne continence urinaire. Le sphincter lisse se situe au niveau du col vésical et le sphincter strié se situe en aval, sur l'urètre, juste sous elle. Elle est entourée par une capsule fibro-élastique. L'intégrité ou non de cette capsule est un élément capital à prendre en compte dans le cancer de la prostate. Les

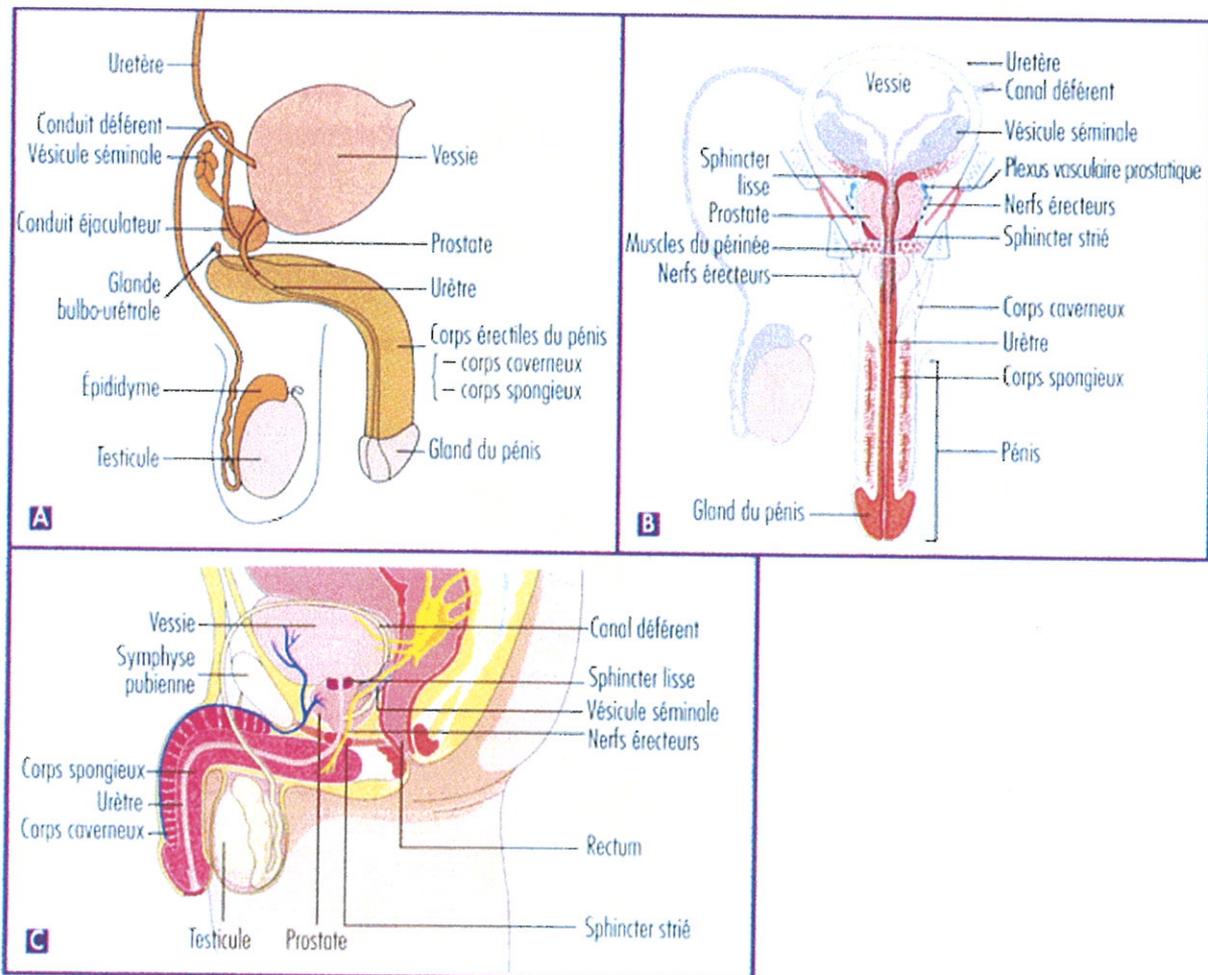
cancers qui ne dépassent pas cette capsule sont dits localisés et ceux dont les cellules cancéreuses ont dépassé cette capsule sont au moins localement avancés.

La prostate dans l'appareil urogénital

A: Vue d'ensemble

B: Vue antérieure en coupe

C: Vue latérale



D. Physiopathologie

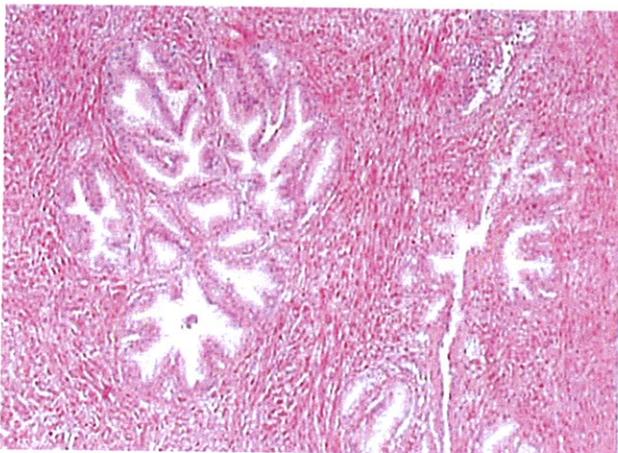
La prostate est sous l'influence des hormones sexuelles, les androgènes : testostérone et déhydroépiandrostérone (DHEA). Leur sécrétion est régulée par les hormones hypophysaires : la LH stimule au niveau des testicules la sécrétion de la testostérone et l'ACTH stimule au niveau de la glande surrénale la sécrétion de la DHEA. Ces deux hormones vont contrôler la fonction de la prostate. Celle-ci va sécréter le liquide séminal dont le rôle principal est de fluidifier le sperme.

Le cancer de la prostate est un cancer hormono-dépendant, sous la dépendance des androgènes que ce soient les androgènes d'origine testiculaire (90%) ou surrénalienne (10%). Cependant, le taux des androgènes n'est pas plus élevé chez les patients atteints d'un cancer de la prostate que chez les hommes sains. En revanche, toute prescription d'androgènes peut favoriser le développement du cancer de la prostate infraclinique.

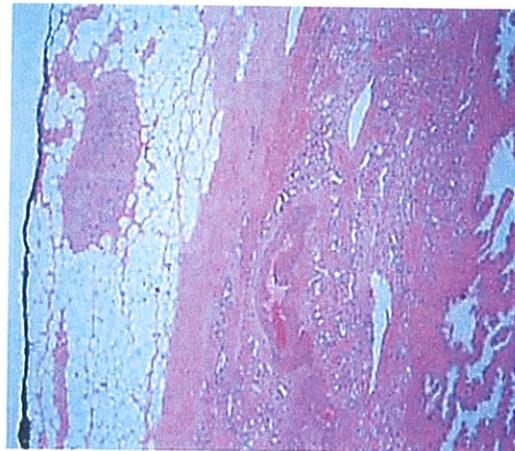
La testostérone libre se fixe sur les récepteurs aux androgènes, puis est transformée en Dihydrotestostérone ou DHT, androgène biologiquement actif sous l'effet de la 5 alpha-réductase. La DHT se lie ensuite à un récepteur nucléaire spécifique pour former un complexe qui va induire la formation d'un ARN messenger spécifique. Cet ARN messenger va à son tour induire la formation des protéines stimulant la croissance de la prostate. Ainsi, le déficit congénital en 5 alpha-réductase (exceptionnel) prévient du cancer de la prostate. De la même façon, les eunuques ne développent pas de cancer de la prostate.

E. Anatomopathologie

Le type histologique le plus fréquemment rencontré est l'adénocarcinome plus ou moins différencié (95%), développé à partir des cellules glandulaires prostatiques.



Histologie – Prostate normale



Adénocarcinome prostatique
(cellules petites irrégulières,
infiltration du stroma)

Il existe des formes histologiques particulières du carcinome prostatique. Le carcinome mucineux (ou colloïde muqueux) de score de Gleason 4+4 a une évolution morphologique contemporaine de l'hormono-indépendance. Le carcinome neuro-endocrine de score de Gleason 5+5 et de phénotype associé à l'hormono-indépendance peut survenir d'emblé, mais le plus souvent il s'agit d'un contingent neuroendocrine acquis lors de la progression de la tumeur. L'expression immunohistochimique des marqueurs neuro-endocrines (chromogranine A, synaptophysine et neuron specific enolase) peut être recherchée, mais elle est souvent prise en défaut.

Les autres tumeurs sont exceptionnelles : sarcomes, rhabdomyosarcomes, leiomyosarcomes, lymphomes et métastases d'autres cancers.

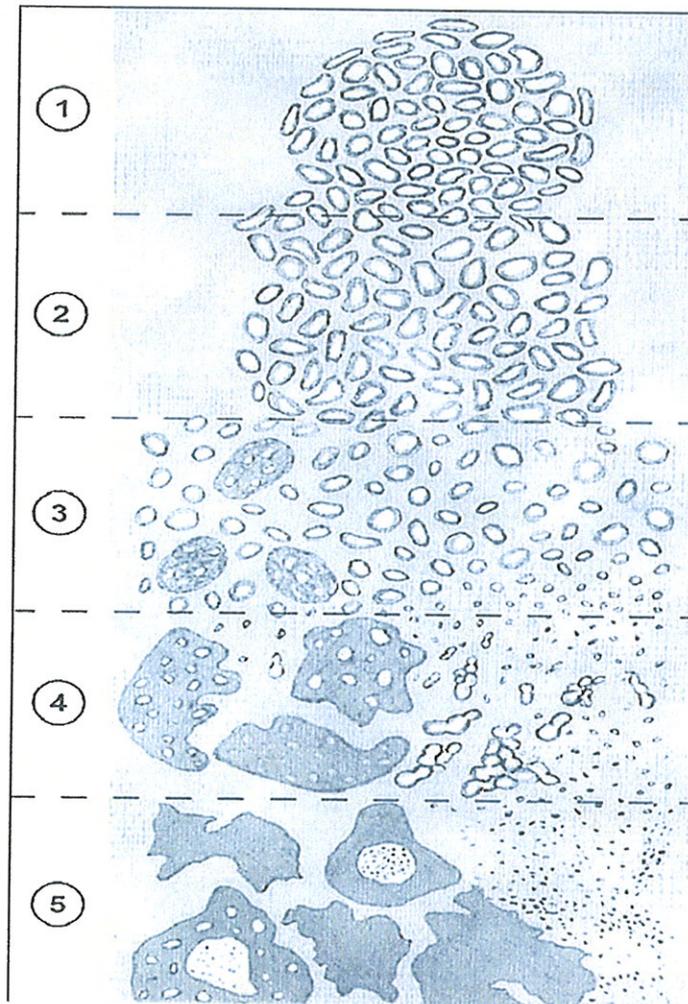
L'hypertrophie bénigne de la prostate et le cancer de la prostate sont deux pathologies différentes qui peuvent coexister. Le cancer n'est pas une dégénérescence de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Les seules lésions précancéreuses reconnues sont les lésions de néoplasie prostatique intraglandulaire de grade 3 (Prostatic Intraglandular Neoplasia ou PIN) décrites par Mac Neal en 1980 [16].

Les carcinomes prostatiques font preuve d'un grand polymorphisme architectural et cytologique, allant de carcinomes très bien différenciés faits de glandes tumorales peu différentes des glandes normales à des carcinomes indifférenciés ne représentant plus ni la morphologie ni les fonctions sécrétoires des glandes prostatiques. Le système de grading établi par D. Gleason en 1974, a le double mérite d'une part de tenir compte et d'exprimer la diversité morphologique de la glande prostatique tumorale, d'autre part d'avoir une signification pronostique [17]. Pour chaque population tumorale est défini un grade coté de 1 à 5. Le grade 1 correspond à un cancer très différencié et le grade 5 à un cancer très indifférencié. Le score histopronostique de Gleason est constitué par la somme du grade de la composante tumorale la plus représentée et du grade de la composante tumorale la plus indifférenciée à l'examen microscopique. Il peut aller de 2 (noté 1+1) à 10 (noté 5+5) et définit le degré de différenciation du cancer de la prostate. Le cancer est bien différencié si le score est compris entre 2 et 4, moyennement différencié entre 5 et 7 et indifférencié entre 8 et 10. Plus le score de Gleason est élevé, plus la tumeur est

indifférenciée, plus le pronostic est mauvais. Un score supérieur à 7 est de mauvais pronostic.

Grade histologique de Gleason



Grade I : Petites glandes bien différenciées - Foyer circonscrit

Grade II : Glandes régulières en taille et en forme - Foyer à bord mal définis

Grade III : Glandes de taille, de forme variable - Espacement irrégulier

Foyer à bords très irréguliers

Grade IV : Glandes fusionnées - Massifs et cordons irréguliers

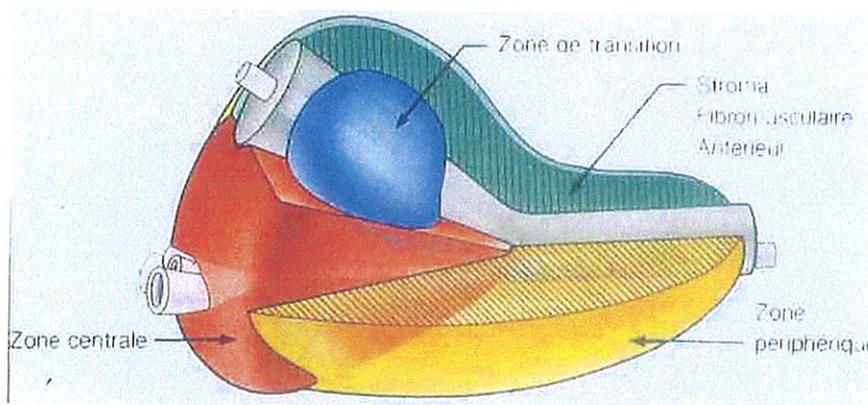
Grade V : Disparition des structures glandulaires

F. Histoire naturelle

α) Origine

La classification de Mac Neal décrit la prostate en trois zones : une zone centrale développée en arrière de l'urètre, une zone périphérique et une zone de transition de part et d'autre de l'urètre [18, 19].

Classification de Mac Neal



Dans 55 à 68% des cas, le cancer se développe au niveau de la zone périphérique, facilement accessible au toucher rectal et à la biopsie. Dans 75% des cas, ce sont des cancers moyennement différenciés de score de Gleason 6 ou 7.

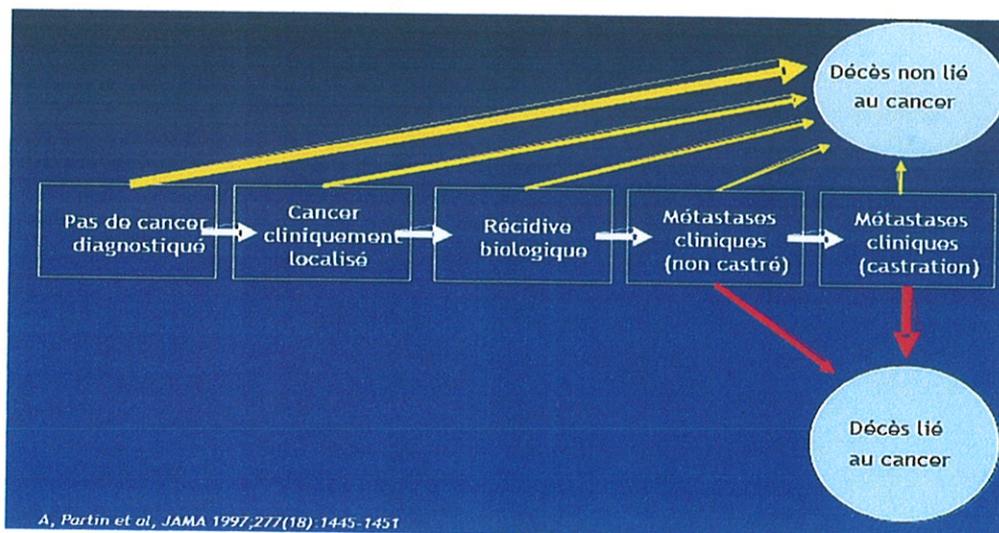
Dans 24 à 40% des cas, le cancer se développe au niveau de la zone de transition. Il est alors souvent découvert fortuitement sur des copeaux de résection ou sur les pièces d'adénomectomie. En général, ce sont des cancers bien différenciés de score de Gleason bas 4 ou 5. Ils correspondent pour une grande part aux carcinomes dits « latents ». Au fur et à mesure de leur croissance, ils deviennent moins bien différenciés.

Exceptionnellement (5 à 8%), le cancer se développe dans la zone centrale de la prostate.

Le cancer de la prostate est fréquemment multifocal. Par conséquent, si un traitement radical est indiqué, il doit porter sur l'ensemble de la prostate.

L'histoire naturelle du cancer de la prostate reste mal connue. Plusieurs hypothèses ont été évoquées. Sous l'action des facteurs tumoraux, les cellules vont subir des modifications précancéreuses aboutissant à un carcinome in situ, puis à un carcinome devenant de plus en plus agressif avec perte de sa différenciation. L'extension du cancer se fait localement par l'envahissement de la glande prostatique puis le franchissement de la capsule. Il devient métastatique par voie lymphatique et hématogène. D'abord hormonosensible, le cancer devient insensible à la privation androgénique. Certaines formes de tumeurs restent parfaitement quiescentes très longtemps et d'autres très agressives, progressent très vite sans étapes intermédiaires.

Evolution naturelle du cancer de la prostate



β) Extension locale

Elle se fait vers l'urètre et la capsule prostatique. Le franchissement capsulaire est plus précoce pour les cancers de la zone périphérique que pour les cancers situés au niveau de la zone de transition.

γ) Extension régionale

L'envahissement des vésicules séminales se fait par continuité à partir de la base de la prostate.

L'envahissement du col vésical peut entraîner des troubles mictionnels à type de dysurie ou de rétention vésicale.

L'envahissement du trigone peut entraîner une compression des méats urétéraux et un engainement urétéral avec dilatation urétéro-pyélo-calicielle uni ou bilatérale.

Le rectum est longtemps protégé par l'aponévrose de Denonvilliers. Son envahissement est exceptionnel et peut nécessiter une dérivation digestive par colostomie.

Les premiers relais ganglionnaires sont les ganglions ilio-obturateurs, puis iliaques, latéro-aortiques et latéro-caves. L'envahissement lymphatique peut être responsable d'un œdème asymétrique d'un membre inférieur. De la même façon, une adénopathie métastatique peut comprimer la veine iliaque entraînant une thrombo-phlébite d'un membre inférieur ou comprimer un uretère entraînant une dilatation urétéro-pyélo-calicielle homolatérale.

δ) Extension à distance

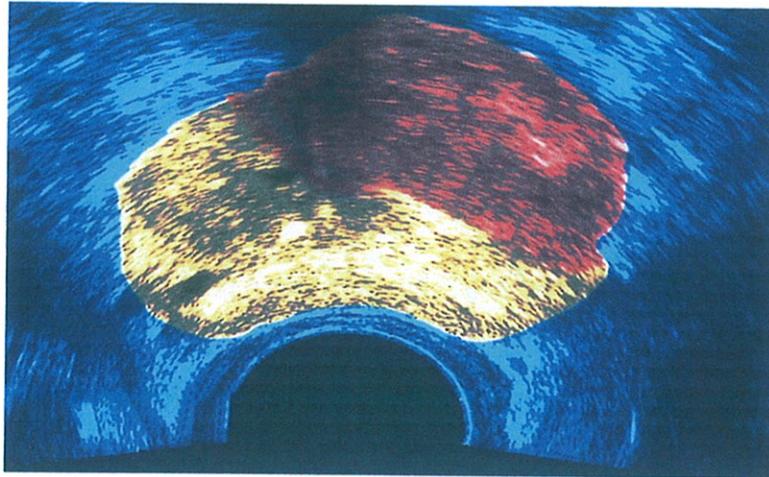
Le cancer de la prostate est ostéophile. Les métastases osseuses siègent habituellement au niveau des vertèbres, du bassin, des côtes, des os longs et du crâne. Elles sont principalement d'aspect condensant. Elles peuvent être également d'aspect lytique ou mixte. Les autres localisations (poumon, foie et cerveau) sont rares.

G. Diagnostic et bilan d'extension selon les recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU) 2007

Le diagnostic de cancer de la prostate repose essentiellement sur le dosage du PSA total sérique (seuil habituel à 4 ng/ml mais fixé à 3 ng/ml dans les protocoles de dépistage) couplé au toucher rectal. Il permet de diagnostiquer le cancer de la prostate avant son expression clinique. En effet, la majorité des patients ayant un cancer localisé sont asymptomatiques. La présence de symptômes suggère un cancer localement avancé ou métastatique.

L'affirmation du diagnostic repose sur les biopsies prostatiques échoguidées. Elles sont systématiques si le PSA total est > 4 ng/ml quelles que soient les données du toucher rectal et en cas d'anomalie au toucher rectal quelle que soit la valeur du PSA.

Imagerie échographique d'un cancer de la prostate (visible en rouge)



Une consultation avec information orale et écrite préalable au patient sur l'objectif des biopsies, les modalités pratiques de leur réalisation et leurs risques est nécessaire avant l'acte de biopsie. Les biopsies sont réalisées sous couverture d'antibiotique en une prise unique avant l'examen. En cas de facteur de risque infectieux (immunodépression, antécédent de prostatite), la durée doit être prolongée. Un lavement rectal est conseillé. L'examen cytbactériologique des urines n'est pas nécessaire sauf en cas d'antécédent de prostatite ou de signe clinique infectieux. Les biopsies sont réalisées sous anesthésie locale, par voie trans-rectale et sous contrôle échographique. Un schéma de douze prélèvements est recommandé (six dans chaque lobe). Pour les tumeurs localement avancées de diagnostic évident au toucher rectal (stade T4), deux prélèvements (un dans chaque lobe) sont suffisants.

Après une première série de biopsies négative, une nouvelle série de biopsies doit être considérée s'il existe une suspicion persistante de cancer (vélocité du PSA $> 0,75$ ng/ml/an, chute du rapport PSA libre / PSA total) ou si la première série n'a pas été réalisée de façon optimale. Il n'y a pas de consensus quant au meilleur délai entre les deux séries de biopsies. Dans les autres cas, le

protocole de surveillance par dosage de PSA et toucher rectal est proposé dans l'année. En cas de test anormal avec suspicion de cancer (anomalie au toucher rectal, élévation du PSA $> 0,75$ ng/ml/an, ou en fonction d'arguments supplémentaires comme le dosage du PSA libre avec un rapport libre/total $< 10\%$), une nouvelle série de biopsies est recommandée.

Les biopsies prostatiques permettent de fournir les informations suivantes : diagnostic positif du cancer, stadification par rapport à la capsule (un prélèvement intéressant la capsule et la paroi rectale en regard d'une lésion évidente permet une stadification anatomopathologique), pronostic (score de Gleason, nombre de biopsies positives et longueur de cancer en mm).

Les autres examens optionnels pour le diagnostic sont le dosage du PSA libre et l'IRM prostatique fonctionnelle (si la première série de biopsies est négative et si la croissance du PSA est vérifiée).

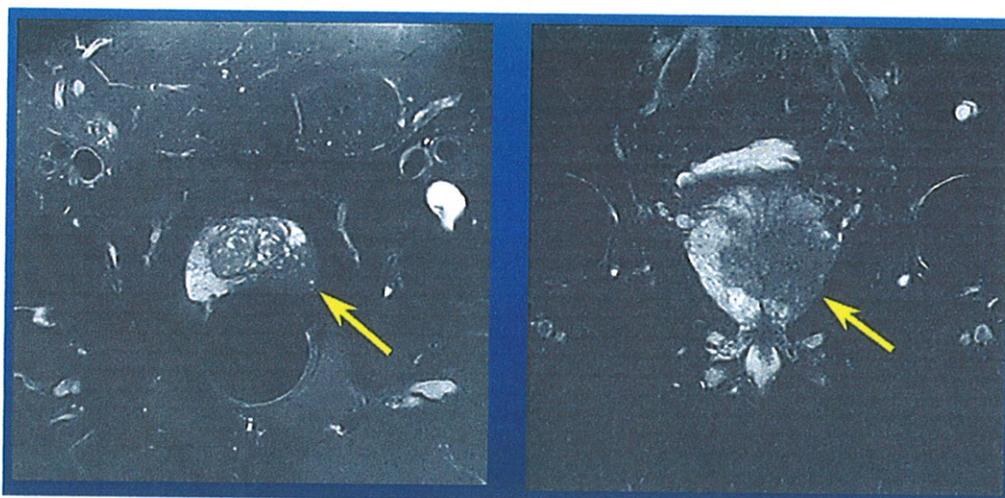
Le bilan d'extension est optionnel pour les tumeurs à faible risque : stade T1c ou T2a avec PSA ≤ 10 ng/ml et score de Gleason < 7 .

Dans les autres cas (tumeurs classées à partir de T2b, ou PSA > 10 ng/ml, ou score de Gleason ≥ 7), il est recommandé d'effectuer une scintigraphie osseuse à la recherche de métastases osseuses se traduisant par des foyers d'hyperfixation et une IRM abdomino-pelvienne pour apprécier l'extension ganglionnaire ou à défaut un TDM abdomino-pelvien.

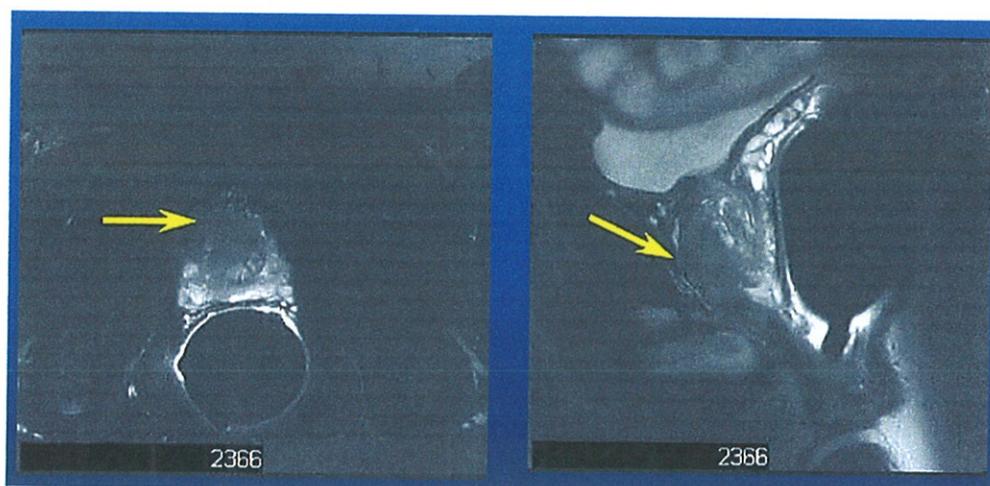
Une échographie rénale est recommandée devant un stade clinique $> T3$ pour objectiver une dilatation urétéro-pyélo-calicielle uni ou bilatérale traduisant un envahissement du trigone vésical ou une compression urétérale extrinsèque.

L'IRM prostatique endorectale est indiquée en cas de suspicion biologique et/ou biopsique d'extension extra-capsulaire. La détection d'une extension extra-capsulaire de plus de 1 mm (stade pT3 établi) est possible avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 95%. Les signes d'envahissement des vésicules séminales ont une spécificité de pratiquement 100%.

IRM avec antenne endorectale : Cancer de prostate T2



IRM avec antenne endorectale : Cancer de prostate T3



La lymphadénectomie ilio-obturatrice est recommandée avant prostatectomie ou s'il existe un impact sur la décision thérapeutique (notamment pour les modalités de la radiothérapie et/ou la durée de l'hormonothérapie) pour les tumeurs à risque intermédiaire ou élevé. Elle sera au mieux étendue au territoire iliaque interne et au carrefour iliaque.

F. Facteurs pronostiques

Certains critères cliniques, biologiques et anatomopathologiques pré-thérapeutiques permettent d'estimer le résultat des traitements proposés à visée curative. Ils sont corrélés au risque de progression biologique ou clinique. Ils peuvent éventuellement orienter la décision thérapeutique initiale [20].

D'autres critères per- ou post-thérapeutiques permettent le choix d'un traitement adjuvant après traitement local chirurgical ou radiothérapique.

α) Critères cliniques

Le stade clinique initial selon les données du toucher rectal largement utilisé, est cependant très subjectif (48% d'erreurs) [21]. Néanmoins, la probabilité de dépassement capsulaire est corrélée à l'importance du volume tumoral au toucher rectal [22]. La plus grande fréquence de détection des cancers de la prostate avec un toucher rectal normal (T1c) réduit son intérêt pronostique en dehors du stade T3. Voici la classification TNM-UICC de 2002 :

- T : tumeur primitive

. Tx : tumeur primitive ne pouvant être classée

. T0 : absence de tumeur primitive

. T1 : tumeur non palpable et non visible à l'imagerie

T1a : découvert après résection endo-urétrale de la prostate, présence de cancer sur moins de 5% des copeaux

T1b : découverte après résection endo-urétrale de la prostate, présence de cancer sur plus de 5% des copeaux

T1c : découverte sur biopsies systématisées réalisées pour PSA élevé

. T2 : tumeur palpable restant limitée à la prostate (apex et capsule compris)

T2a : tumeur limitée à la moitié d'un lobe ou moins

T2b : tumeur concernant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteinte des deux lobes

T2c : tumeur envahissant les deux lobes

. T3 : tumeur palpable, extension au-delà de la capsule prostatique

T3a : franchissement de la capsule uni ou bilatéral

T3b : envahissement d'une ou des deux vésicules séminales

. T4 : tumeur fixée ou extension aux organes adjacents autres que les vésicules séminales (col vésical, sphincter strié, rectum, paroi pelvienne)

- N : ganglions régionaux

. Nx : ganglions régionaux non évaluables

. N0 : absence de métastase ganglionnaire

. N1 : atteinte ganglionnaire régionale

- M : métastases à distance

. Mx : métastases à distance non évaluables

. M0 : absence de métastase à distance

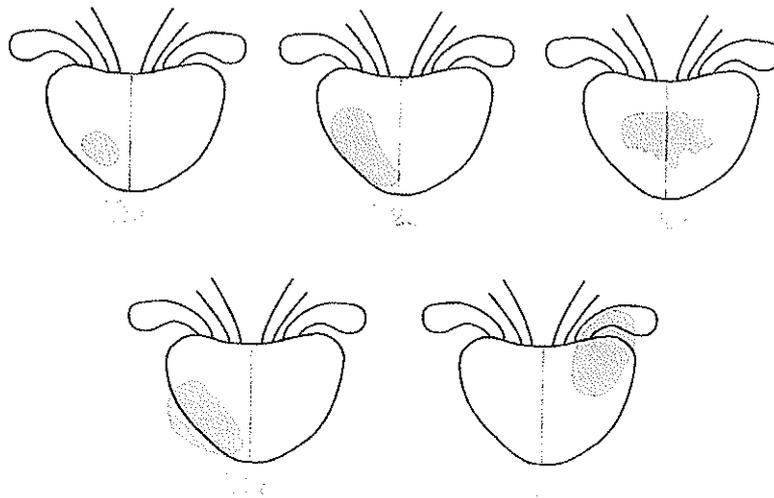
. M1 : métastase(s) à distance

M1a : ganglions non régionaux

M1b : os

M1c : autres sites

Représentation schématique des stades TNM



L'âge est controversé. Pour certains, il n'y a pas de valeur pronostique alors que d'autres retrouvent un pronostic plus favorable pour les patients dont l'âge est inférieur à 57 ans au moment de la prostatectomie totale [23, 24].

L'obésité (BMI > 30 kg/m²) est associée à un taux de récurrence biologique plus élevé après prostatectomie totale ou radiothérapie à facteurs de risque pré-thérapeutiques liés à la tumeur équivalents [25, 26]. Après prostatectomie totale, le taux de limites chirurgicales envahies, d'extension extra-capsulaire et d'extension ganglionnaire est supérieur [25].

L'artérite et le diabète seraient aussi des facteurs de risque.

β) Critères biologiques

La valeur du PSA total pré-thérapeutique : le risque de récurrence biologique augmente de 8 à 30% pour un PSA ≤ 10 ng/ml ou > 10 ng/ml [20].

La cinétique du PSA est un facteur indépendant de l'évolution de la maladie. Elle se mesure par la vélocité du PSA (correspondant à la vitesse d'évolution du PSA pendant un intervalle de temps donné) et le temps de doublement du PSA (correspondant au temps nécessaire au taux sérique de PSA total pour doubler). La vélocité s'est avérée être un facteur pronostique indépendant de la récurrence après prostatectomie totale ou radiothérapie à deux conditions : un historique du PSA remontant à au moins 12 mois avant le diagnostic et une valeur seuil de 2 ng/ml/an [27, 28]. Dans l'étude de D'Amico concernant 1095 patients prostatectomisés, une élévation du PSA > 2 ng/ml dans l'année précédant le diagnostic s'accompagnait d'un risque significativement augmenté d'envahissement ganglionnaire, un stade et un score de Gleason pathologiques plus élevés et un risque de décès spécifique également majoré [28]. Le temps de doublement du PSA est plutôt utilisé après chirurgie ou après radiothérapie en cas de récurrence biologique qui signe l'échec thérapeutique initial, mais également lors de l'échappement au traitement hormonal en phase métastatique [29, 30]. Un temps de doublement du PSA $< 8-10$ mois sera en faveur d'une récurrence à distance alors qu'un temps de doublement du PSA > 12 mois sera plutôt en faveur d'une récurrence locale.

La testostéronémie pré-thérapeutique : un taux bas < 270 ng/dl est également un facteur pronostique indépendant corrélé à une fréquence de marges chirurgicales positives plus grande après prostatectomie totale et un taux de récurrence biologique à 5 ans supérieur [31, 32].

γ) Critères anatomopathologiques

Le score de Gleason: le taux de récurrence biologique est respectivement de 7,4%, 18% ou 46% pour un score < 7 , $= 7$ ou > 7 [20]. Pour les scores de Gleason 7, le risque de récurrence biologique est deux fois plus élevé pour les scores 4+3 par rapport aux scores 3+4 [33].

Le pourcentage de tissu tumoral total sur les biopsies est un facteur prédictif de récurrence biologique supérieur au nombre de biopsies positives ou au pourcentage de biopsies positives qui restent encore utilisés [34, 35].

δ) Classification des cancers de la prostate selon le risque de progression d'après D'Amico

Le groupe à faible risque comprend les tumeurs classées T1c ou T2a et avec un $PSA \leq 10$ ng/ml et avec un score de Gleason ≤ 6

Le groupe à risque intermédiaire comprend les tumeurs classées T2b ou avec un PSA entre 11 et 20 ng/ml ou avec un score de Gleason égal à 7 (3+4 ou 4+3).

Le groupe à haut risque ou risque élevé comprend les tumeurs classées T2c ou avec un $PSA > 20$ ng/ml ou avec un score de Gleason ≥ 8 .

Ces groupes à risque ont été validés pour estimer le risque de progression après prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle. Ils sont prédictifs du temps de doublement du PSA et donc du risque de récurrence biologique. Le temps de doublement du PSA est lui-même corrélé au risque de décès par cancer de la prostate [36].

ε) Facteurs per- ou post-thérapeutiques

Après chirurgie, à côté de la valeur du PSA post-opératoire à six semaines (habituellement indétectable), c'est l'analyse anatomopathologique des ganglions et de la pièce opératoire (stade anatomopathologique noté pT) qui orientera la prise en charge et affirmera la prédiction initiale du risque de récurrence sur la présence des critères suivants : envahissement ganglionnaire (nombre de ganglions envahis, effraction capsulaire...), dépassement capsulaire (focal ou extensif), limite (marge) chirurgicale positive (l'absence ou la présence d'un reliquat tumoral est décrite dans la classification UICC à l'aide du symbole R : Rx non évaluable, R0 absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique, R1 reliquat microscopique focal ou étendu à préciser, R2 reliquat macroscopique), atteinte des vésicules séminales, modification du score de Gleason initial.

Après radiothérapie externe ou curiethérapie, l'obtention d'un PSA nadir $\leq 0,5$ ng/ml est un facteur de bon pronostic [37]. Mais, la durée d'obtention peut être longue (jusqu'à deux à trois ans post-traitement). Après curiethérapie, le seul facteur pronostique contrôlable est la D90 qui reflète la qualité de l'implantation (≥ 130 Gy) [37, 38]. L'interprétation de la récurrence peut être initialement rendue difficile par la possibilité de phénomènes physiologiques de rebond du PSA (« PSA bouncing ») après obtention du nadir. Ces phénomènes sont dus à la nécrose tissulaire et peuvent durer dans certains cas près de deux ans [39].

III. QU'EST L'ANTIGENE SPECIFIQUE DE LA PROSTATE (PSA) ?

A. Biochimie

Le PSA, découvert par Hara *et al.* au Japon en 1971 et purifié par Wang *et al.* en 1979, est une glycoprotéine monomérique produite quasi exclusivement par les cellules épithéliales bordant les acini et les canaux de la glande prostatique. Des cas exceptionnels de sécrétion chez la femme (cancer du sein, endomètre) ont été décrits, de même qu'un faible marquage histologique au PSA dans les glandes péri-urétrales [40].

Le PSA est sécrété dans le liquide séminal à de hautes concentrations (0,2 à 5 g/l). Une très faible proportion de la molécule atteint le sérum où les concentrations sont inférieures à 2 ng/ml (chiffre à moduler en fonction de l'âge). La désorganisation architecturale de la glande prostatique majore ce phénomène de relargage sanguin.

Fonctionnellement, le PSA est une enzyme (sérine protéase appartenant à la famille des kallikréines humaines et présentant une activité de type trypsine et chymotrypsine) qui assure le clivage des protéines majeures du sperme (séminogélines et fibronectine) fluidifiant ainsi le coagulum séminal formé au moment de l'éjaculation.

Le PSA total sérique se présente sous deux formes : la forme libre et la forme non clivée. Sa demi-vie dans le sérum est de 2 à 3 jours. Le PSA se

dégradant, le prélèvement sanguin effectué en vue du dosage de PSA doit être conservé à 4°C. Le dosage du PSA doit être réalisé dans le même laboratoire avec la même technique. En effet, il existe de nombreux kits avec des variations entre les valeurs normales selon les kits. La plus utilisée est l'Hybritech qui propose un PSA normal inférieur à 4 ng/ml.

La forme libre ou PSA libre (free-PSA) résulte d'un clivage par les enzymes tissulaires. Cette forme qui représente de 10 à 40% du PSA sérique total est enzymatiquement inactive et ne peut se lier aux inhibiteurs protéasiques. Le PSA libre est composé d'au moins trois fractions. Une fraction correspond au pro-enzyme, précurseur du PSA (pPSA) et est liée au cancer de la prostate. Une seconde correspond à une forme dégradée du PSA (BPSA) et est hautement spécifique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. La dernière correspond à une forme intacte du PSA en dehors des modifications structurelles ou conformationnelles responsables d'une perte de l'activité enzymatique (iPSA).

Le pPSA correspond au PSA couplé à un peptide de sept acides aminés dont la perte est responsable de l'activation enzymatique. Il existe également des formes tronquées du pPSA dont le peptide est amputé d'un ou plusieurs acides aminés. Ces formes tronquées sont également inactives. Elles sont définies par le nombre d'acides aminés restants. Ainsi, le pPSA intact correspond au [7]pPSA et le pPSA tronqué de cinq acides aminés au [2]pPSA. Une étude préliminaire de Mikolajczyk *et al.* a mis en évidence que le [2]pPSA était significativement lié à la présence de cancer aussi bien au niveau sérique (où il représente la moitié du PSA libre en cas de cancer) qu'au niveau tissulaire [41]. Cependant, l'évaluation de la valeur du pPSA et de ses fractions nécessite bien entendu des études complémentaires. L'étude récente de Catalona *et al.* montre que le pourcentage de pPSA est supérieur au pourcentage de PSA libre ou au PSA complexé en cas de PSA total entre 2 et 10 ng/ml, surtout en cas de

PSA total < 4 ng/ml et entre 2 et 10 ng/ml, le pourcentage de pPSA a permis d'éviter 21% de biopsies inutiles contre 13% pour le PSA libre [42].

Le BPSA correspond à une forme dégradée du PSA par des protéases au niveau du tissu adénomateux. Il est en plus grande quantité dans le tissu adénomateux que dans le cancéreux [43]. De même au niveau sérique, il est significativement plus élevé chez les patients ayant un PSA élevé et des biopsies négatives (où il peut représenter jusqu'à 80% du PSA libre) que chez ceux ayant des biopsies positives [44]. Cependant, le BPSA seul ne peut améliorer la discrimination entre adénome et cancer du fait de l'extrême fréquence de cohabitation de ces deux pathologies.

Le iPSA est une fraction encore mal décrite dont la principale caractéristique est très proche de la forme mature du PSA mais inactive et donc complexé dans le sérum. Il n'existe pas encore de données permettant de savoir si cette fraction présente un intérêt comme marqueur du cancer [45].

Le PSA circulant comporte également une fraction non clivée qui reste active et est immédiatement complexée avec des inhibiteurs protéasiques sériques (PSA complexé). La première protéine inhibitrice mise en évidence est l' α 1 antichymotrypsine (ACT). Le complexe PSA-ACT représente 60 à 90% du PSA sérique total. Le dosage du PSA total mesure à la fois le PSA libre et le PSA-ACT. Depuis, d'autres protéines ont été identifiées et forment des complexes dosables dans le sérum : l' α 2 macroglobuline (A2M) et l'inhibiteur de la protéase α 1 (API).

La désorganisation de l'architecture tissulaire dans le cancer est responsable d'un passage plus précoce et important du PSA actif dans la circulation. Il se forme donc une grande quantité de complexes avec les

protéines inhibitrices sériques. En revanche, en cas d'adénome, le PSA transite par l'espace extracellulaire où il est dégradé. Il se forme ainsi moins de PSA complexé [46].

Certaines études ont donc montré que le PSA complexé, le BPSA et le pPSA sont également corrélés au risque de cancer de la prostate. La combinaison d'un ou de plusieurs de ces marqueurs au PSA total et au rapport PSA libre / PSA total permettrait d'optimiser la détection du cancer de la prostate et donc de réduire le taux de biopsies négatives [47, 48]. Cependant, les dosages de ces isoformes du PSA ne sont pas recommandés actuellement car leur intérêt n'est pas encore établi.

B. Causes d'augmentation et de diminution du PSA

L'élévation du PSA n'est pas spécifique du cancer et peut se rencontrer dans les situations suivantes : l'hypertrophie bénigne de la prostate, l'infection ou l'inflammation prostatique (l'élévation du PSA est parfois considérable après prostatite aigue et le retour à la normale se fait habituellement entre un et deux mois), le traumatisme mécanique (le PSA reste élevé environ trente jours après une résection trans-urétrale de prostate et environ quinze jours après cystoscopie ou mise en place d'une sonde urinaire), l'infarctus prostatique, la rétention aigue d'urine. Le toucher rectal normalement réalisé n'est plus considéré comme une cause d'élévation du PSA.

Tout traitement diminuant le volume prostatique ou toute baisse de la stimulation androgénique (soit en réduisant la testostérone : castration, œstrogène, analogue de la LH-RH, soit en bloquant les récepteurs

androgéniques : anti-androgènes, soit en inhibant la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone : inhibiteurs de la 5 alpha-réductase), entraîne une baisse du taux de PSA.

C. Interprétations du PSA

α) Incidence du cancer de la prostate en fonction du taux sérique du PSA

Depuis sa découverte en tant que marqueur de l'adénocarcinome prostatique en 1980, le PSA est devenu l'outil indispensable du dépistage, du diagnostic précoce, de la stadification et du suivi des patients atteints de cancer de la prostate. En effet, le PSA est un marqueur extrêmement spécifique de la prostate. Il augmente sensiblement avec le volume de la glande prostatique. Ce volume croît par le développement de l'hyperplasie bénigne qui apparaît quasi systématiquement chez tous les hommes. Le dosage du PSA manque donc de spécificité dans la détection du cancer prostatique débutant.

Le seuil de 4 ng/ml a été décrit comme offrant le meilleur équilibre entre spécificité et sensibilité [49, 50]. Avec ce seuil, la sensibilité du PSA varie de 72 à 90% [51] avec une moindre performance en terme de spécificité. Ainsi, avec un seuil de 4 ng/ml, la valeur prédictive positive du PSA oscille globalement entre 11 et 45% [51]. Cette valeur varie en fonction de la tranche de PSA examiné: entre 4 et 10 ng/ml elle est de 18-25% et au-delà elle est de 58-64%. Du fait de ces mauvaises performances en terme de spécificité, le nombre de faux positifs est élevé et responsable d'un grand nombre de biopsies

prostatiques inutiles et coûteuses. Malheureusement, il peut également y avoir un cancer de la prostate avec un taux de PSA normal dans 20 à 30% des cas.

β) Taux de PSA en fonction de l'âge

Jusqu'en 1996, la majorité des producteurs de trousse de dosages comparaient leurs résultats à ceux obtenus avec la trousse considérée comme étant de référence, le « Tandem™ R-PSA » développé par la société Hybritech qui proposait une limite supérieure de normalité de 4 ng/ml. Suite à différents travaux, entre autres ceux de Oesterling *et al.* [52], certains producteurs de trousse ont progressivement proposé de corriger le seuil de normalité du PSA en fonction de l'âge. En effet, entre 40 et 79 ans, il existe une corrélation directe entre le taux du PSA sérique et l'âge avec une augmentation du taux égale à 3,2% par an. L'intérêt d'utiliser le taux du PSA corrigé pour l'âge est d'augmenter la sensibilité du test chez les patients les plus jeunes quand il est important de diagnostiquer le cancer à un stade précoce, et d'améliorer la spécificité du test chez les patients les plus âgés chez qui on évite ainsi des examens inutiles. Comme le volume prostatique augmente avec l'âge, le taux corrigé pour l'âge est en quelque sorte équivalent au taux corrigé pour le volume. Cette attitude est discutée. En effet, si le gain est réel en terme de spécificité au-delà de 60 ans, cela se fait au prix de 30% de cancer de la prostate non détectés [53].

Taux de PSA en fonction de l'âge [54]

Age	Limite supérieure de la normale
40-59 ans	2,5 ng/ml
50-59 ans	3,5 ng/ml
60-69 ans	4,5 ng/ml
70-79 ans	6,5 ng/ml

γ) Densité du PSA

Proposée par Benson [55], la densité du PSA correspond au rapport de la valeur du PSA sérique en ng/ml, divisé par le volume de la prostate (évalué en échographie endorectale) en ml. Ce paramètre, exprimé sans unité, est donc un moyen de tenir compte du volume d'adénome sécrétant le PSA. En effet, la sensibilité et la spécificité du PSA dans la détection du cancer de la prostate sont sub-optimales spécialement pour des valeurs de PSA entre 4,1 et 10 ng/ml, parce que fréquemment coexistent dans ces valeurs hypertrophie bénigne et cancer de la prostate. Chez les patients ayant un taux intermédiaire (4,1 à 10 ng/ml) une densité de PSA $< 0,15$ est un argument en faveur d'une hypertrophie bénigne de la prostate. La spécificité rapportée de la densité du PSA est de 15 à 37% avec une sensibilité de plus de 90% en fonction des seuils utilisés [51]. Elle permettrait ainsi d'éviter 15 à 37% de biopsies inutiles tout en ne méconnaissant pas plus de 10% des cancers de la prostate. Cependant, il faut noter que la densité du PSA repose sur la mesure du volume prostatique, dont on sait qu'elle est assez imprécise [55, 56, 57, 58].

δ) Vitesse du PSA

Carter *et al.* [59] ont montré qu'en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate, la progression du PSA est linéaire tandis qu'elle est exponentielle en cas de cancer. Sur cette base, ils ont proposé d'utiliser la progression du PSA en fonction du temps (vitesse du PSA) pour améliorer l'efficacité du PSA. Il a ainsi déterminé qu'une élévation annuelle du PSA de plus de 0,75 ng/ml sur au moins trois dosages séparés de 1,7 à 2 ans permet d'identifier 72% des cancers et inclut à tort 10% des hypertrophies bénignes de la prostate [60].

La vitesse du PSA est un marqueur d'agressivité du cancer de la prostate et un critère prédictif indépendant du score de Gleason et de l'extension extra-capsulaire sur la pièce de prostatectomie [61].

D'Amico *et al.* ont montré qu'une vitesse du PSA < 2 ng/ml/an dans l'année qui précède le diagnostic prédit une diminution de la survie spécifique après traitement par chirurgie ou radiothérapie [62].

ε) Rapport PSA libre / PSA total

De nombreuses études [63, 64, 65, 66] ont évalué le rapport PSA libre / PSA total dans le but d'améliorer la spécificité du PSA total dans la zone 4-10 ng/ml. En effet, c'est dans cette tranche de PSA que le nombre de faux positifs est le plus élevé.

Le rapport PSA libre / PSA total est corrélé au risque de cancer de la prostate lorsque le PSA total est supérieur à 4 ng/ml. Le cancer de la prostate produit peu de PSA libre. Si le rapport PSA libre / PSA total est supérieur à 25%, la probabilité d'un cancer est faible. A l'inverse, le rapport est suspect

lorsqu'il est inférieur à 15%. Il n'y a pas de consensus concernant la valeur seuil du rapport PSA libre / PSA total. L'association d'un PSA total évolutif et supérieur à 4 ng/ml couplé à un rapport PSA libre / PSA total inférieur à 15% après une première série de biopsies négatives doit faire envisager la réalisation d'une deuxième série de biopsies (Recommandations de l'AFU 2007).

Le dosage du PSA libre n'est pas recommandé en première intention. Il est utile chez les patients qui ont déjà eu des biopsies prostatiques négatives, lorsque le PSA total reste élevé. Il permet d'indiquer de nouvelles biopsies lorsqu'il est bas (Recommandations de l'AFU 2007).

ζ) Dosage ultrasensible du PSA

La plupart des méthodes de dosage actuellement utilisées sont dites « ultrasensibles » car elles peuvent détecter un taux sérique de PSA inférieur à 0,10 ng/ml, permettant ainsi de déceler plus précocement une récurrence après prostatectomie totale. Le taux de PSA doit devenir indétectable après prostatectomie totale. La persistance d'un taux détectable de PSA signe la présence de cellules tumorales résiduelles. Le qualificatif « ultrasensible » ne signifie aucunement qu'il permet un meilleur diagnostic du cancer.

D. Modalités du dépistage

Le dépistage du cancer de la prostate reste sujet à controverse, même si ce cancer devient un réel problème de santé publique [67]. Les politiques nationales de santé des pays occidentaux doivent prendre en compte la problématique du cancer de la prostate en raison de son incidence croissante

dans une population masculine qui vieillit et dont la longévité s'accroît, tout en assurant la qualité de la prise en charge et la maîtrise des coûts des soins.

D'importantes questions autour du dépistage de ce cancer restent aujourd'hui posées, en particulier l'impact en termes d'amélioration de la survie pour l'ensemble de la population concernée, mais aussi les risques du sur-diagnostic (diagnostic d'un cancer qui ne serait jamais révélé du vivant de la personne) et surtout du sur-traitement (traitement d'un cancer sans impact sur le pronostic de la maladie) principalement en cas de cancer diagnostiqué à un stade très précoce et peu agressif chez un sujet âgé.

En France, le dépistage organisé du cancer de la prostate par dosage du PSA n'a pas été recommandé par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) en 1998 [68], car la diminution de la mortalité spécifique dans une population soumise au dépistage, seul critère formel d'efficacité d'un dépistage du cancer de la prostate, n'a pas été encore formellement démontrée.

Le dosage régulier du PSA est, malgré cela, très fréquemment proposé aux hommes par leur médecin généraliste dans un but de diagnostic précoce individuel, compte tenu de la prévalence et du risque de la maladie [5, 6]. Cependant, les modalités du dépistage individuel étaient imprécises, faute de données scientifiques significatives.

Devant ce fait, en 2003, l'AFU a souhaité aider les spécialistes et les médecins généralistes à se positionner face à cette pathologie. L'AFU s'est prononcée en faveur d'un dépistage individuel encadré et recommande la réalisation d'un dosage du PSA total sérique associé à un toucher rectal annuel à partir de 50 ans ou 45 ans dans les populations à risque (antécédents familiaux,

homme d'origine africaine ou antillaise) [70, 71] jusqu'à 75 ans si l'espérance de vie des patients est estimée supérieure ou égale à 10 ans, après information précise des hommes sur les incertitudes actuelles, les risques, les bénéfices du dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA et les conséquences des traitements induits [69]. Le dosage du PSA total ne se substitue pas au toucher rectal [72, 73]. Le dépistage se fait après accord du patient. Si un des tests est anormal, une consultation urologique en vue d'une biopsie diagnostique est nécessaire.

Parallèlement, l'AFU a encouragé la participation française avec inclusion des départements du Tarn et de l'Hérault au protocole ERSPC (European Randomized of Screening for Prostate Cancer) de dépistage du cancer de la prostate par dosage de PSA. Cette étude menée en Europe depuis 1994 [73] avec un suivi global allant jusqu'à 12 ans, est la plus importante étude randomisée sur le dépistage du cancer de la prostate. Elle comprend 162 000 hommes de 55 à 69 ans répartis sur sept pays ; seuls ceux qui n'avaient pas été dépistés pouvaient participer. Le dépistage s'effectuait en moyenne tous les 4 ans avec un suivi moyen sur 9 ans. La valeur seuil était un taux de PSA de 3 ng/ml ou plus. Les hommes présentant un tel taux bénéficiaient alors des biopsies prostatiques. L'étude montre que le dépistage du PSA permet de réduire de 20% la mortalité liée au cancer de la prostate et qu'environ 30% des cancers détectés ont en réalité un caractère non agressif et sont peu évolutifs ou à progression lente [74]. Ce sur-diagnostic est une conséquence inévitable de toutes les techniques de dépistage du cancer. Avec le cancer de la prostate, une surveillance active pourrait alors aider à éviter un traitement invasif précoce.

Les premiers résultats de l'étude ERSPC apparus en mars 2009, dont le suivi est toujours en cours notamment sur la qualité de vie et la rentabilité, apportent donc des éclairages particulièrement importants qui doivent être

analysés en détail et mis en regard d'autres études concordantes ou non, actuelles et à venir. La politique publique devra notamment s'appuyer sur l'ensemble de ces contributions afin de déterminer prochainement les programmes d'action dans le domaine du dépistage et de la prise en charge du cancer de la prostate.

IV. LES TRAITEMENTS DU CANCER DE LA PROSTATE

Le traitement doit être adapté pour chaque patient et dépend du stade de la maladie, des co-morbidités, de l'espérance de vie, du potentiel évolutif de la tumeur (estimé par le score de Gleason, le nombre de biopsies positives, la longueur du cancer sur les biopsies) et les symptômes présentés par le patient.

A. Méthodes thérapeutiques

α) Traitement différé : « watchful waiting » et surveillance active

Chez les hommes ayant une espérance de vie de moins de 10 ans et porteurs d'un cancer localisé T1-T2 bien ou moyennement différencié, 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 régionaux [75, 76].

La notion de surveillance active est plus récente. Elle repose sur l'hypothèse de formes « latentes » du cancer localisé de la prostate, non ou très lentement évolutif, pouvant ne pas s'exprimer du vivant du patient. Un programme de surveillance active a deux objectifs : proposer un traitement définitif pour les cancers localisés à faible risque initial mais enclins à progresser, et réduire le risque des effets secondaires et des complications des traitements pour des cancers non susceptibles de progresser.

Plusieurs études de cohortes de patients ayant un cancer de la prostate localisé et non traité, ont apporté des arguments en faveur de l'existence de ces cancers latents [77, 78]. La proportion de cancers à faible risque augmente régulièrement avec le dépistage et le diagnostic précoce, expliquant ainsi le recours plus fréquent à la surveillance active [79]. L'avantage d'une telle stratégie paraît plus assuré pour les personnes âgées (plus de 70 ans), ce d'autant que le risque de sous-stadification est réel et que l'impact psychologique n'est pas négligeable [80, 81].

Les données actuelles des expériences de surveillance active reposent notamment sur les études de Klotz à Toronto et de Warlick à Baltimore et donnent pour la série de Klotz à 8 ans une survie globale de 85% et une survie spécifique de 99% [82, 83]. Il n'y a pas de niveau de preuve élevé jusqu'à présent dans ce cadre de prise en charge et les indications de la surveillance active basées sur ces études pourraient être les suivantes : cancer localisé à risque évolutif T1-T2a, PSA initial < 10 ng/ml, score de Gleason des biopsies \leq 6 et absence de grade 4, moins de 3 biopsies positives sur au moins 6 biopsies réalisées, moins de 50% de tumeur sur chaque biopsie envahie.

Les études en cours ne comportent pas de série de biopsies de confirmation, ce que prévoit une étude multicentrique française (HPRC 2007-2008)

Les données de la littérature conduisent à proposer un traitement actif aux patients en surveillance active pour un cancer de la prostate qualifié de latent en cas de survenue d'un des évènements suivants au cours du suivi (toucher rectal, PSA, biopsies annuelles de contrôle) : stade > T2a, temps de doublement du PSA < 3 ans, PSA > 10 ng/ml, plus de 2 biopsies de contrôle positives, score de Gleason ≥ 7 , demande du patient.

Les indications retenues du traitement différé du cancer localisé à faible risque évolutif sont : stade T1a pour les patients avec espérance de vie supérieure à 10 ans (une réévaluation est recommandée par toucher rectal, dosage du PSA, biopsie de la prostate restante), stades T1-T2 bien et moyennement différenciés pour les patients asymptomatiques avec espérance de vie inférieure à 10 ans, stades T1-T2 avec un PSA ≤ 10 ng/ml et un score de Gleason ≤ 6 (la surveillance active peut être discutée en alternative aux traitements à visée curative).

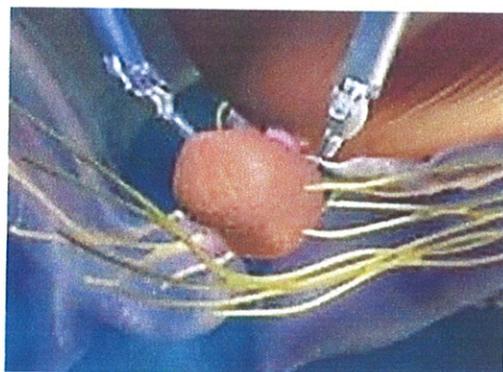
β) Chirurgie

La prostatectomie totale est le traitement le plus ancien à visée curative des cancers de la prostate. Elle est le traitement de référence des tumeurs localisées chez l'homme de moins de 70 ans avec une espérance de vie supérieure à 10 ans. Elle assure le contrôle local de la maladie et permet une amélioration de la survie spécifique comparativement à la surveillance démontrée dans un essai prospectif randomisé [84]. Il n'y a pas de règle absolue concernant l'âge limite de réalisation de la prostatectomie totale, mais après 70-

75 ans, la morbidité compétitive augmente et rend le bénéfice de la chirurgie plus discutable par rapport aux autres alternatives thérapeutiques.

La prostatectomie totale s'effectue le plus souvent par voie rétro-pubienne, rarement périnéale et depuis 1998 par voie laparoscopique trans ou extrapérinéale. Il s'agit d'une exérèse complète de la prostate, des vésicules séminales et des ampoules déférentielles suivie d'une anastomose vésico-urétrale directe qui rétablit la continuité urinaire. Depuis 2000, grâce à l'innovation technologique apportée par un robot avec sa vision 3-D, la prostatectomie robot-assistée est en plein essor.

Dissection de la base prostatique au cours d'une prostatectomie robot-assistée



Le curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral associé est optionnel pour les cancers à faible risque évolutif car le risque ganglionnaire est également faible (<5%) : stade T1-T2a, PSA pré-opératoire < 10 ng/ml et score de Gleason biopsique < 7 [85, 86]. Si un curage ganglionnaire est réalisé, il n'est pas nécessaire de demander un examen extemporané de ce curage : l'indication de prostatectomie totale ne sera pas influencée par le statut ganglionnaire [87], mais le bénéfice de la prostatectomie radicale en cas d'envahissement ganglionnaire n'a pas été démontré.

La préservation des bandelettes neuro-vasculaires peut être 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). Elle est adaptée aux cancers localisés à faible risque évolutif, particulièrement chez les patients jeunes et chez ceux souhaitant conserver une fonction érectile [88, 89]. Pour le stade T2a, une préservation unilatérale (du côté opposé à la tumeur) est discutée si les biopsies sont positives ou faiblement envahies. La préservation des bandelettes neuro-vasculaires est contre-indiquée dès qu'il existe un risque extra-prostatique. En cas d'exérèse des bandelettes neuro-vasculaires, la greffe nerveuse ne semble pas améliorer la puissance sexuelle post-opératoire [90].

La préservation du col vésical, si elle peut autoriser un retour plus précoce de la continence après chirurgie, n'améliore pas les taux de continence à long terme. L'influence de cette préservation du col sur le taux de marges chirurgicales positives est variable mais il ne semble pas y avoir de corrélation avec une augmentation de ce taux de marges en cas de préservation [91].

Il n'y a pas de bénéfice à effectuer une hormonothérapie néo-adjuvante avant prostatectomie totale quelle que soit la forme du cancer prostatique [92, 93].

La mortalité de la prostatectomie totale est inférieure à 1%. La plus importante des complications tardives est l'incontinence urinaire de degré variable, légère à totale, évaluée par le nombre de protections quotidiennes utilisées par le patient. Quasi constante immédiatement après l'intervention, elle n'est présente que dans 50% des cas environ à 1 mois et dans moins de 10% des cas à 2 ans. L'impuissance est l'autre complication tardive majeure dont

l'incidence varie avec de nombreux facteurs, en particulier l'âge et la possibilité de conserver les nerfs érecteurs (en moyenne 70 à 100 % d'impuissance). La sténose urétrale est constatée dans 5 à 15% des cas. L'infertilité est systématique par section des canaux déférents.

Les résultats carcinologiques de la prostatectomie totale pour cancer localisé font état d'une survie sans récurrence biologique variable suivant les séries et le stade tumoral [94]: la survie sans récurrence biochimique est de 74% à 10 ans et de 66% à 15 ans pour Han [95].

Après prostatectomie totale, le taux de PSA doit devenir nul ou indétectable. Du fait de la demi-vie du PSA sérique, il faut en général attendre 3 semaines après l'intervention pour atteindre ce taux de base. Ainsi, le PSA peut permettre d'identifier, dès après l'opération, les patients ayant une maladie résiduelle alors que celle-ci est encore peu importante et que le traitement adjuvant peut avoir la meilleure efficacité. La définition de la récurrence reste cependant problématique [96]. Il n'y a pas de consensus sur le taux de PSA qui définit la récurrence après prostatectomie totale. Un taux de PSA > 0,2 ng/ml est la définition la plus fréquemment retenue.

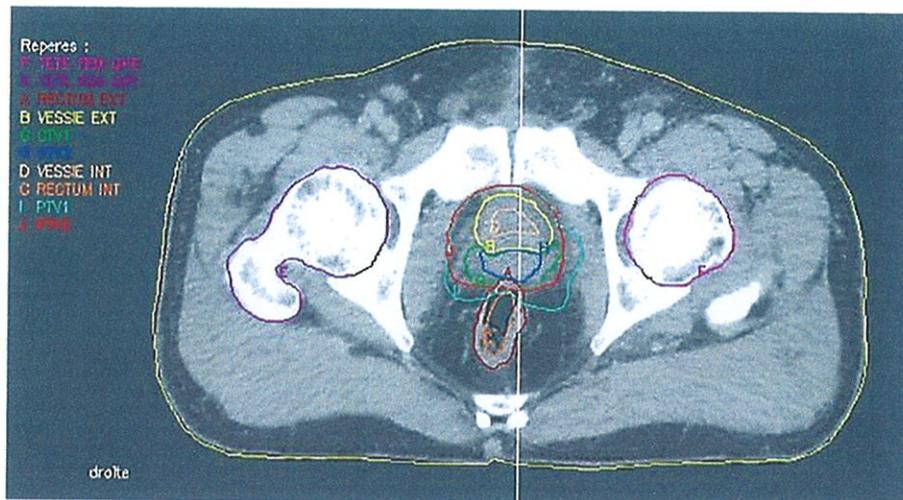
γ) Radiothérapie externe

La radiothérapie externe utilisée depuis très longtemps dans le traitement du cancer de la prostate a vu, depuis les années 80, ses indications augmentées grâce aux nouvelles générations d'accélérateurs linéaires, à l'utilisation d'une imagerie performante et à la dosimétrie tridimensionnelle. Elle est proposée dans les tumeurs localisées en alternative à la chirurgie notamment pour les patients de plus de 70 ans, avec une morbidité compétitive

importante, s'il existe une contre-indication à la chirurgie ou selon la préférence du patient.

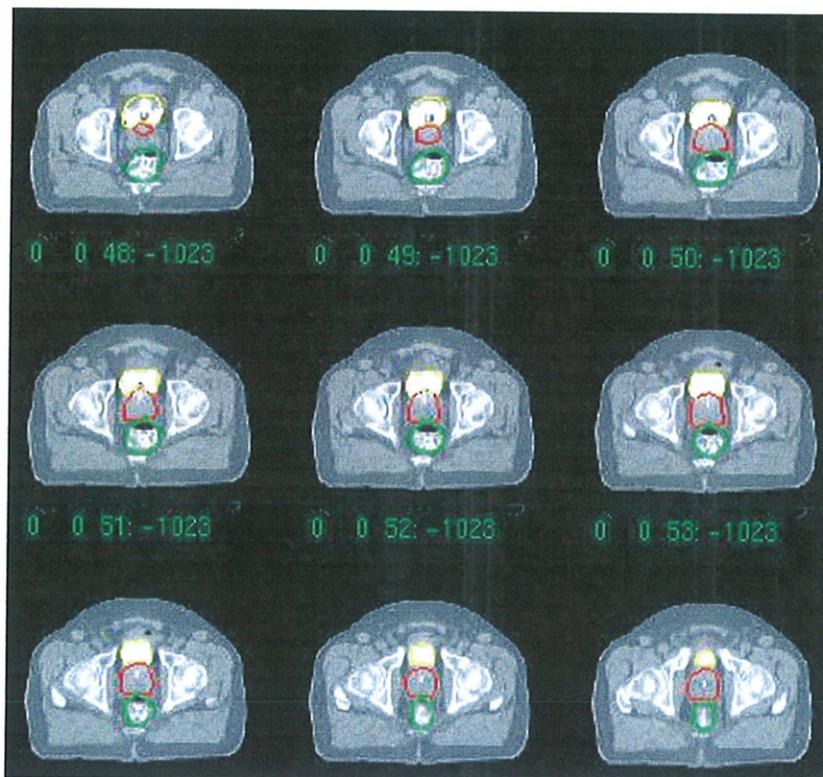
La prostate est un organe profond entouré de structures fragiles. D'un point de vue technique, la radiothérapie conformationnelle est exigée pour réduire la toxicité tardive par rapport à la radiothérapie conventionnelle: elle permet de restreindre plus précisément l'irradiation au volume cible, de diminuer le risque de complication tardive à dose égale et d'augmenter la dose délivrée à la prostate sans augmenter la toxicité [97, 98, 99]. La radiothérapie prostatique utilise des photons de haute énergie produits par des accélérateurs linéaires (> 10 Mev) et nécessite un repérage du volume cible et des organes critiques par un scanner préalable. Le contournage « coupe à coupe » de la prostate, des vésicules séminales, du rectum, de la vessie et des têtes fémorales permet une irradiation conformationnelle soit avec des caches personnalisés soit, le plus souvent, par des collimateurs multi-lames. Une étude dosimétrique tant au niveau du volume cible que des organes à risque adjacents permet d'optimiser la balistique (4 à 10 faisceaux). Pour chacun de ces volumes d'intérêt (tumeur et organes critiques), la distribution de dose est vérifiée par l'établissement des histogrammes dose/volume [100]. L'assurance qualité doit mettre en œuvre un positionnement et une contention du patient et des contrôles des faisceaux d'irradiation par imagerie portale. Pour les cancers à faible risque de progression (stade T1c-T2a, score de Gleason < 7 , PSA < 10 ng/ml), la dose minimale est de 70 Gy en 35 fractions [101] et le volume cible doit comporter la prostate et le 1/3 interne des vésicules séminales. Il n'y a pas d'indication dans ces cas-là à irradier les aires ganglionnaires pelviennes.

Exemple d'une coupe scanner de contourage

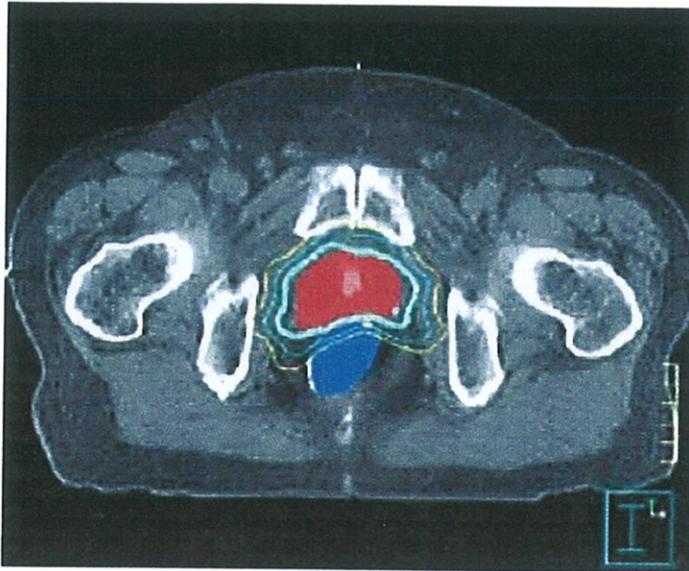


Le PTV1 est défini par expansion automatique tridimensionnelle de la prostate plus les vésicules séminales alors que le PTV2 résulte de l'expansion de la prostate seule.

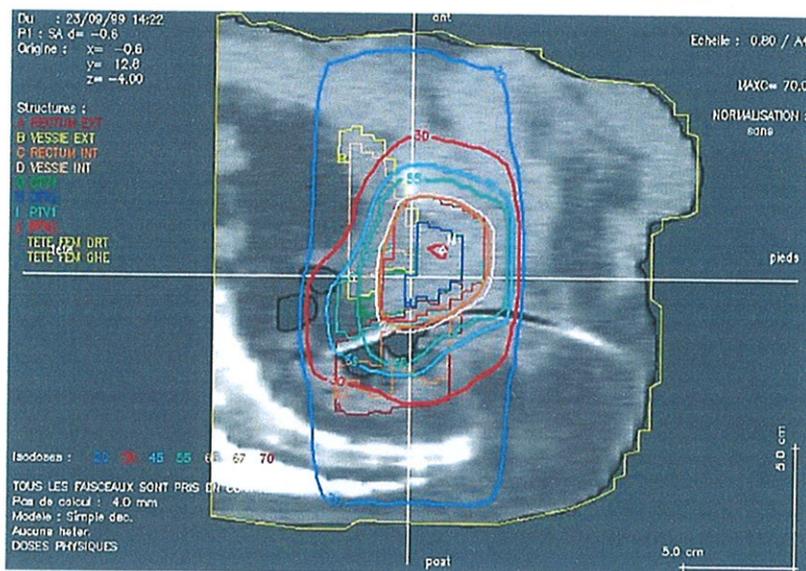
Contourage coupe à coupe scanographique de la prostate (en rouge) et des organes voisins



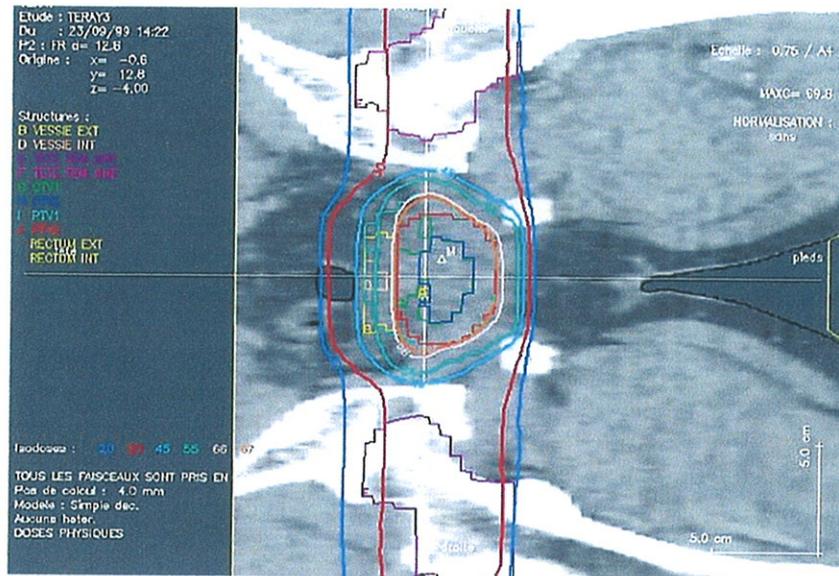
Distribution de dose



Exemple de distribution de doses dans un plan sagittal passant par le point de concours des axes des faisceaux



Exemple de distribution de doses dans un plan frontal passant par le point de concours des axes des faisceaux

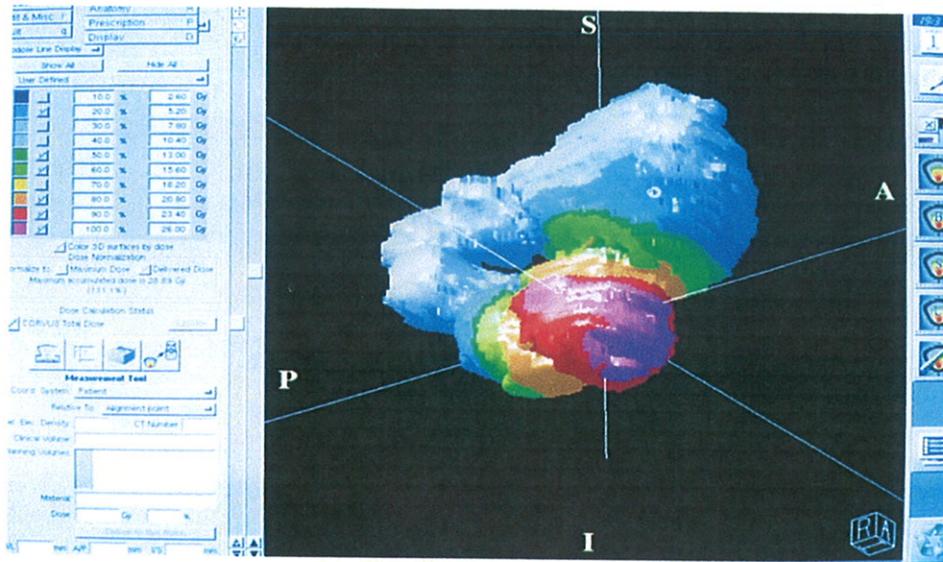


L'intérêt d'augmenter la dose au-delà de 70 Gy n'est pas démontré pour l'instant, mais certains essais sont en faveur d'une augmentation de la dose jusqu'à 78 Gy chez les patients atteints de cancer de risque intermédiaire. En effet, le rôle de l'effet dose a été étudié par plusieurs études rétrospectives de radiothérapie prostatique classique qui ont montré que la probabilité du contrôle local et de survie sans récurrence biochimique augmentait avec la dose. L'une des plus démonstratives est celle de Pollack *et al.* [102] incluant 1 127 patients présentant un cancer de prostate localisé T1 à T4. Les patients étaient scindés en trois groupes selon la dose reçue : < 67 Gy, comprise entre 67 et 77 Gy et > 77 Gy. La survie sans récurrence biochimique à 4 ans était respectivement de 54%, 71%, et 77% ($p < 0,0001$). En analyse multivariée, la dose d'irradiation apparaissait comme un facteur pronostique indépendant au même titre que le taux de PSA pré-thérapeutique, le stade clinique et le score de Gleason. Ces facteurs pronostiques ont été retrouvés dans d'autres études comme celle du RTOG [103]. Cependant, l'augmentation de dose au-delà de 65 Gy par une technique classique en 2-D se solde par des complications rectales sévères et fréquentes [104]. La radiothérapie conformationnelle utilisant une technique en

3-D permet de diminuer l'irradiation des organes à risque et de rendre possible cette escalade de dose au niveau prostatique. Les études récentes de radiothérapie conformationnelle ont effectivement corroboré ces données : l'effet dose persiste entre 70 et 80 Gy avec un bénéfice en survie sans récurrence biochimique allant de 10 à 30% à 5 ans selon les auteurs [105]. L'impact de l'effet dose semble plus net pour les patients de groupe pronostic intermédiaire (stades T1-T2, score de Gleason < 8 et PSA pré-thérapeutique entre 10 et 20 ng/ml) [106, 107]. Pollack *et al.* [108] ont publié une autre étude randomisée de phase III comparant haute dose (78 Gy) et dose standard (70 Gy) d'irradiation. Cette étude incluait 305 patients présentant un cancer de prostate localisé de stade T1 à T3. Avec un recul médian de 60 mois, il existe un avantage en termes de récurrence biochimique pour le groupe haute dose (respectivement 32% et 21% ; $p = 0,03$). Quelque soit le groupe considéré, il n'existe pas de différence en survie globale à 6 ans. Au total, l'augmentation de dose améliore le contrôle biochimique après radiothérapie dans les stades intermédiaires mais aucun des essais n'a montré de différence en termes de survie. D'autres essais en cours devraient permettre de déterminer le niveau de dose d'irradiation optimal en radiothérapie conformationnelle et de préciser le groupe de patients bénéficiant le plus de l'escalade de dose.

Des progrès récents de la radiothérapie externe ont montré qu'il est possible d'améliorer le contrôle tumoral grâce à l'augmentation de la dose délivrée tout en maintenant une faible toxicité. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permet ainsi d'améliorer la distribution de la dose au volume cible. Ce type de traitement nécessite des logiciels sophistiqués qui génèrent la multiplication de faisceaux d'irradiation de taille et d'intensité variables « sur mesure » permettant des gradients de doses au-delà de 78-80 Gy marqués entre le volume cible et les organes à risque.

Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (les couleurs des zones d'irradiation varient selon leur intensité, la plus forte en violet).



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.

Les principaux effets secondaires aigus quasiment constants sont des troubles urinaires et rectaux : dysurie, pollakiurie, cystite radique, rectite radique et diarrhée, réversibles en 3 à 6 mois après la fin du traitement. Les complications tardives surviennent après plusieurs mois. Il s'agit de rectorragies (5 à 10 %) pouvant nécessiter un traitement local, de sténose urétrale (moins de 5 % des cas), d'hématurie ou de pollakiurie avec une vessie de petit volume (moins de 5 % des cas). La mortalité est nulle et l'incontinence urinaire très rare (<1%). Dans 40 à 60% des cas, il apparaît une impuissance qui s'installe progressivement en quelques années.

Les patients atteignant et maintenant un nadir du PSA $\leq 0,5$ ng/ml sont généralement considérés comme guéris. Mais, il faut souligner que la durée médiane pour atteindre ce nadir après radiothérapie peut être de 18 mois [109]. La récurrence biologique après radiothérapie avec ou sans traitement hormonal est définie par une augmentation ≥ 2 ng/ml au dessus du nadir de PSA selon les critères de Phoenix [110].

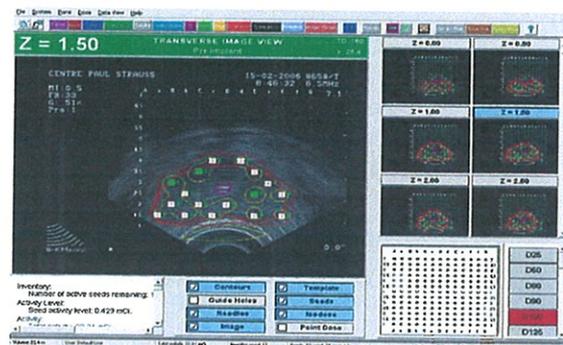
δ) Curiethérapie

La curiethérapie consiste à implanter par voie périnéale et sous contrôle échographique des sources radio-actives dans le tissu prostatique lui-même au cours d'une anesthésie générale ou péridurale. Du fait de la faible portée de l'irradiation, des doses élevées peuvent ainsi être délivrées au cancer tout en évitant une irradiation excessive des organes critiques, principalement la vessie et le rectum.

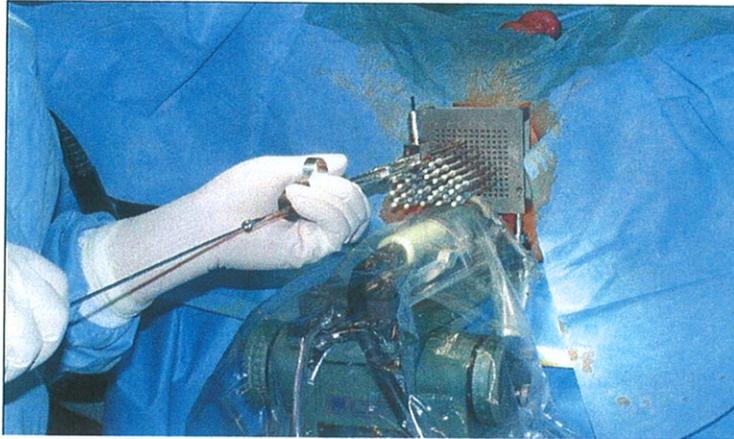
Installation



Planimétrie



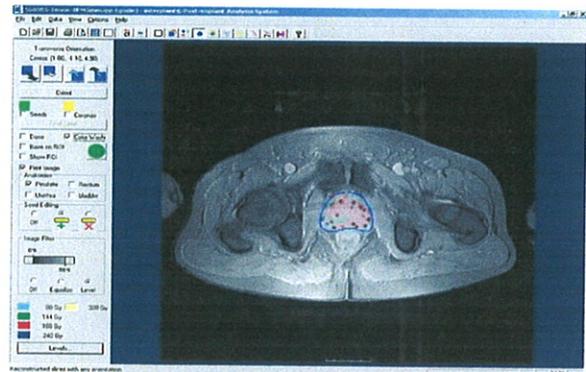
Mise en place des aiguilles – implantation des grains



Radiographie post-implantation



Dosimétrie post-implant



La curiethérapie utilise soit des implants temporaires où la source radio-active est appliquée pour une période donnée et retirée, soit des implants permanents où les sources sont implantées définitivement dans la prostate et perdent progressivement leur radio-activité.

La curiethérapie par implants permanents est de loin la plus répandue. Les radio-isotopes utilisés ont une demi-vie relativement courte et un rayonnement de faible énergie par rapport aux sources temporaires. L'Iode 125 et le Palladium 103 sont les deux isotopes les plus souvent employés pour les

implantations permanentes. Le Palladium 103 n'est pas disponible en France. Les sources permanentes sont habituellement utilisées en monothérapie, mais peuvent également l'être en association avec une radiothérapie externe.

Il existe deux techniques pour l'implantation permanente : la première technique dite de « Seattle » développée par Blasko et Ragde [111] nécessite une planification préalable à l'implantation ; tandis que la seconde technique dite de « ProSeed » développée par Stone et Stock [112] est une technique où la position des grains est décidée au moment même du traitement en fonction de l'image échographique de la glande et d'une dosimétrie en temps réel. Le calcul de dose est donc fait au fur et à mesure, en temps réel, avec un logiciel qui permet d'adapter la position des aiguilles et des sources en fonction de l'aspect des courbes isodoses.

La dosimétrie est un élément essentiel du traitement et permet le contrôle définitif de la qualité de l'implantation (évaluation de la dose réelle délivrée à la prostate et aux tissus avoisinants permettant de juger l'efficacité et la toxicité de la curiethérapie). Les critères techniques et dosimétriques qui déterminent la qualité de l'implantation ont été définis dans les recommandations européennes [113]. Le critère majeur est qu'au moins 90% du volume prostatique reçoive la dose prescrite (140 Gy) [114, 115].

La curiethérapie à l'Iode 125 est proposée dans des situations cliniques précises qui correspondent aux cancers de la prostate à faible risque : tumeur localisée sans extension extra-prostatique de stade \leq T2b, score de Gleason \leq 6 (pas de grade 4 dominant) et PSA \leq 10 ng/ml [116, 117]. Il n'y a pas de limite inférieure d'âge pour laquelle la curiethérapie est contre indiquée, mais il est préférable de proposer la curiethérapie pour des patients de 70 ans et

plus, en raison du peu de données scientifiques tranchantes sur les résultats carcinologiques à plus de 10 ans.

Un score de Gleason 3 + 4 ou un PSA entre 10 et 15 ng/ml ne constituent pas de contre-indication formelle à condition que les autres critères soient respectés [117, 118]. Un volume prostatique supérieur à 50-60 cm³, l'existence d'une hypertrophie du lobe médian et/ou de symptômes obstructifs constituent des contre-indications relatives à la curiethérapie. Un antécédent de résection trans-urétrale large est une contre-indication à cette technique [117, 118].

Une hormonothérapie néo-adjuvante à la curiethérapie peut permettre une réduction du volume de la prostate et/ou réduire les symptômes obstructifs. En dehors de cette situation clinique, elle n'est pas indiquée dans les formes à faible risque pour lesquelles une monothérapie est habituellement suffisante.

Les résultats carcinologiques de la curiethérapie par implants permanents sont identiques à ceux obtenus par prostatectomie totale et radiothérapie exclusive et ils font état pour les séries les plus anciennes d'une survie sans rechute biologique à 10 ans de l'ordre de 95% [114, 119, 120]. Dans une étude multicentrique récente regroupant 2 693 patients, le contrôle biochimique à 8 ans est de 93% en cas d'implantation satisfaisante et de 76% sinon [115].

Les effets secondaires sont retardés de quelques semaines, à type de pollakiurie diurne et/ou nocturne, de dysurie et de douleurs pelviennes. Les complications rectales sont rares : 4,2 à 20% des patients présentant des signes souvent minimes d'irritation rectale [121]. Les risques d'incontinence sont très faibles et seulement 20 à 30% des patients présentent une impuissance

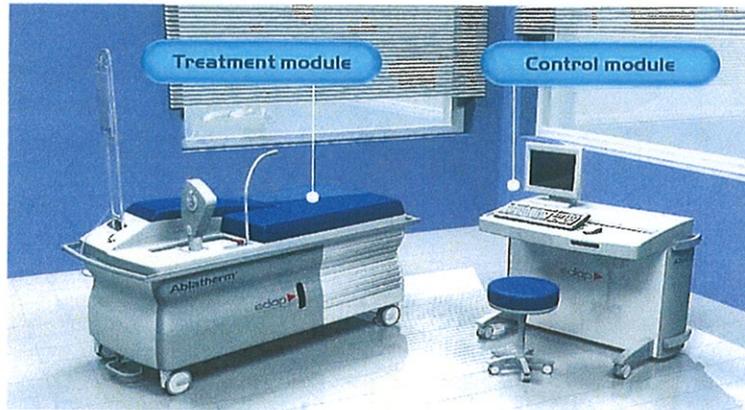
séquellaire dans les années qui suivent le traitement. La forte probabilité de préservation des érections motive souvent le choix de la curiethérapie comme mode de traitement en cas de cancer localisé, car la toxicité sexuelle est significativement moins importante après curiethérapie qu'après radiothérapie externe ou prostatectomie totale. Le taux de PSA peut augmenter de façon transitoire après curiethérapie sans que cela corresponde à une récurrence. Ce phénomène appelé rebond a été observé chez environ 30% des patients [122]. L'intervalle entre l'implantation et le rebond est de 18 mois et l'augmentation médiane du taux de PSA est de 0,4 ng/ml. Le rebond n'a aucune signification pronostique mais peut rendre difficile l'interprétation de l'évolution du PSA dans les 2 ans suivant l'implantation. Il peut exister une migration des sources à distance de la prostate, en particulier aux poumons. Cette migration qui est fonction de la qualité de l'implantation n'a pas de conséquence clinique sur la dosimétrie et n'entraîne aucun effet secondaire [123].

ε) Ultrasons de haute fréquence

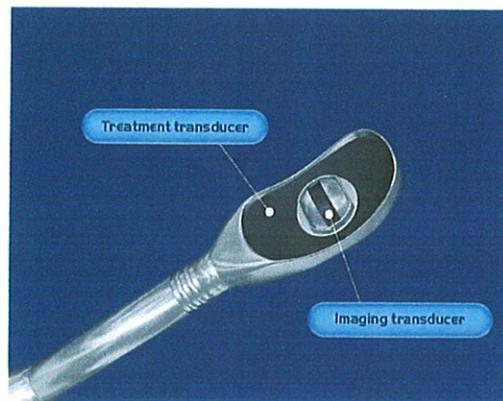
Le traitement par ultrasons focalisés a pour effet la destruction thermique du tissu prostatique traité. Le transducteur de thérapie (Ablaterm®) est placé en intra-rectal dans un ballon contenant un liquide anticavitation réfrigéré. Il est couplé à une sonde échographique biplan qui permet le repérage tridimensionnel de la glande prostatique. C'est un élément piézocomposite qui émet un faisceau d'ultrasons convergents de haute intensité par salve d'une durée de plusieurs secondes. L'absorption soudaine et intense du faisceau crée une élévation brutale de la température (entre 85 et 100°C) qui détruit les cellules situées dans la zone cible par nécrose de coagulation. C'est la répétition des tirs et le déplacement du point focal entre chaque tir qui permet de détruire un volume déterminé de tissu prostatique. Le traitement se déroule sous anesthésie le plus souvent loco-régionale, après la réalisation d'une résection

trans-urétrale de la prostate (synchrone ou préalable) pour diminuer le risque de rétention urinaire post-opératoire [124].

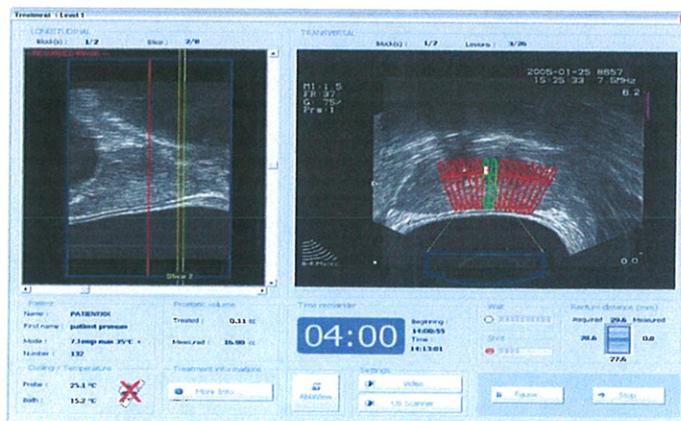
La machine Ablatherm® : module de traitement et table de contrôle



Sonde endorectale fixée sur un bras robotisé



Logiciel : échographie 3D, planification du traitement, contrôle temps réel du traitement



Selon les recommandations de l'AFU 2007, le traitement par Ablaterm® peut être proposé à des patients âgés de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est au moins de 7 ans (ou à des patients plus jeunes lorsqu'il existe une morbidité compétitive), présentant une tumeur T1-T2 N0 M0 avec un 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) [124].

Après traitement par ultrasons focalisés d'un cancer de faible risque, le nadir du PSA est inférieur à 0,5 ng/ml chez 68,4% des patients et le contrôle biopsique négatif chez 89,7%. La survie sans récurrence biologique est de 77% et 69% à 5 et 7 ans pour un suivi médian de 6,4 ans [125]. Les complications rapportées sont modérées [125]: 94,3% des patients sont continents (5% d'incontinence de grade 1 et 0,7% de grade 2), 7,1% ont une infection urinaire après le traitement, 13,6% présentent une obstruction urétrale ou surtout prostatique. L'impuissance est constatée dans 20 à 50% des cas selon la stratégie de traitement utilisée (préservation des nerfs érecteurs ou traitement asymétrique avec conservation des marges de sécurité entre la zone traitée et le bord latéral de la capsule).

Le recul de la technique est insuffisant pour juger du bénéfice à long terme. Les patients doivent en être informés lors de la discussion des options de prise en charge.

ζ) Autres traitements physiques

▪ *La radiothérapie métabolique*

La radiothérapie métabolique est un traitement reconnu des douleurs osseuses métastatiques du cancer de la prostate. Elle consiste à administrer par voie veineuse un radio-pharmaceutique à tropisme osseux émetteur de rayonnement β entraînant une irradiation in situ. Le chlorure de strontium 89 (Mestastron®) et l'éthylène-diamine-tétraméthylène-diphosphonate marqué par du samarium 153 (Quadramet®) sont actuellement les seuls produits à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché.

▪ *La cryothérapie*

La cryothérapie est une technique chirurgicale visant à détruire un tissu en utilisant le froid. De fines sondes métalliques sont introduites dans la prostate par voie transpérinéale. Le froid peut être généré par de l'azote liquide ou par un gaz réfrigérant transmis par les sondes provoquant la nécrose du tissu prostatique par congélation. Les données issues d'une revue de la littérature émanant de la base de données Cockrane font principalement part de l'efficacité de la cryothérapie pour le rattrapage du cancer localisé de la prostate, primotraité par radiothérapie externe ou curiethérapie. Le taux de survie globale à 5 ans variait de 89% à 92% et le taux de survie spécifique de 94% dans une des études. Les principales complications retrouvées sont la dysfonction érectile (47 à 100%), l'incontinence urinaire (1,3 à 19%), des lésions de l'urètre (3,9 à 85%), des fistules (0 à 2%), les sténoses du col vésical (2 à 55%), la sténose urétrale (2,2 à 17%) et des douleurs (0,4 à 3,1%). La cryothérapie est une alternative thérapeutique potentielle efficace et peu toxique pour traiter le cancer

de la prostate localisé [126]. Cependant, le faible nombre d'études disponibles ne permet pas à ce jour de recommander cette modalité thérapeutique (contrôle carcinologique à long terme non connu) en dehors d'étude clinique ou après évaluation en réunion de concertation pluridisciplinaire et information du patient.

η) Hormonothérapie

Le traitement « hormonal » ou plutôt à visée de suppression hormonale du cancer de la prostate est basé sur la notion d'hormono-dépendance de la prostate (notion établie par Huggins et Hodges en 1939). Il existe une androgéno-dépendance des cellules prostatiques normales et malignes. Si cette hormono-dépendance du cancer de la prostate (80% des cas) est indiscutable, elle n'est ni absolue, ni constante, ni définitive. En effet, le traitement est habituellement efficace dans un premier temps, mais secondairement les cellules cancéreuses échappent à son action inhibitrice et reprennent leur prolifération. C'est pourquoi, les traitements à visée hormonale sont considérés comme palliatifs. L'hormonosensibilité des cellules cancéreuses est un facteur pronostique majeur. Si cette hormono-dépendance est excellente, le patient aura un traitement efficace de longue durée. Malheureusement, nous ne disposons pas à l'heure actuelle de facteurs prédictifs de cette hormono-dépendance des cellules cancéreuses prostatiques.

L'objectif du traitement est de s'opposer à l'action androgénique stimulant les cellules prostatiques. Il peut être réalisé soit par castration chirurgicale ou chimique, soit par le recours à un anti-androgène ou plus rarement actuellement à des oestrogènes.

Les indications habituelles du traitement à visée hormonale sont les formes métastatiques d'emblée ou secondaires à l'évolution d'un stade localisé ou localement avancé. Dans les cancers localisés, la suppression androgénique peut être indiquée à visée palliative chez les patients très âgés [127, 128].

▪ *La castration chirurgicale*

Elle peut être réalisée par orchidectomie bilatérale ou pulpectomie testiculaire bilatérale. Elle entraîne un effondrement du taux de la testostérone circulante au seuil le plus bas ($< 0,5$ ng/ml), une impuissance sexuelle totale définitive et irréversible qui s'accompagne d'une disparition de la libido et des bouffées de chaleur fréquentes.

Elle a l'avantage d'être peu onéreuse, définitive et de ne pas poser la question de l'observance thérapeutique médicamenteuse.

Cependant, elle n'est plus beaucoup utilisée du fait du risque opératoire des patients souvent âgés et à l'état général altéré, et à cause du retentissement psychologique de l'intervention.

▪ *La castration chimique*

Elle repose sur l'administration des agonistes ou analogues de la LH-RH synthétiques (infiniment plus puissants que la LH-RH naturelle), qui ont pour effet de bloquer l'action de la LH-RH naturelle, de provoquer une chute de la testostérone circulante au seuil de la castration ($< 0,5$ ng/ml) en 21 jours et de maintenir cet effet tant que le patient est sous traitement.

La castration chimique a l'avantage théorique d'être réversible à l'arrêt du traitement.

Au début du traitement, avant que l'effet antagoniste n'apparaisse, l'agoniste de la LH-RH va d'abord provoquer une stimulation de l'hypophyse et donc une hyper-sécrétion de LH puis de testostérone, pouvant entraîner l'aggravation des symptômes préexistants (effet « flare-up »). Cet effet doit être prévenu par l'association d'un anti-androgène pendant les 3 premières semaines, débuté 8 jours avant l'analogue de la LH-RH.

Les effets secondaires de cette castration chimique sont comparables à ceux de la castration chirurgicale pour ce qui concerne en particulier l'impuissance sexuelle totale et les bouffées de chaleur.

Plusieurs agonistes de la LH-RH sont commercialisés. Ce sont des produits à effet-retard qui agissent par une injection intramusculaire ou sous cutanée tous les 28 jours, 2 mois, 3 mois ou 6 mois selon les produits et les doses utilisés.

▪ *Les anti-androgènes*

Ce sont des substances capables d'inhiber le métabolisme des androgènes circulants, et donc l'action des androgènes au niveau des organes cibles. On distingue deux catégories d'anti-androgènes : les anti-androgènes stéroïdiens et les anti-androgènes non stéroïdiens.

Les anti-androgènes stéroïdiens sont essentiellement représentés par l'acétate de cyprotérone. C'est un anti-androgène très puissant ayant un mode

d'action complet, à la fois sur la cellule prostatique en empêchant l'action de la testostérone intra-prostatique d'une part mais aussi au niveau de l'hypophyse en bloquant la sécrétion de LH d'autre part. Les effets secondaires sont l'impuissance sexuelle, parfois une gynécomastie, exceptionnellement une hépatite médicamenteuse.

Les anti-androgènes non stéroïdiens sont dépourvus d'action au niveau de l'hypophyse. Ils agissent essentiellement au niveau de la cellule prostatique en bloquant la pénétration de la testostérone dans la cellule, empêchant la stimulation cellulaire.

Ces produits provoquent une hypertestostéronémie circulante. Ils ne sont pas responsables d'impuissance sexuelle lorsqu'ils sont utilisés seuls, en revanche une gynécomastie douloureuse est fréquente. Le plus souvent, ils sont associés à une castration chimique ou chirurgicale pour avoir un blocage androgénique complet (testiculaire et surrénalien).

• *Les oestrogènes*

Ils ont été longtemps le traitement de référence du cancer de la prostate métastatique. Ils agissent en bloquant la sécrétion de la LH hypophysaire et, par conséquent, la sécrétion de la testostérone par les testicules.

Ils ne sont plus utilisés actuellement, en raison de leurs complications cardio-vasculaires et thrombo-emboliques.

• *Le blocage androgénique total (ou complet)*

Il consiste à associer, au-delà des premières semaines, un anti-androgène à la castration chimique ou chirurgicale. Le rationnel du blocage androgénique complet repose sur la conversion possible de grande quantité de DHEA d'origine surrénalienne en DHT. L'intérêt potentiel de l'anti-androgène est de bloquer l'activité des androgènes d'origine surrénalienne qui ne sont pas bloqués par la castration.

L'intérêt de l'association est un des sujets très discuté depuis plusieurs années. Un essai du National Cancer Institute (NCI), portant sur plus de 1300 patients (NCI 0105) n'a pas montré d'amélioration significative de la survie ou d'amélioration de la survie sans progression en cas de castration associée à l'anti-androgène flutamide, par rapport à la castration associée au placebo [129].

Dans une méta-analyse regroupant tous les essais commencés avant 1982 (22 études, 5710 patients), la survie des patients avec ou sans blocage complet a été identique les 2 premières années, et la différence de survie à 5 ans n'était pas significativement différente. Cependant, cette étude a montré un avantage pour le blocage complet en cas de maladie métastatique minime, pour les études avec anti-androgènes non-stéroïdiens, (survie à 2 ans améliorée) [130]. Cette amélioration modeste doit être tempérée par une morbidité surajoutée des anti-androgènes.

• *La question d'un traitement hormonal d'emblé ou différé*

Il n'a pas été établi de façon indiscutable que le traitement hormonal prolonge la survie. Plusieurs études avaient montré que l'hormonothérapie était

sans influence sur la survie et ce quelle que soit la date d'installation du traitement. Compte tenu de ces éléments, beaucoup d'urologues en particuliers anglo-saxons, ne commencent le traitement à visée hormonale que lorsque les symptômes cliniques de la maladie, en particulier algiques apparaissent. Cette attitude n'est pas adoptée en France. La raison essentielle est que tout en restant asymptomatique, le cancer de la prostate évolue souvent à bas bruit, et se révèle ultérieurement par des complications graves qui peuvent être évitées par un traitement plus précoce. Le traitement d'emblée permet de traiter un volume tumoral moins important. D'ailleurs, des études récentes randomisées concluent en faveur du traitement immédiat. L'étude du Medical Research Council (portant sur 938 patients comparant un traitement immédiat contre un traitement différé) montre que le traitement immédiat pour les malades métastatiques permet une survie plus longue [131].

▪ *La question d'un traitement hormonal continu ou intermittent*

La règle est d'utiliser le traitement à visée hormonale de manière continue tout au long de l'évolution de la maladie. Cependant, l'avènement du PSA a permis de constater qu'un certain nombre de patients répondent complètement au traitement hormonal avec une normalisation durable du taux de PSA. Pour ces bons répondeurs, certains ont proposé l'utilisation du traitement hormonal de manière intermittente sur des périodes de 3 à 6 mois, guidé par le taux de PSA [132, 133].

En effet, des études expérimentales montrent qu'un tel traitement peut en fait retarder l'apparition de l'hormonorésistance [134]. Par ailleurs, il a été démontré que le traitement à visée hormonale pouvait induire à long cours une mutation des récepteurs aux androgènes intra-cellulaires prostatiques aboutissant

à une diminution de l'efficacité thérapeutique. L'arrêt intermittent du traitement pourrait empêcher l'apparition de cette mutation [135].

L'avantage théorique du traitement intermittent est d'éviter les complications chroniques du traitement hormonal et d'améliorer la qualité de vie du patient pendant les phases d'arrêt du traitement, tout en conservant la possibilité de bloquer les cellules tumorales à la reprise du traitement.

Actuellement, il n'y a pas d'étude à long terme montrant l'équivalence du traitement intermittent et du traitement standard en terme de survie, ni de règle établie concernant le mode de traitement hormonal initial, les critères d'arrêt et de reprise de celui-ci [136].

Des études cliniques randomisées sont en cours pour préciser les bénéfices éventuels et l'efficacité de cette attitude thérapeutique couramment utilisée, en particulier en cas de récurrence biologique après traitement par prostatectomie totale ou radiothérapie d'un cancer localisé.

• *L'échappement hormonal*

Dans le cancer métastatique, le taux de réponse à la suppression androgénique est d'environ 80%. Malheureusement, dans les 2 ans qui suivent le traitement, 80% des patients échappent au contrôle par l'apparition d'une hormonorésistance qui semble être un phénomène multi-étapes et multiforme où différents facteurs peuvent être impliqués dans la progression tumorale. Le récepteur aux androgènes y joue un rôle clé par le biais d'amplifications géniques, de mutations du récepteur, de surexpression de la 5 alpha-réductase ou

de co-activateurs du récepteur, de «cross-talks» avec des récepteurs membranaires de facteurs de croissance [137].

Le développement de cette résistance pose un problème majeur puisqu'elle concerne toutes les formes d'hormonothérapie. La découverte d'autres cibles moléculaires et la compréhension des rôles et mécanismes des voies biologiques impliquées dans le cancer de la prostate devraient permettre de nouvelles approches thérapeutiques rationnelles afin d'améliorer la prise en charge des patients en échappement hormonal.

θ) Chimiothérapie

La chimiothérapie a jusqu'à présent une place limitée dans les cancers de la prostate au stade d'échappement hormonal. Elle a été longtemps considérée comme inefficace et limitée par sa toxicité chez des sujets âgés. Elle a vu des évolutions récentes grâce aux résultats de deux importantes études de phase III concernant l'activité du docetaxel: l'étude internationale TAX-327 et l'étude SWOG Intergroup 99-16.

Dans l'étude TAX-327 [138], les auteurs ont comparé l'association docetaxel-prednisone au schéma standard mitoxantrone-prednisone chez des patients ayant un cancer de la prostate métastatique en échappement hormonal après un traitement de première ligne. 1 006 patients ont été randomisés en trois groupes : un bras docetaxel 75 mg/m²/21jours, un bras docetaxel 30 mg/semaine 5 semaines sur 6 et un bras mitoxantrone toutes les 3 semaines. La suppression gonadique est maintenue alors que tous les autres traitements sont arrêtés. Tous les patients ont reçu de la prednisone (10 mg/jour). La survie globale est significativement augmentée dans le bras docetaxel tous les 21 jours (18,9 mois versus 16,4 mois, p=0,009) alors qu'elle ne l'est pas pour le schéma

hebdomadaire. Cette amélioration de la survie en intention de traiter a été retrouvée dans les différents sous-groupes définis par la présence ou pas de douleur, l'état général et l'âge. De plus, le docetaxel améliore significativement le contrôle des douleurs, la réponse biologique et la qualité de vie. Cette étude TAX-327 a donc montré que le docetaxel toutes les 3 semaines, associé à la prednisone, a une tolérance acceptable et améliore significativement la survie globale en diminuant de 24% le risque de décès.

L'étude SWOG 99-16 comparant l'association du docetaxel-phosphate d'estrémustine à la combinaison mitoxantrone-prednisone dans les tumeurs hormonorésistantes a retrouvé le même bénéfice en terme de survie globale (17,5 mois versus 15,6 mois, respectivement, $p = 0,01$), avec un risque de décès par cancer de la prostate diminué de 20%, mais au prix d'un taux de complications cardio-vasculaires important dans le groupe recevant l'estrémustine.

De ce fait, le docetaxel seul toutes les 3 semaines devient le nouveau standard thérapeutique dans les cancers de la prostate métastatiques hormonorésistants. Il ouvre de nouvelles perspectives d'associations thérapeutiques et de traitement à des stades plus précoces de la maladie en cours d'évaluation. En effet, un grand nombre de molécules sont actuellement développées dans le cancer de la prostate : des analogues de l'épothilones (nouvelle classe de cytotoxique inhibant la polymérisation des microtubules), des inhibiteurs de tyrosines kinases, des anticorps monoclonaux, des anti-Rank ligands (médiateur du métabolisme des ostéoclastes), des inhibiteurs de Bcl-2 (la protéine Bcl-2 est un inhibiteur de l'apoptose qui induit une résistance des cellules aux agents cytotoxiques), des anti-angiogéniques, et des antagonistes des récepteurs de l'endothéline. Le positionnement de ces molécules dites

ciblées à des stades plus précoces de la maladie devrait s'accompagner de résultats cliniques prometteurs.

B. Indications thérapeutiques selon les recommandations de l'AFU 2007

α) Bons pronostics

Les cancers de la prostate de bon pronostic sont représentés par les cancers localisés à risque faible avec un PSA ≤ 10 ng/ml, et un score de Gleason biopsique < 7 , et un stade TNM T1-T2a N0 M0.

Un patient présentant un cancer de la prostate cliniquement localisé à faible risque évolutif doit être informé des différentes modalités de prise en charge, incluant au minimum la surveillance active avec traitement différé, la prostatectomie totale (le curage ganglionnaire ilio-obturateur est optionnel), la radiothérapie externe du volume prostatique seul à une dose de 70 Gy ou plus, la curiethérapie avec implants permanents d'Iode 125. Cette information comprend une présentation des bénéfices et risques de chaque proposition thérapeutique.

Il n'y a pas de traitement standard des cancers localisés de la prostate à faible risque. Diverses options thérapeutiques doivent être discutées en fonction de l'âge au diagnostic, des caractéristiques locales (comme le volume prostatique ou l'existence de troubles mictionnels), des facteurs de comorbidités, des diverses contre-indications et des préférences du patient. 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.

β) Pronostics intermédiaires

Le groupe de risque intermédiaire correspond aux cancers de la prostate possédant au moins l'une des caractéristiques suivantes : un PSA > 10 ng/ml et < 20 ng/ml, ou un score de Gleason biopsique = 7, ou un stade clinique estimé à T2b.

La prise en charge des tumeurs du groupe intermédiaire est controversée et s'oriente selon les cas vers les options du groupe à faible risque ou celles du groupe à risque élevé. Les options thérapeutiques dans ce groupe sont moins nombreuses et ne répondent pas aux critères de choix de la surveillance active ou de la curiethérapie, même si certaines équipes proposent ces deux techniques lorsque le PSA est inférieur à 15 ng/ml.

Les traitements de référence sont donc la prostatectomie totale et la radiothérapie externe. Les modalités de la chirurgie ne diffèrent pas de celles décrites pour les stades de bon pronostic, sauf pour le curage ganglionnaire qui est recommandé. Il faut également informer le patient des possibilités d'un traitement adjuvant selon les résultats histopathologiques. La radiothérapie exclusive à dose conventionnelle est progressivement remplacée par la radiothérapie exclusive avec escalade de dose et la radiothérapie associée à une hormonothérapie courte.

γ) Mauvais pronostics

Les critères principaux de définition des tumeurs de mauvais pronostic sont représentés par les tumeurs ayant un stade TNM \geq T2c, ou N1, ou M1, ou un score de Gleason biopsique \geq 8, ou un PSA > 20 ng/ml. Les critères associés sont une vélocité du PSA > 2 ng/ml/an, un temps de doublement du PSA < 6

mois, un taux de biopsies positif > 50%, un pourcentage de cancer > 30%, un pourcentage de grade 4 > 50% ou présence de grade 5. Ces tumeurs à haut risque de progression sont définies comme des tumeurs ayant un potentiel accru de récurrence biologique, de maladie métastatique et de décès spécifique. Leur identification est fondamentale pour définir une stratégie thérapeutique adaptée, qui tend à être le plus souvent multi modale.

Le traitement de ces cancers comporte un traitement à visée locale ou loco-régionale reposant sur la chirurgie ou la radiothérapie et un traitement à visée systémique reposant à ce jour sur le traitement hormonal pour traiter les éventuelles micro-métastases occultes de ces tumeurs.

L'association hormono-radiothérapie conformationnelle reste le traitement de référence dans les tumeurs localement avancées pour les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans, y compris ceux ayant un envahissement des vésicules séminales, un score de Gleason ≥ 8 , un PSA > 10 ng/ml. Elle améliore la survie globale, spécifique et sans progression clinique et biologique. La dose d'irradiation doit être au minimum de 70 Gy. L'irradiation des aires ganglionnaires pelviennes est optionnelle. Une hormonothérapie adjuvante pendant 3 ans est bénéfique en terme de survie sans récurrence biologique aux patients présentant une tumeur à haut risque, en particulier en cas de score de Gleason ≥ 8 .

En effet, des études de phase III avec radiothérapie conformationnelle ont montré le rôle favorable d'une hormonothérapie adjuvante dans la prise en charge du cancer de la prostate localement avancé [140, 141].

L'essai EORTC 22863 [140], étudiant l'effet d'une radiothérapie de 70 Gy seule contre celle de la même dose associée à un traitement hormono-suppresseur de 3 ans, a montré avec un suivi médian de 66 mois chez les patients T1-T2 de grade 3 ou les patients de T3-T4 un avantage en survie sans

récidive clinique, en survie sans récidive biologique et en survie sans métastase pour le bras avec traitement adjuvant. L'association ne semble bénéfique que chez les patients ayant les critères pronostiques les plus sévères : stade > T2a, PSA > 20 ng/ml et score de Gleason ≥ 8 .

Dans l'essai RTOG 85-31 [141] comparant la radiothérapie exclusive à un traitement associant radiothérapie et traitement hormonal adjuvant à durée indéterminée ou jusqu'à progression de la maladie, il est intéressant de noter qu'une différence significative en termes de survie globale n'a été observée qu'au bout de 10 ans de suivi : à 5 ans, les survies globales des patients traités par radiothérapie exclusive ou par traitement combiné étaient respectivement de 71% et de 76%, et à 10 ans de 38% et de 47% ($p = 0,0043$). En revanche, pour les patients avec un score de Gleason 8-10, la différence en survie était déjà significative à 5 ans (53% vs 67%, $p = 0,0061$) et confirmée à 10 ans.

Cependant, les modalités de l'hormonothérapie et de radiothérapie sont encore discutées. Deux essais randomisés ont comparé une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) ou longue (2 ou 3 ans) [142, 143] et ont montré qu'une hormonothérapie adjuvante prolongée est bénéfique aux patients à haut risque (stade > T2, PSA > 20 ng/ml, score de Gleason > 7) et ceci est particulièrement vrai pour les patients avec un score de Gleason ≥ 8 .

L'essai du RTOG 92-02 [142] (comparant une hormonothérapie courte de 4 mois vs longue de 2 ans) incluait des patients présentant un cancer prostatique T2c à T4, sans atteinte ganglionnaire clinique, avec un taux de PSA ≥ 15 ng/ml. Les résultats à 5 ans montraient une amélioration significative, en faveur de l'hormonothérapie longue, de la survie sans récidive (46,4% vs 28,2%), de la survie spécifique (94,6% vs 91%) et du taux de métastases (11,5% vs 17%) sans bénéfice sur la survie globale. Pour les patients présentant un score de Gleason 8-10, le bénéfice de l'hormonothérapie prolongée est majeur, avec une survie statistiquement améliorée (à 5 ans : 81% vs 70,7%, $p = 0,044$).

L'essai EORTC 22961 [143] (comparant une hormonothérapie courte de 3 mois vs longue de 3 ans) incluait des patients présentant un cancer prostatique T2c-T4 ou N1-2. Les survies à 5 ans étaient 85,3% vs 80,6% ($p = 0,02$), en faveur de l'hormonothérapie longue.

La prostatectomie totale élargie non conservatrice avec curage ganglionnaire étendu ou la radiothérapie externe isolée à haute dose, en intention de guérir sont des options en monothérapie pour certaines tumeurs localement avancées présentant un faible risque métastatique : stade clinique T3a N0 M0, PSA < 10 ng/ml, score de Gleason < 7.

Il n'y a pas de bénéfice à effectuer un traitement hormonal avant la prostatectomie totale. L'hormonothérapie est indiquée en adjuvant à la prostatectomie totale en cas d'envahissement ganglionnaire, avec un bénéfice sur la survie globale.

La radiothérapie adjuvante à la prostatectomie totale améliore la survie sans récurrence biochimique et clinique à 5 ans lorsque les critères anatomopathologiques post-opératoires montrent une extension extra-prostatique, un envahissement séminal, des limites chirurgicales envahies, mais sans bénéfice actuellement sur la survie globale.

L'hormonothérapie isolée peut être un traitement des cancers de la prostate à haut risque mais doit être réservée aux patients âgés ou dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans. L'hormonothérapie immédiate donnerait une meilleure survie que l'hormonothérapie différée à l'apparition des signes cliniques notamment pour les tumeurs localement avancées T3-T4 M0. L'hormonothérapie repose sur les agonistes de la LH-RH associés ou non aux

anti-androgènes. Le traitement anti-androgène seul n'a pas de résultats à long terme connus.

Devant une suspicion d'atteinte ganglionnaire après bilan d'extension, il n'y a pas de standard pour la prise en charge thérapeutique. Le choix thérapeutique peut être discuté entre une hormonothérapie exclusive et immédiate (car il n'y a pas de preuve qu'un traitement radical chirurgical associé à l'hormonothérapie apporte un bénéfice au patient), une radiothérapie prostatique et ganglionnaire pelvienne associée à une hormonothérapie (sans lymphadénectomie préalable), une surveillance avec traitement différé en fonction du temps de doublement du PSA si le patient est asymptomatique et s'il le désire. Si le patient est jeune, avec un stade T1-T2 M0 et une espérance de vie supérieure à 10 ans, une confirmation histologique de la nature pN1 par lymphadénectomie étendue menée isolément est recommandée dans l'hypothèse d'un traitement chirurgical à visée curative (pN0 ou micro-métastase à l'examen anatomopathologique définitif).

Devant une atteinte ganglionnaire de découverte anatomopathologique il n'y a pas de standard pour la prise en charge thérapeutique. Le choix thérapeutique est ouvert entre une prostatectomie totale si l'envahissement ganglionnaire est minime et microscopique (≤ 2 ganglions), une radiothérapie externe de la loge prostatique et du pelvis, une hormonothérapie adjuvante dans les deux options précédentes, une surveillance avec traitement différé en fonction du temps de doublement du PSA si le patient est asymptomatique et s'il le désire.

Le stade métastatique (M1) se caractérise par une médiane de survie globale de 28 à 53 mois avec seulement 7% des patients traités par hormonothérapie sont encore en vie à 10 ans. Le taux de survie est fonction du

PSA initial, du score de Gleason, du volume métastatique et de la présence ou non de symptômes notamment osseux. Le traitement hormonal d'instauration précoce soit par un analogue de la LH-RH soit par une castration chirurgicale est recommandé en première ligne. Les métastases osseuses des cancers de la prostate hormono-résistants peuvent être traitées par biphosphonates pour prévenir les complications osseuses, ou par des traitements palliatifs comme la chimiothérapie par docétaxel ou mitoxantrone, la radiothérapie métabolique, la radiothérapie externe.

C. Recommandations pratiques de suivi du cancer de la prostate selon l'AFU 2007

Pour les patients en surveillance active, le suivi repose sur le toucher rectal et le dosage du PSA tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois en l'absence de modification. De plus, 10 à 12 biopsies seront réalisées de principe à 1 an puis tous les 2 à 3 ans jusqu'à 80 ans. Un traitement curatif sera proposé aux patients présentant des modifications du toucher rectal ou un temps de doublement du PSA inférieur à 3 ans ou l'apparition de grade de Gleason 4 ou 5 (score ≥ 7) sur les biopsies de surveillance.

Après prostatectomie totale, un premier dosage du PSA total est recommandé avant 3 mois, puis à 6 mois. Si le PSA total est indétectable, un dosage semestriel pendant les 3 premières années et ensuite annuel pendant 10 à 15 ans (ou plus en fonction de l'âge). Un seuil de PSA supérieur à 0,2 ng/ml est actuellement retenu pour définir l'échec biologique, éventuellement confirmé par un ou deux dosages successifs du PSA à 3 mois. Le délai de la récurrence et la vitesse d'élévation définie par le temps de doublement du PSA ont une valeur

pronostique importante. Le toucher rectal est recommandé en cas de PSA détectable ou s'il s'agit d'une tumeur de grade élevé ou si le risque de rechute local est important.

Après radiothérapie externe, un dosage sérique du PSA est recommandé tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans pendant au moins 10 ans. Il n'y a pas de valeur seuil définie. Un nadir inférieur à 1 ng/ml ou même inférieur à 0,5 ng/ml est corrélé avec une meilleure probabilité de survie. L'obtention du nadir peut être très tardive (> 36 mois). L'élévation du PSA de plus 2 ng/ml au-dessus du nadir est le signe le plus fiable pour définir une récurrence ou une persistance tumorale (critères de Phoenix). En cas d'hormonothérapie associée, la cinétique du PSA est modifiée et ces critères ne sont plus applicables. Un rebond du PSA peut survenir dans les mois qui suivent le traitement sans valeur prédictive défavorable. Le délai d'apparition de la rechute et le temps de doublement du PSA ont une valeur pronostique importante. Un toucher rectal est recommandé tous les ans ou en cas de symptomatologie urinaire ou d'élévation du PSA pour détecter une récurrence locale clinique.

Après curiethérapie par implants permanents, il n'y a pas de consensus sur le rythme et la durée du suivi : un dosage du PSA tous les 6 mois et un toucher rectal annuel sont habituellement réalisés pendant une durée de 10 ans. Un PSA nadir inférieur à 0,5 ng/ml est corrélé à une meilleure probabilité de survie. La rechute est définie par une élévation du PSA à nadir plus 2 ng/ml (critères de Phoenix). Ces critères sont plus difficiles à appliquer dans les premières années en raison du phénomène de rebond. L'indication de biopsies de prostate en cas d'augmentation du PSA doit tenir compte du phénomène de rebond et repose sur les possibilités de traitement de rattrapage local.

Après traitement par ultrasons de haute fréquence, un dosage du PSA est réalisé 3 mois après l'application des ultrasons. Une surveillance semestrielle du PSA peut être proposée pendant 3 ans, puis annuelle. Un nadir de PSA inférieur à 1 ng/ml voire 0,5 ng/ml à 3 mois est corrélé à un risque de récurrence faible. La réalisation de biopsies prostatiques de contrôle est proposée de principe pour une valeur de PSA supérieure à 1 ng/ml, ou en cas d'augmentation continue du PSA sur 3 prélèvements successifs, ou si la vitesse annuelle du PSA dépasse 0,75 ng/ml. L'échec du traitement par ultrasons est défini par la positivité d'une biopsie de contrôle, ou pour les patients présentant des biopsies négatives trois argumentations successives de la valeur du PSA avec une vitesse sur un an supérieure à 0,75 ng/ml.

Après traitement hormonal, un premier dosage du PSA est recommandé à 3 mois pour déterminer le nadir après traitement puis tous les 6 mois. La date d'obtention du nadir du PSA est un facteur pronostique.

V. PROBLEMATIQUE DE L'HORMONO-RADIOTHERAPIE

La chirurgie et la radiothérapie représentent classiquement les références en termes de traitement à visée curative des cancers de la prostate à un stade non métastatique. Si leur efficacité est démontrée pour les tumeurs à un stade intra-prostatique, ces stratégies thérapeutiques restent controversées pour les tumeurs localement évoluées.

L'hormonothérapie est considérée comme un traitement palliatif dont la durée d'action est limitée dans le temps. Toutefois, elle prolonge le contrôle de la tumeur primitive, obtenu par un traitement local.

Pour les cancers de la prostate localement évolués, les résultats obtenus par la radiothérapie externe seule restent médiocres : les taux de rémission clinique, et plus encore biochimique, diminuent progressivement, tant du fait des échecs locorégionaux que des disséminations métastatiques à distance [144].

Deux approches thérapeutiques ont été ainsi proposées pour améliorer ces résultats : l'une consiste à réaliser une radiothérapie avec escalade de dose, l'autre consiste en l'association d'une hormonothérapie à la radiothérapie. Cette dernière approche déjà ancienne connaît un regain d'intérêt ces dernières années grâce à de nombreuses données et résultats encourageants d'études cliniques publiées.

L'hormonothérapie potentialise les effets de la radiothérapie au sein du volume cible irradié en réduisant le risque de non stérilisation et/ou de récurrence locale, source de vague métastatique secondaire [145] par un effet de potentialisation de l'apoptose induite par la radiothérapie [146, 147, 148]. Elle agit en même temps sur la maladie infraclinique en dehors du volume cible irradié et diminue le risque d'évolution métastatique. Un autre intérêt potentiel de l'hormonothérapie néo-adjuvante est de diminuer le volume prostatique avant la radiothérapie et, ainsi, de permettre une moindre irradiation des tissus sains.

Les buts de l'association d'hormonothérapie et de radiothérapie dans le cancer de la prostate localement avancé sont d'améliorer le contrôle local, de diminuer l'incidence des métastases à distance, dans l'espoir d'augmenter la durée de rémission clinique et biochimique et de survie globale, tout en améliorant la qualité de vie, en permettant une réduction des effets secondaires et séquelles du traitement loco-régional.

Il apparaît alors nécessaire de définir des critères stricts et des facteurs prédictifs d'efficacité thérapeutique afin de pouvoir préciser la place réelle de cette stratégie thérapeutique dans la prise en charge des patients.

Pour illustrer notre étude sur l'intérêt du marqueur PSA au cours de l'hormonothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie dans le cancer de la prostate localement avancé, nous allons auparavant réaliser une méta-analyse centrée sur le sujet de l'hormonothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie.

Nous avons sélectionné 8 études [149-156] allant de 1986 à 2002 via Pub med, qui concernent le sujet de l'hormonothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate localement avancé, à risque intermédiaire et élevé (T1b-T4, N0-x, M0, ou Gleason ≥ 7 , ou PSA > 10 ng/ml). L'ensemble des études évalue l'intérêt de cette association thérapeutique au travers de la survie sans récurrence biochimique (PSA) dans 7 études dont 3 mettent l'accent sur l'étude du PSA [151, 152, 156] comme facteur prédictif de la réponse à l'hormonothérapie néo-adjuvante, du contrôle local, de la dissémination métastatique, de la survie sans récurrence, de la survie globale.

Les modalités de l'hormonothérapie néo-adjuvante consistent à réaliser un blocage androgénique complet par analogue de LH-RH associé à des anti-androgènes dans l'ensemble des études. La durée de ce blocage varie en fonction des études allant de 2, 3 voire 8 mois d'hormonothérapie néo-adjuvante. A celle-ci s'associe une hormonothérapie concomitante à la radiothérapie de 1 à 2 mois pour un certain nombre d'essais. Seule une étude utilise seulement des analogues de LH-RH pour une durée inférieure à 9 mois mais supérieure ou égale à 2 mois.

La radiothérapie externe et conformationnelle délivre de 65 à 70Gy sur le volume prostatique, dans l'ensemble des études. 5 essais comparent un bras radiothérapie seule à un bras hormonothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie. 3 études n'ont pas de bras radiothérapie exclusive. Dans l'étude Charles M. Ludgate *et al.*, la radiothérapie repose soit sur le cobalt 60, soit sur des photons de haute énergie de 10 Mev, soit sur une radiothérapie conformationnelle à partir de 1995.

Le tableau ci-dessous, résume les différentes caractéristiques
des études.

Etude	Type	Nombre de patients	Hormonothérapie (HT) néo-adjuvante à la radiothérapie (RT)	HT concomitante à la RT	HT post-RT
Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (1995) [149]	Essai prospectif randomisé	471 (2 bras)	2 mois (bras2)	Oui (bras2)	non
Jacques Laverdière <i>et al.</i> (1997) [150]	Essai prospectif randomisé	120 (3 bras)	3 mois (bras2) 3 mois (bras3)	Oui (bras3)	6 mois (bras3)
P. Richaud <i>et al.</i> (1997) [151]	Essai prospectif	105	Oui, médiane de 3 mois	non	non
J. Crook <i>et al.</i> (2004) [152]	Essai randomisé multi centrique prospectif	378 (2 bras)	3 mois (bras1) 8 mois (bras2)	non	non
AV. D'Amico <i>et al.</i> (2004) [153]	Essai prospectif randomisé	206 (2 bras)	2 mois (bras2)	Oui (bras2)	4 mois (bras2)
96-01 Radiation Oncology Group Trans Tasmanien (ROGTT) (2005) [154]	Essai randomisé prospectif contrôlé	818 (3 bras)	2 mois (bras2) 5 mois (bras3)	1 mois (bras2) 1 mois (bras3)	non non
Charles M. Ludgate <i>et al.</i> (2005) [155]	Essai prospectif	407	Oui, non détaillée	Oui, non détaillée	non détaillée
M. Mitchell <i>et al.</i> (2007) [156]	Essai rétrospectif	119	Oui, de 2 à 9 mois	Oui, non détaillée	Non

Dans les études à plusieurs bras, le bras 1 correspond à un traitement par radiothérapie seule hormis l'étude de J. Crook et al.

Les résultats de ces différentes études figurent dans
le tableau ci-dessous.

L'étude du RTOG de 1995, a été révisé en tenant compte du PSA et publié en 2001 [157].

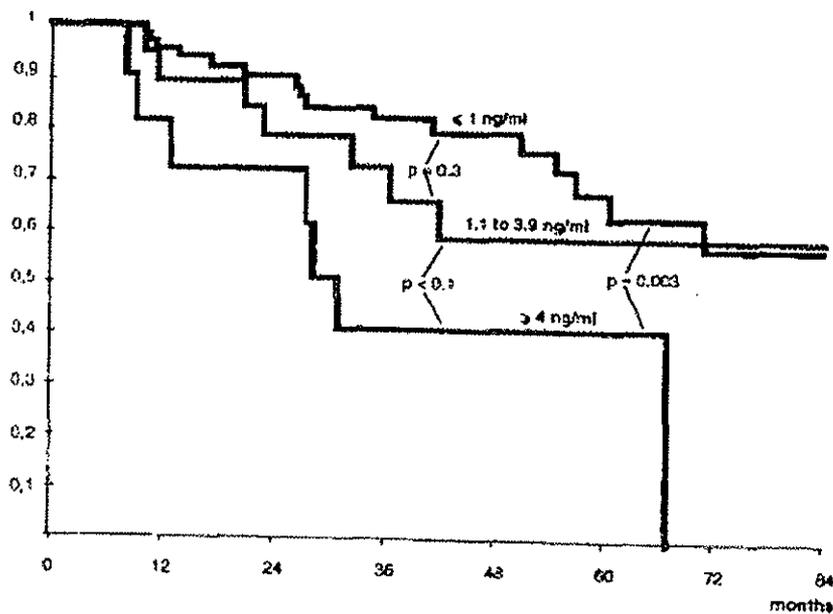
Etude	Survie sans récidive biochimique	Contrôle local	Dissémination métastatique	Survie sans progression	Survie globale
RTOG 1995		46%(bras2) vs 71% (bras1) (p<0,001)	34% (bras2) vs 41% (bras1) (p=0,09)	36% (bras2) vs 15% (bras1) (p<0,001)	environ 60% dans les 2 bras (p=0,7)
RTOG 2001 [157]	24% vs 10% (p<0,0001) PSA < 1,5ng/ml	42%(bras2) vs 30% (bras1) (p=0,016)	34% (bras2) vs 45% (bras1) (p=0,04)	33%(bras2) vs 21% (bras1) (p=0,004)	70% (bras2) vs 52% (bras 1) (p=0,015)
Charles M. Ludgate <i>et al.</i> (2005)	-p<0,0001 pour PSAi -p=0,01 pour Gleason -p=0,16 pour âge du diagnostic -p=0,42 pour stade T				-p=0,25 pour PSAi -p=0,31 pour Gleason -p=0,052 pour âge du diagnostic -p=0,18 pour stade T
Jacques Laverdière <i>et al.</i> (1997)	-PSA à 12 mois: bras3 < bras2 < bras1 (p<0,0001) -PSA à 24 mois: pas de différence significative entre bras 2 et 3				

Etude	Survie sans récidive biochimique	Contrôle local	Dissémination métastatique	Survie sans progression	Survie globale
P. Richaud <i>et al.</i> (1997)	p<0,001 pour PSA pré-RT				
J. Crook <i>et al.</i> (2004)	22,2% vs 22,3% pas de différence significative	10,2% vs 6,5% pas de différence significative	3,4% vs 4,4% pas de différence significative		
D'Amico <i>et al.</i> (2004)	46 (bras1) contre 21 (bras2) (p<0,001)			88% (bras2) vs 78% (bras1) (p=0,04)	
96-01 ROGTT (2005)	Groupe 2 > groupe 1 (p=0,002) Groupe 3 > groupe 1 (p<0,001)	Groupe 2 > groupe 1 (p=0,001) Groupe 3 > groupe 1 (p<0,0001)		Groupe 2 > groupe 1 (p=0,0001) Groupe 3 > groupe 1 (p<0,46)	
M. Mitchell <i>et al.</i> (2007)	p=0,0016 pour PSA pré-RT ≤ 1 ng/ml				p=0,0045 pour PSA pré-RT ≤ 1 ng/ml

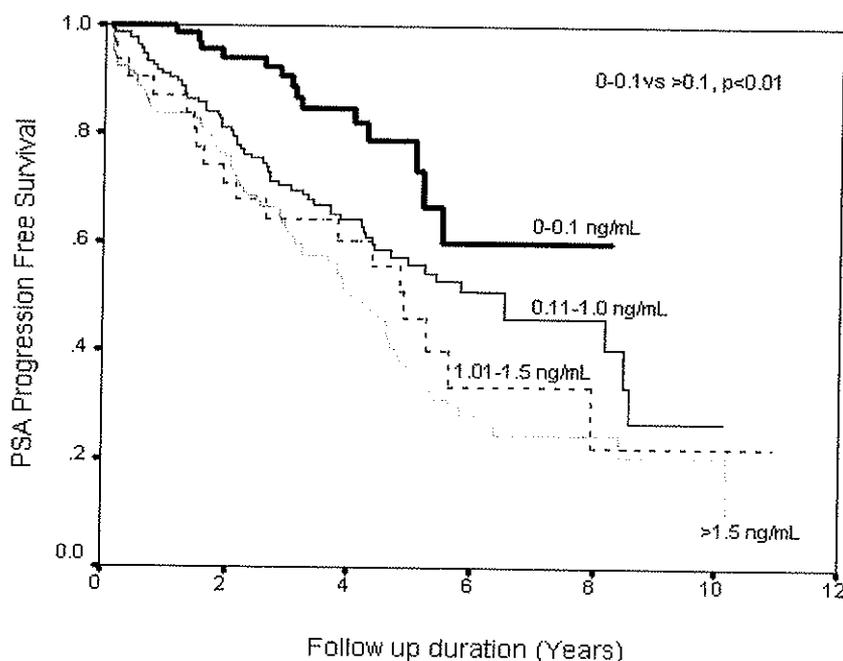
L'ensemble des études s'accorde pour montrer une significativité sur la survie sans récidive biochimique, de l'hormonothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie versus radiothérapie seule. Les études de Darren M. Mitchell *et al.*, Charles M. Ludgate *et al.* et P. Richaud *et al.* démontrent d'ailleurs que la survie sans récidive biochimique est significativement liée au PSA post-

hormonothérapie néo-adjuvante (ou PSA pré-radiothérapie). Cette réponse à l'hormonothérapie néo-adjuvante évaluée par le PSA post-hormonothérapie apparaît d'un intérêt pronostique majeur.

En effet, l'étude de P. Richaud *et al.* montre qu'avec un recul de 52 mois, 94% des patients en rémission clinique complète ont un PSA pré-radiothérapie < 4 ng/ml et 84% ont un PSA pré-radiothérapie ≤ 1 ng/ml ($p < 0,001$). La concentration sérique médiane de PSA est passée de 26 ng/ml avant hormonothérapie, à 0,6 ng/ml après hormonothérapie (extrêmes : 0,1-9,2 ng/ml). De plus, il existe une forte corrélation entre la valeur du PSA post-hormonothérapie et la masse tumorale initiale appréciée par le stade et surtout le PSA initial ; en effet, sur les onze malades avec un PSA post-hormonothérapie ≥ 4 ng/ml, dix ont un cancer de stade C et neuf un PSA initial > 20 ng/ml ($p = 0,01$). Un PSA post-hormonothérapie ≥ 4 ng/ml et une survie sans rechute médiocre sont fortement corrélés ($p < 0,0001$). Le graphique ci-dessous représente des courbes actuarielles de survie sans rechute biologique selon la concentration du PSA post-hormonothérapie.



L'essai de Charles M. Ludgate *et al.* montre que la survie sans récurrence biochimique est plus importante pour les sujets ayant un PSA pré-radiothérapie ≤ 1 ng/ml que ceux avec un PSA > 1 ng/ml ($p < 0,009$). De la même manière, les sujets ayant un PSA pré-radiothérapie compris entre 0,11 et 1 ng/ml ont une meilleure réponse biochimique que ceux avec un PSA $> 1,5$ ng/ml ($p = 0,007$). Le graphique ci-dessous représente des courbes actuarielles de survie sans récurrence biochimique selon la concentration du PSA pré-radiothérapie.



La publication de Darren M. Mitchell *et al.* montre qu'avec un recul médian de 49 mois, le taux de survie sans rechute biochimique est significativement plus élevé chez les patients ayant un taux de PSA ≤ 1 ng/ml avant le début de la radiothérapie par rapport à ceux avec un PSA > 1 ng/ml (84% contre 60%, $p = 0,0016$). De plus, il existe une corrélation entre un taux bas de survie sans rechute biochimique et une valeur basse du PSA initial et du score de Gleason. Les graphiques ci-dessous représentent des courbes de survie sans rechute biochimique en fonction du PSA post hormonothérapie (figure 1),

des courbes de survie globale en fonction du PSA post-hormonothérapie (figure 2) et des courbes de survie sans rechute biochimique en fonction du score de Gleason (figure 3).

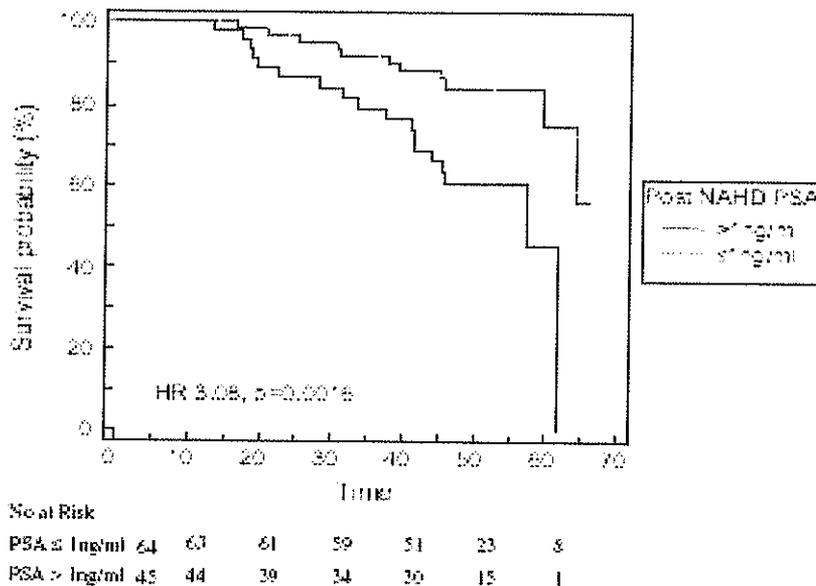


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve for biochemical failure-free survival. Post NAHD PSA = post neoadjuvant hormonal deprivation prostate-specific antigen level.

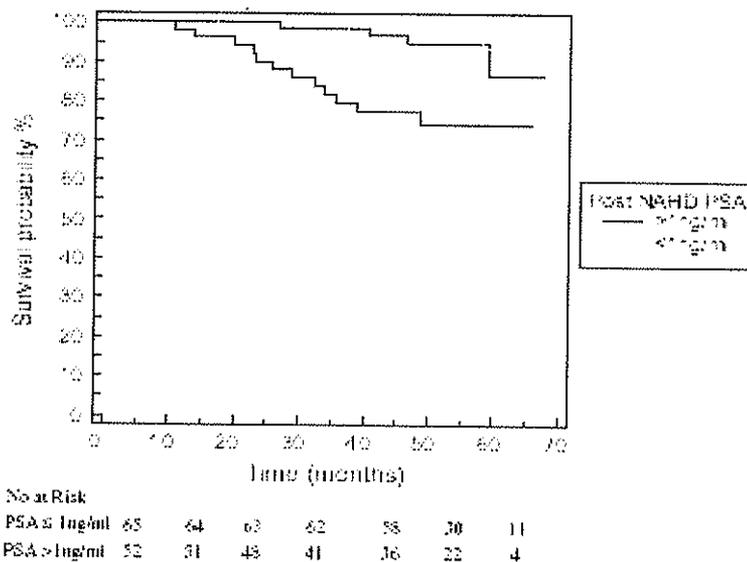


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curve for overall survival. Post NAHD PSA = post neoadjuvant hormonal deprivation prostate-specific antigen level.

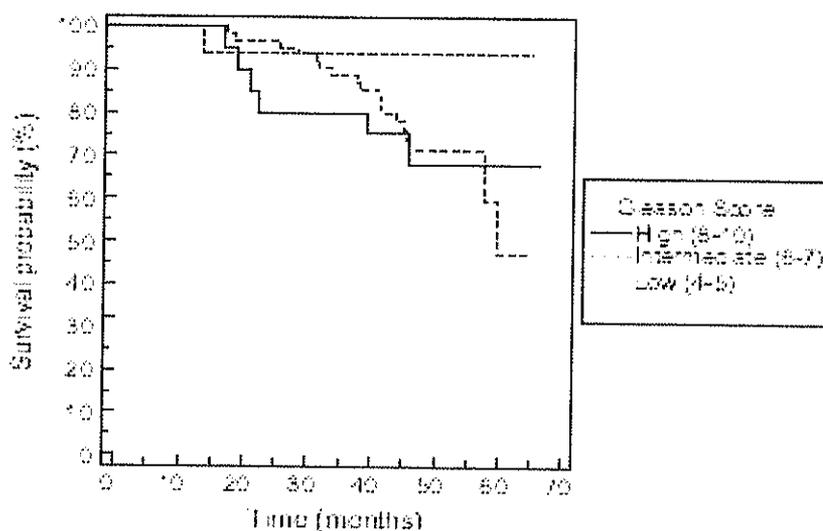


Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves for biochemical failure-free survival by Gleason score.

L'étude de J. Crook *et al.* met en évidence que le PSA pré-radiothérapie est d'autant plus bas que l'hormonothérapie néo-adjuvante est prolongée, 8 mois (bras 2) versus 3 mois (bras 1). Ainsi dans le bras 2, le PSA post-hormonothérapie est à 0,16 ng/ml contre 0,30 ng/ml dans le bras 1 ($p < 0,001$). Cependant, aucune différence statistiquement significative entre les 2 bras n'est mise en évidence en ce qui concerne le taux actuariel de survie sans récurrence biochimique : à 3 ans 66% dans le bras 1 contre 68% dans le bras 2 et à 5 ans 61% dans le bras 1 contre 62% dans le bras 2 ($p = 0,36$).

L'étude canadienne de J. Laverdière *et al.* évoque le PSA post-radiothérapie et affirme que le PSA nadir est significativement plus bas avec l'association d'hormonothérapie et de radiothérapie. En effet, seulement 56,1% de patients du bras 1 (radiothérapie seule) obtiennent un PSA nadir ≤ 1 ng/ml contre 92,5% de patients du bras 2 (3 mois d'hormonothérapie néo-adjuvante suivie de radiothérapie) et 97,1% de patients du bras 3 (hormonothérapie néo-adjuvante de 3 mois, concomitante, et adjuvante de 6 mois après l'irradiation). De plus, le PSA nadir est significativement plus bas dans le bras 3 par rapport au bras 2 : 0,3 ng/ml versus 0,8 ng/ml. Le PSA à 12 mois après la fin de la

radiothérapie indique une différence statistiquement significative entre les 3 groupes ($p < 0,0001$) ; mais à 24 mois, il n'existe pas de différence significative entre les bras 2 et 3. Le tableau ci-dessous résume les valeurs du PSA médian des 3 groupes à 12 mois et à 24 mois après la fin de la radiothérapie.

Table 3. Measurements of median serum PSA* levels

Time in months postradiotherapy	Group 1	Group 2	Group 3
12 months	1.56 ng/ml	0.6 ng/ml	0.2 ng/ml
24 months	1.20 ng/ml	0.65 ng/ml	0.5 ng/ml

* PSA = prostate specific antigen.

Sur le plan du contrôle local, les auteurs montrent une différence statistiquement significative entre un traitement par hormonothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie versus radiothérapie seule. L'essai du RTOG de 1995 présente un $p < 0,001$ révisé à $p < 0,016$ en 2001. Il en est de même dans l'étude du ROGTT de 2005, qui démontre par ailleurs que ceci est vrai dans le cadre d'une hormonothérapie néo-adjuvante courte ($p = 0,001$) ou longue ($p < 0,0001$). Cependant, l'essai de J. Crook *et al.* ne met pas en évidence de différence statistiquement significative sur le contrôle local entre une hormonothérapie néo-adjuvante courte ou longue.

Quant à la dissémination métastatique, le RTOG de 1995 ($p = 0,09$) révisé en 2001 ($p = 0,04$) met en évidence une significativité (qui peut être d'ailleurs à discuter), en rapport avec l'hormonothérapie néo-adjuvante ; mais l'étude de J. Crook *et al.* ne conclut pas à une différence significative entre 3 et 8 mois d'hormonothérapie néo-adjuvante.

En ce qui concerne la survie sans progression, 3 études concluent à une significativité. L'étude RTOG de 1995 ($p < 0,001$), révisé en 2001 ($p = 0,004$) et les essais de AV. D'Amico *et al.* ($p = 0,04$) et ROGTT, abondent en effet dans ce sens.

Pour ce qui est de la survie globale, les études divergent quant à leurs conclusions. Pour M. Mitchell *et al.*, elle dépend du PSA pré-radiothérapie : ($p = 0,0045$) pour un $PSA \leq 1$ ng/ml. Pour M. Ludgate *et al.*, il en est de même ($p = 0,08$). De plus, cet essai démontre que la survie globale n'est pas liée au PSA initial ($p = 0,25$). Enfin, si le RTOG de 1995 ne permet pas de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre un traitement par hormonothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie versus radiothérapie seule ($p = 0,7$), le RTOG de 2001 démontre le contraire ($p = 0,015$).

Concernant le contrôle local et la survie sans progression, bon nombre d'études montrent une significativité du traitement par hormonothérapie néo-adjuvante associée à la radiothérapie versus radiothérapie seule. En revanche, sur la dissémination métastatique et la survie globale, peu d'études portent sur ces facteurs, mais elles semblent significatives.

En général, l'ensemble des études montre une significativité d'efficacité thérapeutique d'un traitement par hormonothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie. Cependant, un certain nombre de critiques peuvent être portées.

Tout d'abord, nous pouvons remarquer que les patients considérés comme à haut risque, ne présentent pas forcément les mêmes critères de PSA, de Gleason et de stade TNM d'inclusion. En effet, pour AV. D'Amico *et al.* par exemple, les sujets sont considérés à haut risque lorsque le PSA est ≥ 10 ng/ml

et/ou à partir de stade T1b, quand ce taux est > 20 ng/ml pour Charles M. Ludgate *et al.* et/ou à partir de stade T3.

D'autre part, l'effectif de patients inclus dans certaines études (P. Richaud *et al.*, M. Mitchell *et al.*, J. Laverdière *et al.*, AV. D'Amico *et al.*) peut être jugé comme faible.

Ensuite, les protocoles thérapeutiques sont différents d'un essai à l'autre. En ce qui concerne l'hormonothérapie, elle peut être néo-adjuvante, associée ou non à une administration concomitante, voire poursuivie après la radiothérapie. Si les modalités d'administration de l'hormonothérapie néo-adjuvante et les molécules employées sont bien décrites, les durées du traitement hormonal différent selon les études pour aller de 2 mois minimum à près de 9 mois. Pour ce qui est de la radiothérapie, si celle-ci est la plupart du temps conformationnelle, parfois comme dans l'étude de Charles M. Ludgate *et al.*, elle peut faire appel à des techniques différentes tels le cobalt 60 ou photons de 10 MeV.

Certains essais comme celui de M. Mitchell *et al.* concluent à une significativité sur la survie sans récurrence biochimique, ou à une absence de significativité entre 3 et 8 mois d'hormonothérapie néo-adjuvante comme dans l'essai de J. Crook *et al.* sans préciser la puissance.

Enfin, dans le cadre de la survie sans récurrence biochimique, les études divergent sur la définition même de la rechute du PSA. Pour AV. D'Amico *et al.*, elle se définit sur un PSA > 1 ng/ml ou après deux élévations consécutives de 0,2 ng/ml ou plus. Charles M. Ludgate *et al.* la définit tout comme le ROGTT et M. Mitchell *et al.*, selon les critères de la Canadian Consensus Definition et les recommandations de RTOG-ASTRO Phoenix [140], à savoir par une

augmentation de 2 ng/ml par rapport au nadir post-thérapeutique. P. Richard *et al.* parle de récurrence biochimique sur un PSA > 4ng/ml ou compris entre 1 et 4 ng/ml sur deux dosages successifs.

Ainsi, l'ensemble de ses critiques sur les modalités thérapeutiques, l'inclusion et le nombre des patients et la définition de rechute biochimique doivent pondérer les résultats fournis par les auteurs, et surtout sur la question posée, à savoir la réponse biochimique.

En conclusion, il apparaît que l'hormonothérapie néo-adjuvante courte associée à une irradiation prostatique de 70 Gy peut améliorer la survie des patients du groupe intermédiaire. Dans ce cadre là, le PSA post-hormonothérapie néo-adjuvante se révèle être l'un des facteurs pronostiques, permettant de montrer l'efficacité de cette stratégie thérapeutique. L'étude de Charles M. Ludgate *et al.* avance même une valeur de 0,1 ng/ml pour le PSA pré-radiothérapie, comme facteur pronostique essentiel à la bonne réponse ultérieure de la radiothérapie.

Cependant, malgré le bénéfice de cette stratégie thérapeutique, de nombreuses questions restent en suspens quant à la définition des catégories de patients concernés (formes localement évoluées ou formes localisées à haut risque), aux critères stricts d'efficacité et aux modalités précises d'application de cette hormonothérapie. Quel protocole d'hormonothérapie néo-adjuvante recommandé? Analogues de LH-RH ou anti-androgènes seuls, ou les deux associés? A quelle durée: 3 ou 8 mois d'hormonothérapie néo-adjuvante? Les études semblent être favorables à un blocage androgénique complet, et montrent le faible intérêt à le prolonger au delà de 3 mois, ce qui par la même occasion minimise les effets secondaires.

Doit-il y avoir un consensus ou une prise en charge au cas par cas devant la sensibilité différente des patients à l'hormonothérapie? Le PSA post-

hormonothérapie peut-il être considéré comme un facteur prédictif fiable de la bonne réponse ultérieure à la radiothérapie, et par conséquent de la bonne réponse globale au traitement? Ceci permettrait une meilleure sélection des groupes de patients dont la tumeur est associée à un risque élevé de rechute, qui pourront ainsi bénéficier d'autres stratégies thérapeutiques, par exemple la radiothérapie conformationnelle avec escalade de dose.

Dans l'avenir, des essais complémentaires paraissent nécessaires pour affiner l'interprétation et l'utilisation de ce facteur pronostique post-hormonothérapie néo-adjuvante.

VI. INTERET CINETIQUE DU MARQUEUR PSA AU COURS DE L'HORMONOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE A LA RADIOTHERAPIE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE LOCALEMENT AVANCE : ETUDE RETROSPECTIVE

A. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective au cours de la période de 1999 à 2007 à partir de dossiers de patients atteints de cancer de la prostate traités dans le service de radiothérapie du C.H.R.U. de Limoges.

Pour rechercher ces patients, nous nous sommes servis du code PMSI correspondant aux cancers de la prostate traités par radiothérapie.

Les données étaient accessibles dans les dossiers de chaque patient ou sur les logiciels Crossway et Sharedoc.

Les données recueillies ont été saisies et enregistrées dans un tableur Excel. Les analyses statistiques descriptives ont été réalisées avec le logiciel Statview.

Parmi les 804 dossiers analysés, 252 patients ont bénéficié d'un traitement par hormonothérapie néo-adjuvante soit par analogues de LH-RH (117 patients), soit par anti-androgènes (135 patients), suivie de radiothérapie.

Dans les essais internationaux, le traitement hormonal de référence est l'analogue de LH-RH. De ce fait, pour notre étude, nous n'avons sélectionné que des patients traités par analogues de LH-RH et exclus ceux traités par anti-androgènes. Parmi les 117 patients sous analogues de LH-RH, nous avons inclus 71 patients dans notre étude. 46 patients sont exclus de l'étude par manque de données de la valeur du PSA post-hormonothérapie néo-adjuvante ou du PSA post-radiothérapie.

Le but de notre étude est d'évaluer l'intérêt de l'association hormonothérapie suivie de radiothérapie dans le cancer de la prostate localement avancé à travers l'évolution de la cinétique du marqueur PSA. Le PSA est-il un facteur prédictif de la réponse à l'hormonothérapie néo-adjuvante? Le PSA post-hormonothérapie néo-adjuvante est-il un facteur prédictif de la bonne réponse à la radiothérapie? La réponse de l'hormonothérapie néo-adjuvante est-elle un facteur prédictif de la réponse globale?

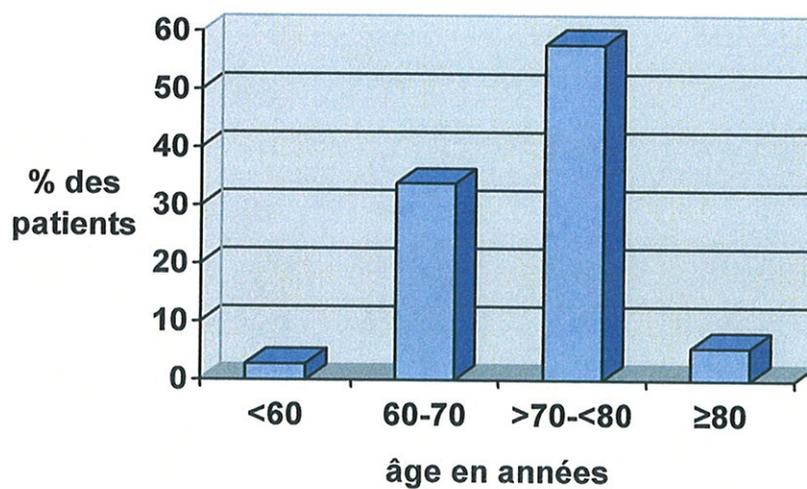
B. Résultats

α) Caractéristiques de la population étudiée

▪ Age

L'âge médian au jour du diagnostic de cancer est de 73 ans. Les âges extrêmes sont de 56 à 83 ans. 2 patients ont moins de 60 ans (2,8%), 24 patients ont entre 60-70 ans (33,8%), 41 patients ont plus de 70 ans mais moins de 80 ans (57,7%), et 4 patients ont 80 ans ou plus (5,6%).

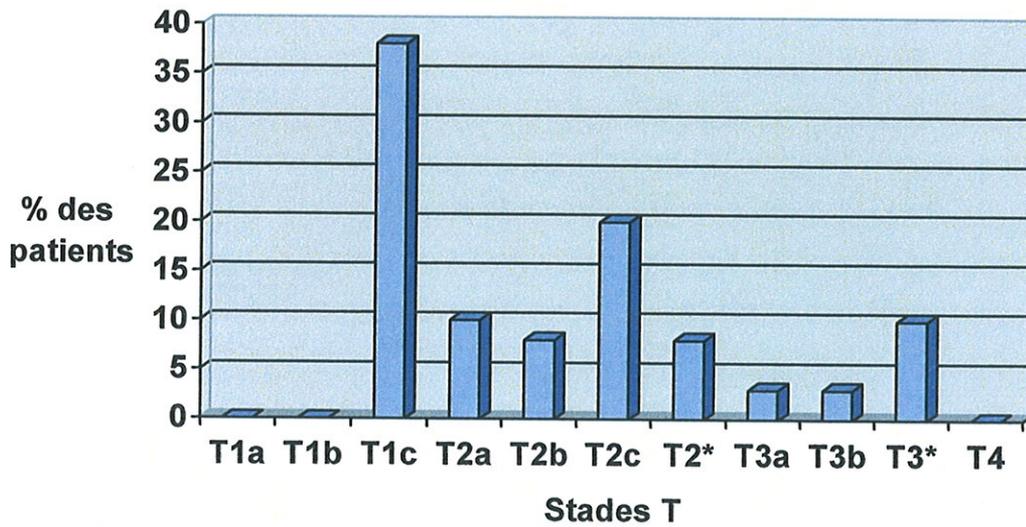
Répartition des patients en % en fonction des tranches d'âge au moment du diagnostic



▪ *Stade TNM*

Il n'y a aucun patient en stade T1a ni T1b ni T4. Nous retrouvons 27 patients en stade T1c (38%), 7 patients en stade T2a (10%), 6 patients en stade T2b (8%), 14 patients en stade T2c (20%), 6 patients en stade T2 sans précision (8%), 2 patients en stade T3a (3%), 2 patients en stade T3b (3%) et 7 patients en stade T3 sans précision (10%).

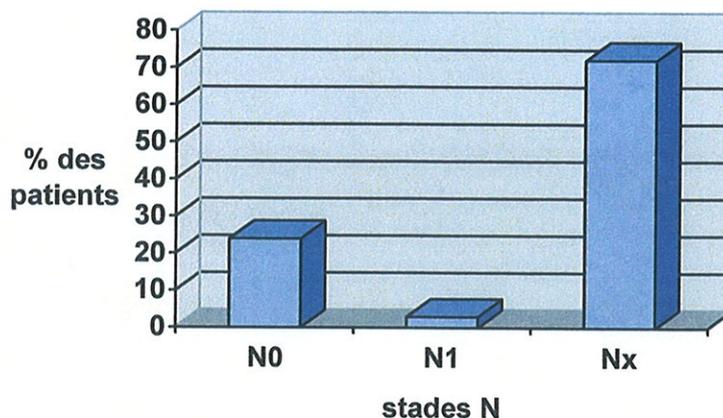
Répartition des patients en % en fonction des différents stades T



**Stade T sans précision*

Concernant l'atteinte ganglionnaire, 17 patients sont en stade N0 (24%), 3 patients en stade N1 (4%) et 51 patients en stade Nx (72%).

Répartition des patients en % en fonction des différents stades N

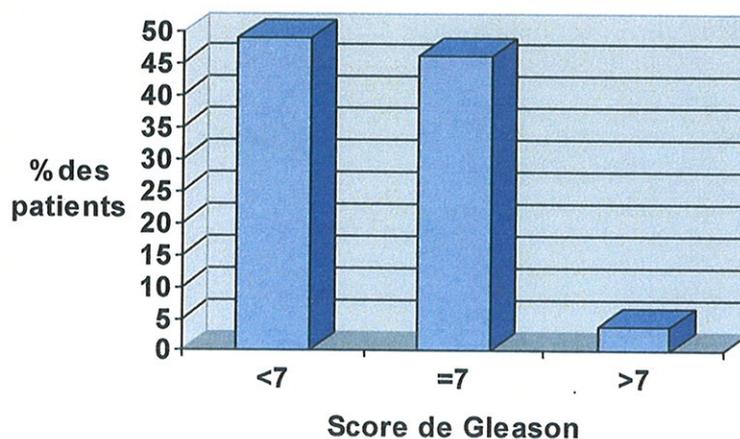


Quant à l'atteinte métastatique à distance, 100% des patients sont en stade M0.

▪ *Score de Gleason*

35 patients ont un score de Gleason inférieur à 7 (49%). 33 patients ont un score de Gleason égal à 7 (46%). 3 patients ont un score de Gleason supérieur à 7 (4%).

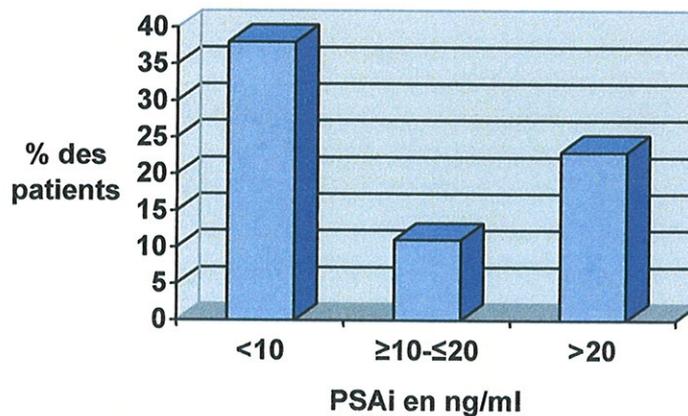
Répartition des patients en % en fonction du score de Gleason



▪ Valeur du PSA initial en ng/ml (PSAi)

La moyenne du PSAi est de $17,9 \pm 17,8$ ng/ml. La médian est de 10,2 ng/ml. Les valeurs extrêmes du PSAi sont de 3,40 ng/ml à 101,0 ng/ml. 27 patients ont un PSAi inférieur à 10 ng/ml (38%). 8 patients ont un PSAi supérieur ou égal à 10 ng/ml mais inférieur ou égal à 20 ng/ml (11%). 16 patients ont un PSAi supérieur à 20 ng/ml (23%).

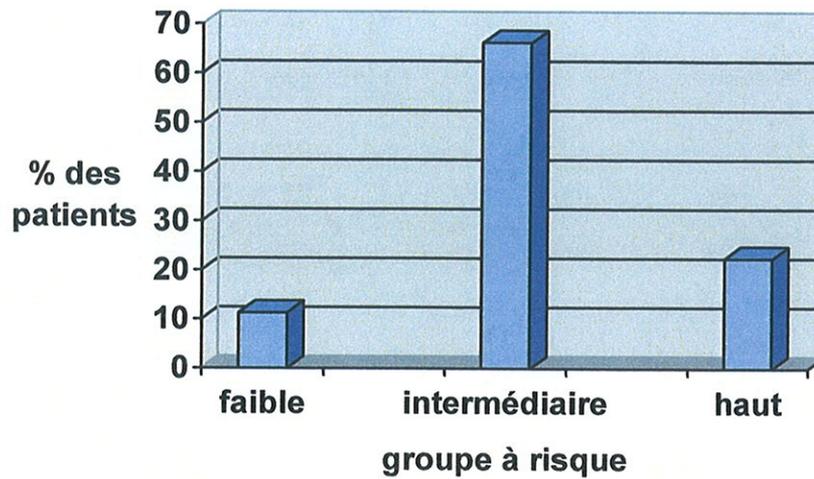
Répartition des patients en % en fonction des valeurs du PSAi en ng/ml



▪ Classification de D'Amico

63 patients présentent un cancer de la prostate localement avancé : 47 patients appartiennent au groupe à risque intermédiaire (66,2%) et 16 patients au groupe à haut risque (22,5%). Cependant, nous retrouvons 8 patients du groupe à faible risque (11,5%).

Répartition des patients en % en fonction des groupes à risque
selon la classification de D'Amico



▪ *Bilan d'extension*

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan d'extension par scanner abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse. 100% de patients ont un bilan d'extension négatif.

▪ *Curage ganglionnaire*

20 patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire. Parmi eux, 3 patients ont un curage positif (4%) et 17 ont un curage négatif (24%). Le curage est non réalisé chez 51 patients (72%).

β) Modalités des traitements

▪ *Hormonothérapie néo-adjuvante*

Tous les patients sont sous analogues de LH-RH (10 patients sous Decapeptyl, 52 sous Enantone et 9 sous Zoladex) associés à des anti-androgènes les trois premières semaines pour éviter l'effet flare-up. L'hormonothérapie néo-adjuvante est courte puisque la durée moyenne est d'environ 3 mois.

▪ *Hormonothérapie concomitante à la radiothérapie*

58 patients ont eu de l'hormonothérapie concomitante à la radiothérapie (88%). 8 patients n'en ont pas eu (12%). 5 dossiers n'ont pas eu de renseignement sur le sujet.

▪ *Hormonothérapie post-radiothérapie*

56 patients ont poursuivi l'hormonothérapie après la radiothérapie (80%). 14 patients n'en ont pas bénéficié (20%). Seulement un dossier n'a pas eu de renseignement sur le sujet. La durée médiane de l'hormonothérapie post-radiothérapie est de 7 mois.

Le tableau ci-dessous indique la répartition des patients en fonction de la durée de l'hormonothérapie post-radiothérapie.

Durée de l'hormonothérapie post- radiothérapie	Nombre de patients
≤ 3 mois	24 (43%)
> 3 ≤ 6 mois	3 (5%)
> 6 ≤ 9 mois	3 (5%)
12 mois	1 (2%)
Entre 12-24 mois	8 (14%)
Entre 24-32 mois	11 (20%)
> 32 mois	5 (9%)

▪ *Radiothérapie*

La radiothérapie s'effectue grâce à des photons de 25 Mev produits par l'accélérateur linéaire Clinac 2300 CD. 61 patients ont reçu la dose habituelle de 70 à 74 Gy (86%). 10 patients (14%) ont bénéficié d'une radiothérapie hypofractionnée de 55 à 57 Gy à raison de 3 Gy par séance et 4 séances par semaine, à cause d'un âge avancé et du risque cardio-vasculaire.

γ) Analyse des résultats obtenus après traitement

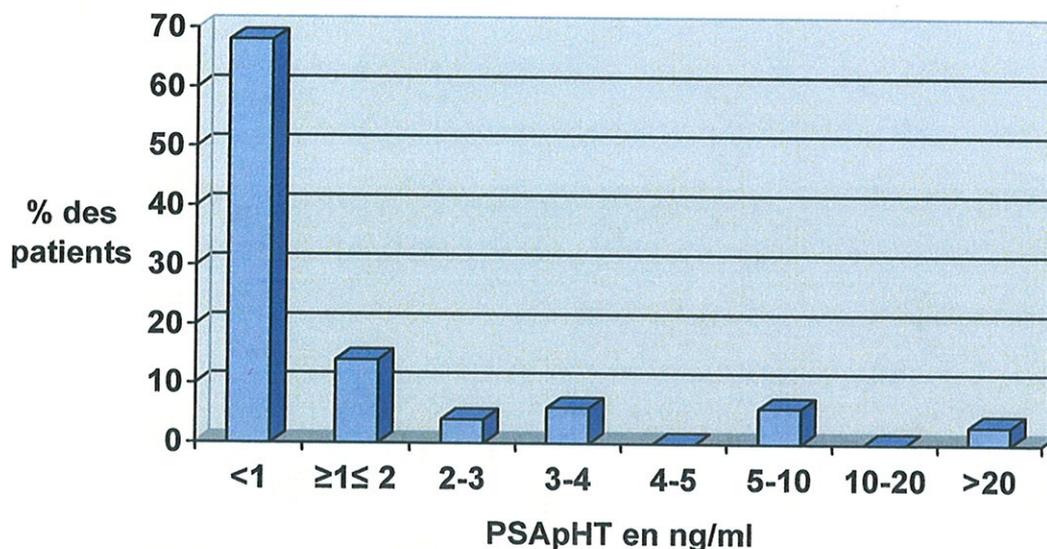
▪ *PSA post-hormonothérapie néo-adjuvante en ng/ml (PSApHT)*

Le dosage du PSA est réalisé juste après la fin du traitement hormonal.

Le tableau ci-dessous indique la répartition des patients en fonction des tranches de valeur du PSA obtenu après traitement hormonal (PSApHT).

PSApHT	Nombre de patients
< 1 ng/ml	48 (68%)
$\geq 1 \leq 2$ ng/ml	10 (14%)
Entre 2-3 ng/ml	3 (4%)
Entre 3-4 ng/ml	4 (6%)
Entre 4-5 ng/ml	0
Entre 5-10 ng/ml	4 (6%)
Entre 10-20 ng/ml	0
> 20 ng/ml	2 (3%)

Répartition des patients en % en fonction des valeurs
du PSApHT en ng/ml



Après une hormonothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie de 2 à 3 mois, nous constatons qu'il existe généralement une chute importante du PSA, témoignant en principe d'une bonne réponse à l'hormonothérapie néo-adjuvante. En effet, 86% des patients ont un PSApHT ≤ 3 ng/ml, dont seulement 4% des patients possédant un PSApHT entre 2-3 ng/ml. La concentration sérique

médiane du PSA est passée de 10,2 ng/ml avant hormonothérapie (moyenne : $17,9 \pm 17,8$ ng/ml et extrêmes : de 3,4 ng/ml à 101,0 ng/ml), à 0,8 ng/ml après hormonothérapie (moyenne : $2,0 \pm 4,3$ ng/ml et extrêmes : de 0,02 ng/ml à 26,9 ng/ml). De plus, il n'y a aucun patient présentant un PSApHT entre 4-5 ng/ml ou entre 10-20 ng/ml.

Seulement 2 patients ont un PSApHT supérieur à 20 ng/ml et 4 patients ont un PSApHT entre 5-10 ng/ml : ces patients peuvent être considérés comme «mauvais répondeurs» à l'hormonothérapie néo-adjuvante. 4 patients ont eu une réponse pouvant être considérée comme moyennement satisfaisante à l'hormonothérapie néo-adjuvante, puisqu'ils présentent un PSApHT entre 3-4 ng/ml.

Cependant, nous devons étudier en parallèle le PSAi, les résultats du PSApHT et surtout ceux du pourcentage de décroissance du PSAi après le traitement hormonal, afin de dégager une éventuelle corrélation entre les trois valeurs, permettant ainsi de conclure à une réponse ou non à l'hormonothérapie.

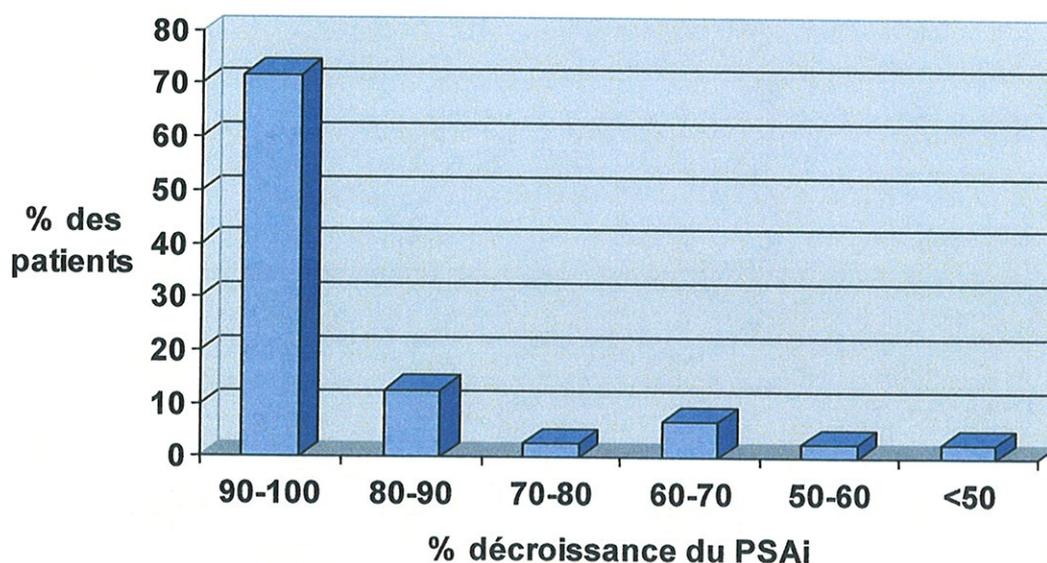
• Pourcentage de décroissance du PSAi après une courte hormonothérapie néo-adjuvante

La moyenne du pourcentage de décroissance du PSAi est de $88,6 \pm 13,7\%$. La médiane est de 93,4%. Les valeurs extrêmes sont de 41,2% à 99,8%.

Le tableau ci-dessous résume la répartition des patients en fonction des tranches de pourcentage de décroissance du PSAi.

% de décroissance du PSAi	Nombre de patients
Entre 90-100%	51 (71,8%)
Entre 80-90%	9 (12,7%)
Entre 70-80%	2 (2,8%)
Entre 60-70%	5 (7,0%)
Entre 50-60%	2 (2,8%)
<50%	2 (2,8%)

Répartition des patients en % en fonction des tranches de pourcentage de décroissance du PSAi



Cette bonne réponse à l'hormonothérapie néo-adjuvante constatée à travers les résultats du PSA post-hormonothérapie se confirme avec les résultats du pourcentage de décroissance du PSA initial, avec une médiane de 93,4%. En effet, la majorité des patients (environ 90%) peuvent être considérés comme «bons répondeurs» à l'hormonothérapie néo-adjuvante, puisqu'ils présentent un pourcentage de décroissance du PSA après l'hormonothérapie néo-adjuvante à

plus de 70% : 71,8% des patients ont un pourcentage de décroissance du PSAi situant entre 90-100%, 12,7% des patients ont un pourcentage de décroissance du PSAi entre 80-90% et 2,8% des patients ont un pourcentage du PSAi entre 70-80%.

Nous remarquons qu'il n'y a que seulement 4 patients pouvant être considérés comme «faibles répondeurs», puisqu'ils ont un pourcentage de décroissance du PSAi inférieur à 60% : 2 patients entre 50-60% et 2 inférieur à 50%. 5 patients ont une réponse pouvant être considérée comme moyennement satisfaisante à l'hormonothérapie néo-adjuvante, car ils ont un pourcentage de décroissance du PSAi entre 60-70%.

En comparant les deux graphiques de répartition des résultats du PSApHT et de ceux du pourcentage de décroissance du PSAi, nous remarquons effectivement qu'ils suivent la même tendance. Nous pouvons conclure qu'il existe une corrélation entre la valeur du PSA post-hormonothérapie néo-adjuvante et le pourcentage de décroissance du PSA initial lors d'une bonne réponse au traitement par hormonothérapie néo-adjuvante.

▪ *PSA post-radiothérapie en ng/ml (PSApRT)*

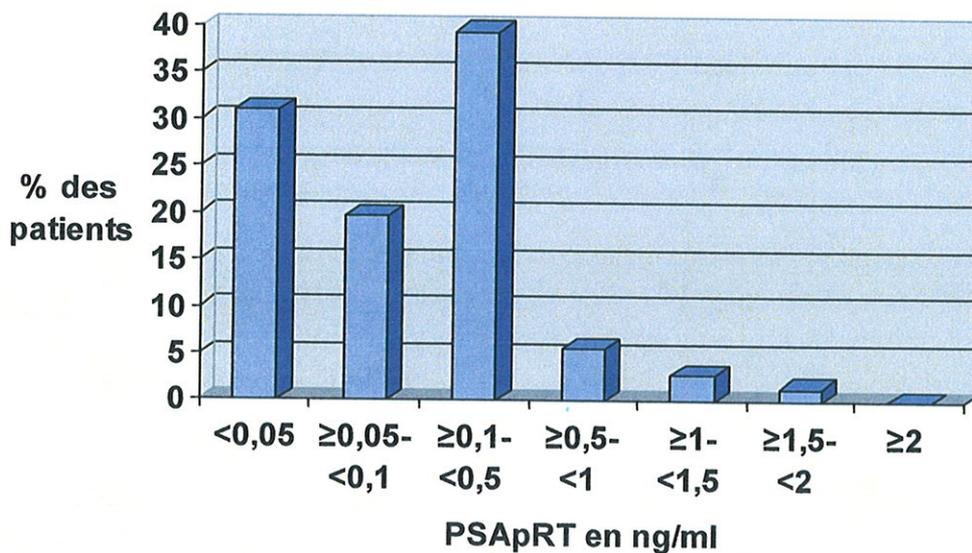
Le délai moyen du premier dosage du PSA après la radiothérapie est d'environ 3 mois.

La moyenne du PSApRT est de $0,2 \pm 0,3$ ng/ml. La médiane est de 0,1 ng/ml. Les valeurs extrêmes sont de 0,01 à 1,5 ng/ml.

Le tableau ci-dessous indique la répartition des patients en fonction des tranches de valeur du PSA obtenu après le traitement par radiothérapie.

PSApRT	Nombre de patients
<0,05 ng/ml	22 (31%)
≥0,05-<0,1 ng/ml	14 (19,7%)
≥0,1-<0,5 ng/ml	28 (39,4%)
≥0,5-<1 ng/ml	4 (5,6%)
≥1-<1,5 ng/ml	2 (2,8%)
≥1,5-<2 ng/ml	1 (1,4%)
≥2 ng/ml	0

Répartition des patients en % en fonction des valeurs
du PSApRT en ng/ml



D'après les résultats du PSA post-radiothérapie, nous constatons qu'il existe en général une bonne réponse à la radiothérapie. En effet, 90% des patients présentent un PSApRT inférieur à 0,5 ng/ml: 31% des patients ont un PSApRT < 0,05 ng/ml, 19,7% des patients ont un PSApRT situant entre 0,05-0,1 ng/ml et 39,4% des patients ont un PSApRT situant entre 0,1-0,5 ng/ml. De plus, la concentration sérique médiane du PSA est passée de 0,8 ng/ml après

hormonothérapie néo-adjuvante et avant radiothérapie à 0,1 ng/ml après radiothérapie.

Il n'y a seulement que 3 patients ayant un PSApRT situant entre 1-2 ng/ml et aucun des patients n'ayant un PSApRT supérieur ou égal à 2 ng/ml. 4 patients ont un PSApRT situant entre 0,5-1 ng/ml.

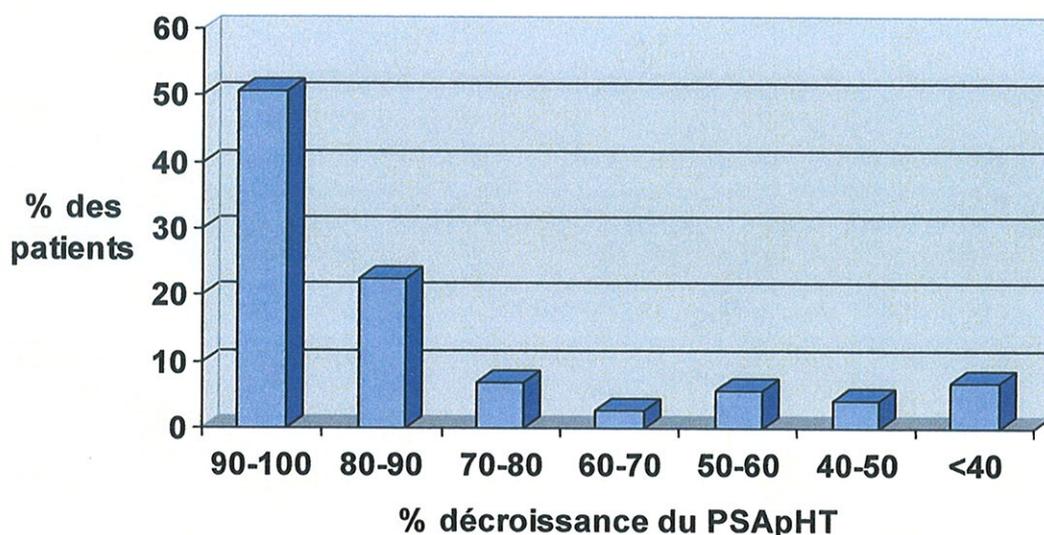
▪ *Pourcentage de décroissance du PSApHT après radiothérapie*

La moyenne du pourcentage de décroissance du PSApHT est de $80 \pm 23,5\%$. La médiane est de 89,9%. Les valeurs extrêmes sont de 0,0% à 99,8%.

Le tableau ci-dessous résume la répartition des patients en fonction des tranches de pourcentage de décroissance du PSApHT.

% de décroissance du PSApHT	Nombre de patients
Entre 90-100%	36 (50,7%)
Entre 80-90%	16 (22,5%)
Entre 70-80%	5 (7%)
Entre 60-70%	2 (2,8%)
Entre 50-60%	4 (5,6%)
Entre 40-50%	3 (4,2%)
<40%	5 (7%)

Répartition des patients en % en fonction des tranches de
pourcentage de décroissance du PSApHT



Nous constatons qu'il existe dans l'ensemble une bonne réponse à la radiothérapie. En effet, 80% des patients ont un pourcentage de décroissance du PSApHT après radiothérapie à plus de 70% avec une médiane de 89,9%: la majorité (50,7%) ont un pourcentage de décroissance du PSApHT entre 90-100%, 22,5% des patients ont un pourcentage de décroissance du PSApHT entre 80-90% et 7% des patients ont un pourcentage de décroissance du PSApHT entre 70-80%.

12 patients tout de même présentent une réponse médiocre à la radiothérapie, puisqu'ils ont un pourcentage de décroissance du PSApHT inférieur à 60%. Parmi ces patients, 3 patients ont un pourcentage de décroissance du PSApHT entre 40-50%, 5 patients ont un pourcentage de décroissance du PSApHT inférieur à 40% dont 2 patients sont non répondeurs puisqu'ils ont un pourcentage de décroissance du PSApHT de 0%.

▪ *Analyse et comparaison des patients présentant des mauvais résultats du PSApHT et du PSApRT*

Le tableau ci-dessous indique les différentes caractéristiques des patients qui n'ont pas eu une bonne réponse à l'hormonothérapie néo-adjuvante (correspondant à une faible diminution de la valeur du PSAi ou à une valeur élevée du PSApHT surligné en jaune dans le tableau, donc du pourcentage de décroissance du PSAi) ou à la radiothérapie (correspondant à une faible diminution de la valeur du PSApHT ou à une valeur élevée du PSApRT surligné en gris dans le tableau, donc du pourcentage de décroissance du PSApHT).

PSApHT en ng/ml	%décroissance du PSAi	PSApRT en ng/ml	%décroissance du PSApHT	PSAi en ng/ml	TNM	Score de Gleason
26,90	63,30%	0,17	99,30%	73,2	T2cN1	6
22,95	43,90%	0,12	99,40%	48	T2cNx	7
9,18	67,20%	0,02	99,8%	28	T2cN0	7
6,8	93,30%	0,08	98,80%	101	T2cN1	8
5,63	66,90%	0,96	82,90%	17	T2bN0	6
5,3	50%	0,7	86,80%	10,6	T2bNx	7
3,94	79,30%	0,84	80,80%	19	T2cN0	6
3,82	41,20%	0,13	96,80%	6,5	T2Nx	6
3,53	90,20%	0,27	92,40%	36	T3Nx	7
3,06	83%	0,07	97,70%	18	T2bNx	6
2,4	67,1%	1,5	37,5%	7,3	T2aNx	7
1,2	97,9%	1,2	0%	57	T3Nx	7
2	71%	1,2	40%	6,09	T2Nx	7
1,86	81,4%	0,82	55,9%	9,98	T1cNx	6

Concernant les patients ayant une faible diminution du PSAi après hormonothérapie néo-adjuvante, nous remarquons que ces patients qui n'ont pas

eu une bonne réponse au traitement hormonal, sont atteints d'une maladie plus agressive en général: de stade à partir de T2b (5 patients de stade T2c, 1 patient de stade T3), N+ (2 patients), score de Gleason 7 (1 patient avec un score de Gleason 8) et PSAi > 10 ng/ml (9 patients sur 10 dont 4 patients avec un PSAi > 30 ng/ml).

Cependant, cette réponse médiocre à l'hormonothérapie néo-adjuvante à travers les résultats élevés du PSApHT ne traduit pas forcément un mauvais résultat du pourcentage de décroissance du PSAi comme nous pouvons le supposer par superposition à la corrélation existante entre les résultats du PSApHT et du pourcentage de décroissance du PSAi lors d'une bonne réponse au traitement hormonal.

En effet, 6 patients sur 10 présentent un pourcentage de décroissance du PSA après hormonothérapie néo-adjuvante inférieur à 70%, dont 3 patients seulement présentent un pourcentage de décroissance du PSAi inférieur ou égal à 50%. Les 4 patients restants peuvent être considérés comme «bons répondeurs», puisqu'ils présentent un pourcentage de décroissance du PSAi moyen de 86,5% malgré une baisse considérée comme insuffisante du PSAi se traduisant par une valeur «encore élevée» du PSApHT. Cette conséquence est due à leur PSA de départ en général très élevé.

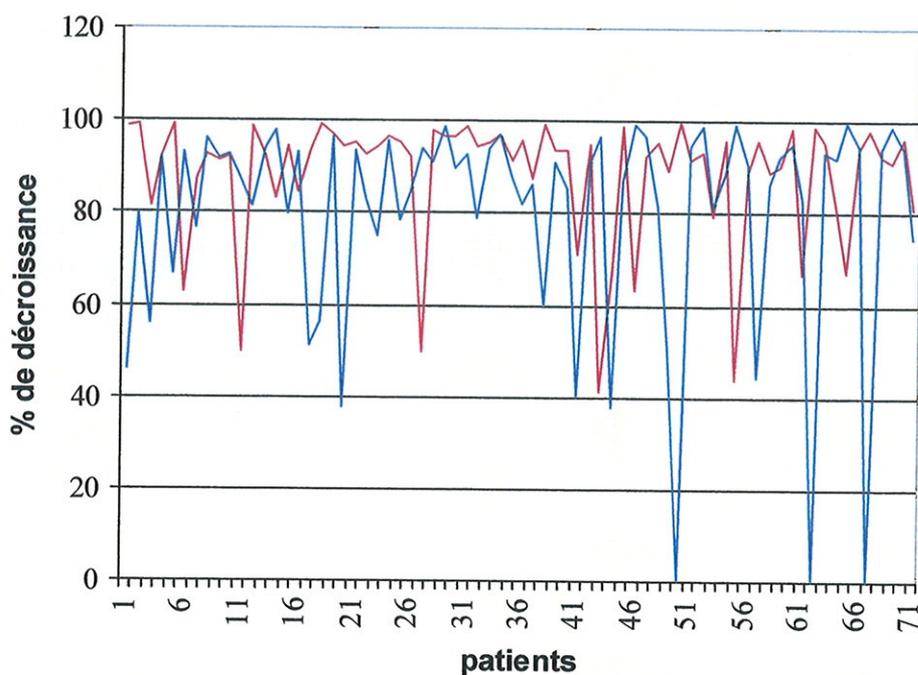
Nous pouvons donc conclure que c'est le pourcentage de décroissance du PSA initial qui représente le facteur prédictif de la bonne réponse à l'hormonothérapie néo-adjuvante et non directement la valeur du PSA post-hormonothérapie. Ceci fait intervenir la notion de cinétique du marqueur PSA correspondant à la décroissance au cours du temps du PSA après traitement et représentant ainsi un intérêt important dans l'évaluation de l'efficacité du traitement.

Nous remarquons également qu'il n'y a pas forcément de corrélation entre le pourcentage de décroissance du PSA après hormonothérapie néo-

adjuvante et le pourcentage de décroissance du PSA après radiothérapie. En effet, les 6 patients qui ont un pourcentage de décroissance du PSAi inférieur à 70%, présentent tous un pourcentage de décroissance du PSApHT supérieur à 80% avec une moyenne de 94,2%. De plus, les 3 patients qui ont un pourcentage de décroissance du PSAi inférieur ou égal à 50%, présentent aussi un pourcentage de décroissance du PSApHT moyen de 94,3%. Ceci signifie que ces patients ont quand même une bonne réponse à la radiothérapie malgré une réponse médiocre à l'hormonothérapie néo-adjuvante. Un pourcentage de décroissance du PSA après hormonothérapie néo-adjuvante faible ne traduit pas obligatoirement une mauvaise réponse ultérieure à la radiothérapie. Inversement, les 4 patients qui présentent un pourcentage de décroissance du PSApHT inférieur à 60% avec une moyenne de 33,4%, ne présentent pas forcément un pourcentage de décroissance du PSAi bas, puisque leur moyenne avoisine les 80%.

La figure ci-dessous représente les courbes de pourcentage de décroissance du PSAi et du PSApHT. Elle montre effectivement que la tendance des deux courbes n'est pas superposable voire au contraire s'oppose.

— %décroissance du PSAi — %décroissance du PSApHT



Nous pouvons donc conclure que le pourcentage de décroissance du PSA après hormonothérapie néo-adjuvante n'est pas obligatoirement un facteur prédictif de la bonne réponse ultérieure à la radiothérapie.

▪ *Suivi des patients*

La médiane de suivi des patients est de 19 mois. Les valeurs extrêmes du suivi sont de 6 à 50 mois.

64 patients (90%) ont eu un suivi sans reprise du traitement, car ils n'ont pas eu de rechute du PSA, témoignant dans l'ensemble une bonne réponse globale au traitement. 2 sujets (3%) ont été perdus de vue. 5 (7%) patients ont présenté une rechute du PSA avec reprise du traitement par hormonothérapie.

C. Discussion

Notre étude possède un faible niveau de preuve scientifique, puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective non comparative d'observation, de description et d'analyse de cas cliniques.

De plus, la taille de la population de l'étude n'est pas grande.

Notre étude comporte des biais de sélection. En effet, il s'agit d'un sujet concernant le cancer de la prostate localement avancé, c'est-à-dire des cancers prostatiques appartenant au groupe à risque intermédiaire voire de haut risque, mais nous retrouvons également dans notre étude 8 cancers de la prostate appartenant au groupe à faible risque.

De plus, tous les patients n'ont pas eu le même protocole de traitement, c'est-à-dire une courte hormonothérapie néo-adjuvante suivie de la radiothérapie. Concernant l'hormonothérapie néo-adjuvante, bien qu'ils soient tous traités par les analogues de LH-RH associés au premier mois à des anti-androgènes pour éviter l'effet «flare-up», tous les patients ne bénéficient pas de la même spécialité: les analogues de LH-RH retrouvés dans les dossiers peuvent être du Decapeptyl, Enantone ou Zoladex, et les anti-androgènes de l'Androcur ou Casodex. La durée de l'hormonothérapie néo-adjuvante n'est pas strictement la même pour tous: elle est en général de 3 mois, mais peut être de 2 à 2,5 mois. La plupart des patients ont bénéficié également de l'hormonothérapie concomitante et adjuvante à la radiothérapie. Quant à la radiothérapie, tous les patients ne reçoivent pas strictement la même dose : la dose habituelle est en général de 74 Gy mais elle peut aller de 70 à 74 Gy. Certains patients ont eu une radiothérapie hypofractionnée en raison de leur état général, leur âge avancé et leur risque cardio-vasculaire.

Notre étude comporte également des biais dans l'analyse des résultats, liés à la problématique du dosage de PSA. La cinétique du marqueur PSA représente notre critère de jugement principal. Cependant, le dosage de PSA n'est pas suffisamment rigoureux du fait de la nature rétrospective de l'étude.

En effet, ce dosage n'est pas toujours réalisé dans le même laboratoire pour chaque patient. Le PSA varie d'un laboratoire à l'autre parfois de manière importante, même si les laboratoires effectuent un travail irréprochable. Le PSA est en effet dosé par rapport à un standard de calibration. Aujourd'hui, il existe plusieurs standards de calibration qui ne sont pas acceptés unanimement.

De plus, l'observance du dosage de PSA n'est pas toujours bien respectée : le délai du dosage (PSA après hormonothérapie néo-adjuvante, après radiothérapie, et pendant le suivi) n'est pas fait à intervalle régulier pour tous les patients, et certains patients omettent ou oublient de réaliser ce dosage les jours précédents la consultation de suivi.

La plupart des patients bénéficient également d'une hormonothérapie adjuvante dont la durée est hétérogène. Ainsi, la récurrence biochimique ou la cinétique du PSA est difficilement interprétable en raison des modifications de l'expression du gène du PSA et de la sécrétion du marqueur sous hormonothérapie.

Il faut également tenir compte du problème de rebond du PSA et de délai médian de l'obtention du nadir de PSA après radiothérapie dans l'interprétation des résultats. C'est pourquoi, il est impossible d'avoir une comparaison fiable des résultats et d'effectuer une étude exacte de la réponse globale à travers l'analyse de la décroissance du PSA au cours du temps pendant la période de suivi après traitement.

Pour notre étude, nous avons défini des notions de «bons répondeurs», de «mauvais répondeurs» au traitement, en fonction du pourcentage de

décroissance du PSA. Cependant, cette définition est arbitraire et non consensuelle.

Le sujet de notre étude est intéressant car l'association hormono-radiothérapie dans la prise en charge du cancer de la prostate localement avancé demeure une problématique importante de nos jours avec plusieurs questionnements encore en suspens.

Malgré les problèmes concernant le PSA et son dosage, ce marqueur biologique reste intéressant, puisqu'il s'agit d'un critère d'évaluation totalement objectif et spécifique. De plus, il a été démontré qu'il existe une forte corrélation entre la concentration sérique du PSA, le volume et l'extension tumorale et l'efficacité thérapeutique [158].

D. Conclusion

D'après notre étude, nous pouvons conclure au rôle bénéfique de l'hormonothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie dans la prise en charge du cancer de la prostate localement avancé. Cette association thérapeutique, dont l'efficacité a été démontrée par plusieurs études contrôlées notamment à travers la réponse biochimique, est déjà reconnue comme traitement de référence dans la prise en charge des cancers de la prostate de risque intermédiaire.

La réponse à l'hormonothérapie néo-adjuvante peut être jugée grâce au pourcentage de décroissance du PSA initial, calculé à partir du résultat du PSA post-hormonothérapie, permettant ainsi de distinguer les patients répondeurs ou non. Les patients «non ou mauvais répondeurs» peuvent alors être

considérés comme appartenant au groupe à haut risque et pouvant bénéficier d'autres modalités de traitement, notamment une radiothérapie avec escalade de dose, ou une radiothérapie suivie d'une hormonothérapie adjuvante longue, permettant ainsi d'améliorer le contrôle local.

Cependant, notre étude montre qu'un pourcentage de décroissance du PSA après hormonothérapie néo-adjuvante faible ne traduit pas obligatoirement une mauvaise réponse ultérieure à la radiothérapie. Les patients «non répondeurs» à l'hormonothérapie néo-adjuvante peuvent avoir une bonne réponse à la radiothérapie même à dose standard, évitant ainsi l'augmentation des effets secondaires et des contraintes liées à l'escalade de dose, malgré les progrès techniques de la radiothérapie conformationnelle.

De nombreuses questions restent en suspens quant aux modalités précises d'application de l'hormonothérapie (type, chronologie, durée) et de la radiothérapie (volume, dose, technique), à la sélection des catégories de patients concernés par cette stratégie thérapeutique (formes localement évoluées ou formes localisées à haut risque) et à la définition des critères stricts d'efficacité thérapeutique. Des essais randomisés, contrôlés à venir concernant la problématique de l'association hormono-radiothérapie devront répondre à ces interrogatoires et auront à intégrer le bénéfice probable de l'escalade de dose de radiothérapie après hormonothérapie première.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, Benhamou E, Chérie Challine L *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. *Rev Epidemiol Santé publique* 2008; 53 (3): 159-75.
2. Menegoz F, Colonna M, Exbrayat C, Mousseau M, Orfeuvre H, Schaerer R. A recent increase in the incidence of prostatic carcinoma in a French population: role of ultrasonography and prostatic specific antigen. *Eur J Cancer* 1995; 1: 55-58.
3. Soulie M, Villers A, Richaud P, Grosclaude P, Menegoz F, Schaffer P, Mace-Lesec'h J, Sauvage-Machelard M, Molinier L, Grand A. Le cancer de la prostate en France : résultats de l'enquête CCFU-FRANCIM. *Prog Urol* 2001; 11: 478-485.
4. Rebillard X, Tretarre B, Goupe FRANCIM. Epimemiology of urological cancers in France. *Rev Prat* 2007; 57: 595-602.
5. Rebillard X, Villers A, Ruffion A, Beuzeboc P, Soulie M, Richaud P, Barre B, Eschwege P, Fontaine E, Molinie V, Moreau JL, Peneau M, Ravery V, Staerman F et le Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations 2002 sur le cancer de prostate. *Prog Urol* 2002; 12 (suppl 2): 31-67.
6. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretare B, Carli PM, Guizard AV, Troussard X, Bercelli P, Colonna M, Halna JM, Hedelin G, Mace-Lesec'h J, Peng J, Buemi A, Velten M, Jougja

E, Arveux P, Le Bodic L, Michel E, Sauvage M, Schvartz C, Faivre J. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2003; 51: 3-30.

7. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, *et al.* Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Eng J Med* 2009; 360: 1320-8.

8. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R and the EURO CARE Working Group. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931-991.

9. Carter B, Bova G, Beaty T, Steinberg G, Childs B, Isaac W, *et al.* Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150: 797-802.

10. Valéri A, Berthon P, Drelon E, *et al.* Etude épidémiologique des formes familiales du cancer de la prostate : résultats préliminaires. *Prog Urol* 1996; 6 (suppl 1): 20A.

11. Valéri A, Mangin. Epidémiogénétique et diagnostic pré-clinique du cancer de la prostate. *Médecine Thérapeutique* 1998; 4: 359-368.

12. Muir C, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol* 1991; 30: 133-40.

13. Shimizu H, Ross R, Bernstein L, Yatani R, Henderson B, Mack T. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles Country. *Br J Cancer* 1991; 63: 963-6.

14. Glover F, Coffrey D, Douglas L, Cadogan M, Russell H, Tulloch T *et al.* The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. *J Urol* 1998; 159: 1984-6; discussion 1986-7.
15. Osegbe D. Prostate cancer in Nigerians: facts and nonfacts. *J Urol* 1997; 157: 1340-3.
16. Bostwick DG. High Grade prostatic intraepithelial neoplasia: the most likely precursor of prostate cancer. *Cancer* 1995; 75: 1823-36.
17. Gleason F, Mellinger G. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111 (1): 58-64.
18. Mac Neal J. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988; 12 (8): 619-33.
19. Mac Neal J. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992; 23 (3): 258-66.
20. Nelson CP, Rubin MA, Strawderman M, Montie JE, Sanda MG. Preoperative parameters for predicting early prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2002; 59: 740-746.
21. O' Dowd GJ, Velteri RW, O rozco R, Miller MC, Oesterling JE. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *J Urol* 1997; 158: 687-698.

22. 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: 555-565.
23. Parker CC, Gospodarowicz M, Warde P. Does age influence the behaviour of localized prostate cancer? *BJU int* 2001; 87: 629-637.
24. Haukaas SA, Halvorsen OJ, Daehlin L, Hostmark J, Akslen LA. Is preoperative serum prostate-specific antigen level significantly related to clinical recurrence after radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer? *BJU int* 2006; 97: 51-55.
25. Freeland SJ, Grubb KA, Yiu SK, Humphreys EB, Nielsen ME, Mangold LA, Isaacs WB, Partin AW. Obesity and risk of biochemical progression following radical prostatectomy at a tertiary care referral center. *J Urol* 2005; 174: 919-922.
26. Palma D, Pickles T, Tyldesley S. Obesity as a predictor of biochemical recurrence and survival after radiation therapy for prostate cancer. *BJU int* 2007; 100: 315-319.
27. Patel DA, Presti JC, McNeal JE, Gill H, Brooks JD, King DR. Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6157-6162.
28. D'Amico AV, Hui-Chen M, Renshaw AA, Sussman B, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying men diagnosed with clinically localized prostate cancer who are at high risk for death from prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: S11-15

29. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-1597.
30. Freedland SJ, Humphrey EB, Mangold LA, Eisenberger MA, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005; 294: 433-439.
31. Teloken C, Da Ros CT, Caraver F, Weber FA, Cavaleiro AP, Graziottin TM. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *J Urol* 2005; 174: 2178-2180.
32. Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, Ohkubo Y, Tatokoro M, Komai Y, Takeshita H, Ishikawa Y, Fukui I. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; in press.
33. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC JR, Dorey F, Aronson WJ. 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: 2215-2220.
34. Naya Y, Slaton JW, Troncoso P, Okihara K, Babaian RJ. Tumor length and location of cancer on biopsy predict for side specific extrapostatic cancer extension. *J Urol* 2004; 171: 1093-1097.

35. Freedland SJ, Aronson WJ, Csathy GS, Kane CJ, Amiling CL, Presti JC, Dorey F, Terris MK. 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 data base. *Urology* 2003; 62: 742-747.
36. Beard C, Chen MH, Cote K, Loffredo M, Renshaw A, Hurwitz M, D'Amico AV. Pretreatment predictors of posttreatment PSA doubling times for patients undergoing three-dimensional conformal radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 2005; 66: 1020-1023.
37. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshajkm M, Horwitz EM. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stage T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 327-333.
38. ASH D, Al-Quisieh B, Bottomley D, Carey B, Joseph J. The correlation between D90 and outcome for I-125 seed implant monotherapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006; 79: 185-189.
39. Ciezki JP, Reddy CA, Garcia J, Angermeier K, Ulchaker J, Mahadevan A, Chehade N, Altman A, Klein EA. PSA kinetics after prostate brachytherapy: PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 512-517.
40. Diamandis EP, Yu H. New biological functions of prostate-specific antigen. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1515-1517.

41. Mikolajczyk S, Marker K, Millar A. Truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 6958-63.
42. Catalona WJ, *et al.* Serum pro PSA improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/mL. *J Urol* 2004; 170: 2181.
43. Mikolajczyk S, Millar L, Wang T. "BPSA", a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000; 55: 41-45.
44. Marks L, Linton H, Gasior C. BPSA is a potential serum marker for benign prostatic hyperplasia (BPH). *J Urol* 2001; 165: 266.
45. Nurmikko P, Pettersson K, Piironen T. Discrimination of prostate cancer from benign disease by plasma measurement of intact, free prostate-specific antigen lacking an internal cleavage site at Lys145-Lys146. *Clin Chem* 2001; 47: 1415-23.
46. Stenman U, Leinonen J, Zhang W, Finne P. Prostate-specific antigen. *Semin Cancer Biol* 1999; 9 (2): 83-93.
47. Babaian RJ, Naya Y, Cheli C, Fritsche HA. The detection and potential economic value of complexed prostate-specific antigen as a first line test. *J Urol* 2006; 175: 897-901.
48. Khan MA, Sokoll LJ, Chan DW, Mangold LA, Mohr P, Mikolajczyk SD, Linton HJ, Evans CL, Rittenhouse HG, Partin AW. Clinical utility of proPSA

and "benign" PA when percent free PSA is less than 15%. *Urology* 2004; 64: 1160-1164.

49. Coley C, Barry M, Fleming C, Wasson J, Fahs M, Oesterling J. Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part II: Early detection strategies. *Urology* 1995; 46 (2): 125-41.

50. Brawer M, Benson M, Bostwick D, Djavan B, Lilja H, Semjonow A *et al.* Prostate-specific antigen and other serum markers: current concepts from the World Health Organization Second International Consultation on Prostate Cancer. *Semin Urol Oncol* 1999; 17 (4): 206-21.

51. Karazanashvili G, Abrahamsson P. Prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in early detection of prostate cancer. *J Urol* 2003; 169 (2): 445-57.

52. Oesterling J, Cooner W, Jacobsen S, Guess H, lieber M. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 1993; 20 (4): 671-80.

53. Catalona W, Southwick P, Slawin K, Partin A, Brawer M, Flanigan R *et al.* Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 2000; 56 (2): 255-60.

54. Oesterling J. Serum PSA in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860.

55. Benson. An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density. *World Journal of Urology* 1993; 11 (4): 206-13.
56. Di Donna. The role of the absolute value and "density" of prostate-specific antigen estimated echographically in the selection of patients to undergo a biopsy in suspected prostatic carcinoma. A comparison between PSA, palpation and echography in 95 patients undergoing echo-guided endorectal prostatic biopsy. *Radiologia Medica* 1993; 85 (1-2): 84-9.
57. Gottfried. PSA volume quotient: an additional parameter in diagnosis of locally confined prostate cancer. *Urologe – Ausgabe A* 1993; 32 (6): 455-9
58. Djavan. Combination and multivariate analysis of PSA-based parameters for prostate cancer prediction. *Tech Urol* 1999; 5 (2): 71-6.
59. Carter H, Morerell C, Pearson J, Brant L, Plato C, Metter E, *et al.* Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 1992; 52 (12): 3323-8.
60. Carter H *et al.* PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 665.
61. Loeb S, *et al.* PSA velocity predicts Gleason grade in the radical prostatectomy specimen: a marker for prostate cancer aggressiveness. *J Urol* 2007; 177 (2): 843A.
62. D'Amico AV. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA* 2005; 294: 440.

63. Polascik T, Oesterling J, Partin A. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where are going. *J Urol* 1999; 162 (2): 293-306.
64. Stephan C, Jung K, Lein M, Sinha P, Schnorr D, Loening S. Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 as promising tools for early diagnosis of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9 (11): 1133-47.
65. Catalona W, Partin A, Slawin K, Brawer M, Flanigan R, Patel A, *et al.* Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279 (19): 1542-7.
66. Stephan C, Vogel B, Jung K. A 5 years prospective evaluation of percent free PSA in combinaison with an artificial neural network (ANN) for detection of prostate cancer. *J Urol* 2001; 165 (suppl): 313-4.
67. Villers A, Rebillard X, Soulie M, Davin JL, Coloby P, Moreau JL, *et al.* Dépistage du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2003 ; 13: 209-14.
68. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène prostatique spécifique. Paris, 1997.
69. Soulie M, Barre C, Chatard D, Cornud F, Eschwege P, Fontaine E, Molinie V, Moreau JL, Peneau M, Ravery V, Rebillard X, Richaud P, Ruffion A, Salomon L, staerman F, Villers A. Cancer de la prostate – Recommandations de

cancérologie de l' Association Française d'Urologie. *Prog Urol* 2004 ; 14 : 921-923.

70. Valeri A, Drelon E, Azzouzi R, Delannoy A, teillac P, Fournier G, Mangin P, Berthon P, Cussenot O. Epidémiologie du cancer prostatique familial : résultats à 4 ans d'études françaises. *Prog Urol* 1999; 9: 672-679.

71. Ravery V, Javerliat I, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Delmas V. Caractéristiques du cancer prostatique chez les Français d'origine Afro-Antillaise. *Prog Urol* 2000; 10: 231-236.

72. De Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais Da Silva F, Ciatto S, Denis L, Gohagan J, Hakama M, Hugosson J, Kranse R, Nelen V, Prorok PC, Schroder FH. Large-scale randomized prostate cancer screening trials; program performances in the ERSPR – and PLCO-trials (European randomized screening for Prostate Cancer and Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trials). *Int J Cancer* 2002; 97: 237-244.

73. Schroder FH, Denis LJ, Roobol M, Nelen V, Auvinen A, Tammela T, Villers A, Rebillard X, Ciatto S, Zappa M, Berenguer A, Paez A, Hugosson J, Lodding P, Recker F, Kwiatkowski M, Kirkels WJ. ERSPC: the story of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int* 2003; 92 (suppl 2): 1-13.

74. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, *et al.* Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-8.

75. Holmberg L, Bill-Aleron A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spanberg A, Busch C, Nording S, Palmgren J, Adami HO,

Johansson JE, Norlen BJ. 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: 781-789.

76. Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998; 159: 1431-1436.

77. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Junes GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative treatment of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 242-248.

78. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005; 293: 2095-2101.

79. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007 (in press).

80. Wong YN, Mitra N, Hudes G, Locallo R, Schwartz JS, Wan F, Montagnet C, Armstrong K. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. *Curr Treat Options Oncol* 2006; 7: 355-362.

81. Burnet KL, Parker C, Dearnaley D, Brewin CR, Watson M. Does active surveillance for men with localized prostate cancer carry psychological morbidity? *BJU International* 2007; 100: 540-543.

82. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8165-8169.
83. Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Nat Cancer Inst* 2006; Mar 1; 98: 355-357.
84. Bill Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haqqman M, Andersson SO, Bratell S, Spanberg A, Busch C, Nording S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE. Scandinavian prostate cancer group study N°4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 1977-1984.
85. Narayan P, Fournier G, Gajendran V, Leidich R, Lo R, Wolf JS JR, Jacob G, Nicolaisen G, Palmer K, Freiha F. Utility of preoperative serum prostate-specific antigen concentration and biopsy Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Urology* 1994; 44: 519-524.
86. Teichman JM, Reddy PK, Hulbert JC. Laparoscopic pelvic lymph node dissection, laparoscopically assisted seminal vesicle mobilization, and total perineal prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1995; 5: 823-830.
87. Sgrignoli AR, Steiner MS, Wals PC, Epstein JI. Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1077-1081.

88. Gontero P, Kirby RS. Nerve sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8: 133-139.
89. Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 535-543.
90. Kim ED, Nath R, Slawin KM, Kadmon D, Miles BJ, Scardino PT. bilateral nerve grafting during radical retropubic prostatectomy: extended follow-up. *Urology* 2001; 58: 983-987.
91. Bianco FJ, Grignon DJ, Sakr WA, Shekarriz b, Upadhyay J, Dornelles E, Pontes JE. Radical prostatectomy with bladder neck prevesation: impact of a positive margin. *Eur Urol* 2003; 43: 461-466.
92. Aug G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, Schelin S, Pedersen K. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002; 90: 561-566.
93. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajsman Z, Mcleod D, Wood DP JR, Puras-Baez A. Lupron depot neoadjuvant prostate cancer study group. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002; 167: 112-166.
94. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, Schmid HP. EUA Guidelines on Prostate Cancer. Edition 2007; 33.

95. 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: 555-565.
96. Cookson MS, *et al.* Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urology Association prostate guidelines for localized prostate cancer update panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007; 177: 540.
97. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D *et al.* Quality assurance in conformal radiotherapy: DYNARAD consensus report on practice guidelines. *Radiother Oncol* 1997; 45: 217-223.
98. Hanks GE, Schultheiss TE, Hanlon AL. Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol biol Phys* 1997; 37: 543-550.
99. Dearnaley D, Khoo V, Norman A, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 267-272.
100. Hennequin C, Quero L, Soudi H, Sergent G, Maylin C. Radiothérapie conformationnelle de la prostate : technique et résultats. *EMC, Techniques chirurgicales, Urologie* 2006; 41: 309.

101. Pinover WH, Hanlon AL, Horwitz EM, Hanks GE. Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA \leq 10 ng/mL prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 649-654.
102. Pollak A, Smith LG, Von Eschenbach AC. External beam radiotherapy dose response characteristics of 1 127 men with prostate cancer treated in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 507-512.
103. Valicenti R, Lu J, Pilepich M. Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the radiation therapy oncology group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2740-46.
104. Smit WGLM, Helle PA, Van Putten WJL. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external beam radiotherapy in relation to rectal dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 23-29.
105. Chauvet B, Alfonsi M, De Rauglaudre G, Reboul F. Cancers de la prostate : le traitement local par irradiation a-t-il un impact sur la survie ? *Cancer Radiother* 2002; 6: 141-46.
106. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcomes in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 491-500.
107. Fiveash JB, Hanks GE, Roach M: 3D conformal radiation therapy for high grade prostate cancer: a multiinstitutional review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 335-42.

108. Pollack A, Zagars GK, Stakschall G. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D.Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1097-1105.
109. Critz FA, *et al.* Prostate specific antigen nadir achieved by men apparently cured of prostate cancer by radiotherapy. *J Urol* 1999; 161: 1199.
110. Roach M. 3rd, 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.
111. Blasko J, Ragde H, Grimm P. Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 137 (suppl): 113-8.
112. Stone EN, Stock R. Brachytherapy for prostate cancer: real-time three dimensional interactive seed implantation. *Tech Urol* 1995; 1: 72-80.
113. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, Venselaar J., Hoskin P. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ASTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007; 83: 3-10.
114. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA, Rosenstein BS. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 527-533.

115. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L., Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshaikh M, Horwitz EM. 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: 327-333.

116. Ash D, Flynn A, Battermann J, De Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 315-321.

117. Ragde H, Kor LJ, Elgamal AA, Grado GL, Nadir BS. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer* 2000; 89: 135-141.

118. Nag S, Beyer D, Friedland JR, Grimm P, Nath A R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 789-799.

119. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 25-33.

120. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E. Androgen-deprivation therapy does not impact cause-specific or overall survival after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 669-677.

121. Stone N, Stock R. Complications following permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol* 2002; 41: 427-33.
122. Smathers S, Wallner K, Sprouse J, True L. Temporary PSA rises and repeat prostate biopsies after brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1207-11.
123. Eshleman J, Davis B, Pisansky T, Wilson T, Haddock M, King B, *et al.* Radioactive seed migration to the chest zafter transperineal interstitial prostate brachytherapy : extraprostatic seed placement correlates with migration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 419-25.
124. Rebillard X, Soulie M, Davin JL et CCAFU. Traitement par HIFU du cancer de la prostate : revue de la littérature et indications de traitement. *Prog Urol* 2003; 13 : 1428-1457.
125. Blana A, Murat F, Walter B, Thuroff S, Wieland W, Chaussy C, Gelet A. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2007; (in press).
126. Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; July, 18: 3.
127. Janoff DM, Peterson C, Mongoue-Tchokote S, Peters L, Beer TM, Wersinger EM, Mori M, Garorzotto M. Clinical outcomes of androgen deprivation as the sole therapy for localized and locally advanced prostate cancer. *BJU Int* 2005; 96: 503-507.

128. Kawakami J, Cowan JE, Elkin EP, Latini DM, Duchane J, Carroll PR. Androgen-deprivation therapy as primary treatment for localized prostate cancer: data from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE). *Cancer* 2006; 106: 1708-1714.
129. Crawford ED *et al.* Comparison of bilateral orchidectomy with or without flutamide for the treatment of patients with stage D2 adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 157 (part 2): 1311A.
130. Prostate Cancer Trialist's Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomized trials with 3 283 deaths in 5 710 patients. *Lancet* 1995; 346: 265.
131. MRCPC-Working-Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initials results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997; 79: 235-46.
132. Bouchot O, Lenormand L, Karam G, Prunet D, Gaschignard N, Malinovsky J, *et al.* Intermittent androgen suppression in the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 542-9.
133. Crooks J, Szumacher E, Malone S, Han S, Segal R. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 1999; 53: 530-4.
134. Sato N, Gleave M, Bruchofsky N, Rennie P, Goldenberg S, Lange P, *et al.* Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumor model. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 58: 139-46.

135. Goldenberg S, Bruchovsky N, Gleave M, Sullivan L, Akakura K. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 1995; 45: 839-44; discussion 44-5.
136. Albrecht W, *et al.* Intermittent maximal androgen blockade in patients with metastatic prostate cancer: an EORTC feasibility study. *Eur Urol* 2003; 44: 505.
137. Rahman M, Miyamoto H, Chang C. Androgen receptor coregulators in prostate cancer: mechanisms and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2208-2219.
138. Tannock IF, *et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502.
139. Petrylak DP, Tangen C, Hussain M *et al.* SWOG 99-16: Randomized phase III trial of docetaxel/estramustine versus mitoxantrone/prednisone in men with androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (15): 1502-12
140. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimano RO, Stome G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Torecilla JL, Pfeffer JR, Cutajar CL, Zurlo A, Pierart M. 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; 360:103-108.
141. Pillepich M, Winter K, Lawton C, Krisch R, Wolkov H, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. 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: 1285-1290.

142. Hanks G, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 92-02: Phase III trial long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972-3978.

143. Bolla M, Van Tienhoven G, De Reijke T, Van Den Bergh A, Van Der Meijden A, Poortmans P, Gez E, Kil P, Pierart M, Collette L. Concomitant and adjuvant androgen deprivation (ADT) with external beam irradiation for locally advanced prostate cancer: 6 months versus 3 years ADT, results of the randomized EORTC phase III trial 22961. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2007; 25: Abst. 5014.

144. Hanks GE, Krall JM, Hanlon AL, Asbell SO, Pilepich MV, Owen JB. Patterns of care and RTOG studies in prostate cancer: long-term survival, hazard rate observations and possibilities of cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 28: 39-45.

145. Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of radiation treatment of prostate cancer at Standford university. *NCI Monogor* 1988; 7: 46-60.

146. Holtzman M, Carlton CE, Scardino PT. The frequency and morbidity of local recurrence after definitive radiotherapy for stage T3 prostate cancer. *J Urol* 1991; 146: 1578-82.

147. Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, Khoo VS, Terry NH, Zakars GK, *et al.* Supra-additive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumors to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 1071-7.
148. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumor system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 1067-70.
149. Pilepich MV, Krall JM, Al-Sarraf M, John MJ, Doggett RLS, Sause WT, Lawton CA, Abrams RA, Rotman M, Rubin P, Shipley WU, Grignon D, Caplan R, Cox J. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995; 45: 616-23.
150. Laverdière J, Gomez JL, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Lemay M, Candas B, Fortin A, Labrie F. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 247-252
151. Richaud P, Salem N, Gaston R, Mauriac L, Chacon B, Bussière E. Evaluation clinique et biologique de la réponse à l'hormonothérapie avant radiothérapie dans les cancers de la prostate non métastatique. *Cancer/Radiother* 1998; 2: 27-33.
152. Cook J, Ludgate C, Malone S, Lim J, Perry G, Eapen L, Bowen J, Robertson S, Lockwood G. 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.

153. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M *et al.* Six-month androgen suppression plus radiation therapy vs. Radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 292: 821-7.

154. Denham JW, Steigler A, Lamb DS *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 Oncology* 2005; 6: 841-50.

155. Ludgate CM, Bishop DC, Pai H, Eldridge B, Lim J, Berthelet E, Blood P, Piercy GB, Steinhoff G. Neoadjuvant hormone therapy and external-beam radiation for localized high-risk prostate cancer: the importance of PSA nadir before radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1309-1315.

156. Mitchell DM, McAleese J, Park RM, Steward DP, Stranex S, Eakin RL, Houston RF, O'Sullivan JM. Failure to achieve a PSA level ≤ 1 ng/ml after neoadjuvant LHRHa therapy predicts for lower biochemical control rate and overall survival in localized prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1467-1471.

157. 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 before and during radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Biol Phys* 2001; 50: 1243-52.

158. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Consensus Panel. Consensus treatment: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-41.

SERMENT D'HYPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure puisse-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3122
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

INTERET CINETIQUE DU MARQUEUR PSA AU COURS DU TRAITEMENT PAR HORMONOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE A LA RADIOTHERAPIE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE LOCALEMENT AVANCE : ETUDE RETROSPECTIVE SUR 71 CAS.

RESUME : Situé au premier rang de l'ensemble des cancers et des cancers masculins, le cancer de la prostate est un réel problème de santé publique. Afin d'améliorer le pronostic de ce cancer surtout au stade localement avancé, l'association hormono-radiothérapie est l'une des stratégies thérapeutiques adoptée ces dernières années. A travers une étude rétrospective de 71 cas traités dans le service de radiothérapie du C.H.R.U. de Limoges, nous avons analysé l'efficacité d'une courte hormonothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie dans le cancer de la prostate localement avancé à travers la cinétique du PSA. Le pourcentage de décroissance du PSA initial calculé à partir du résultat du PSA post-hormonothérapie est un facteur prédictif de la réponse à l'hormonothérapie néo-adjuvante, mais n'est pas obligatoirement un facteur prédictif de la réponse ultérieure à la radiothérapie. Ces résultats doivent être pondérés par une définition consensuelle des critères stricts d'efficacité thérapeutique de ce marqueur PSA post-hormonothérapie.

DISCIPLINE : MEDECINE GENERALE

MOTS CLES : Cancer prostate – Hormonothérapie néo-adjuvante – Radiothérapie – cinétique PSA.

FACULTE DE MEDECINE DE LIMOGES

2 rue du Docteur Raymond Marcland

87025 LIMOGES Cedex

INTERET CINETIQUE DU MARQUEUR PSA AU COURS DU TRAITEMENT PAR HORMONOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE A LA RADIOTHERAPIE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE LOCALEMENT AVANCE : ETUDE RETROSPECTIVE SUR 71 CAS.

RESUME : Situé au premier rang de l'ensemble des cancers et des cancers masculins, le cancer de la prostate est un réel problème de santé publique. Afin d'améliorer le pronostic de ce cancer surtout au stade localement avancé, l'association hormono-radiothérapie est l'une des stratégies thérapeutiques adoptée ces dernières années. A travers une étude rétrospective de 71 cas traités dans le service de radiothérapie du C.H.R.U. de Limoges, nous avons analysé l'efficacité d'une courte hormonothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie dans le cancer de la prostate localement avancé à travers la cinétique du PSA. Le pourcentage de décroissance du PSA initial calculé à partir du résultat du PSA post-hormonothérapie est un facteur prédictif de la réponse à l'hormonothérapie néo-adjuvante, mais n'est pas obligatoirement un facteur prédictif de la réponse ultérieure à la radiothérapie. Ces résultats doivent être pondérés par une définition consensuelle des critères stricts d'efficacité thérapeutique de ce marqueur PSA post-hormonothérapie.

DISCIPLINE : MEDECINE GENERALE

MOTS CLES : Cancer prostate – Hormonothérapie néo-adjuvante – Radiothérapie – cinétique PSA.

FACULTE DE MEDECINE DE LIMOGES

2 rue du Docteur Raymond Marcland

87025 LIMOGES Cedex