



Item307-Tumeurs de la prostate.

Objectifs CNCI		
- Diagnostiquer une tumeur maligne de la prostate. - Planifier le suivi du patient.		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- Guide Guide - affection de longue durée - Cancer de la prostate / HAS / 2008 - Article de revue Dépistage du cancer de la prostate - Recommandations de l'Association Française d'Urologie / VILLERS, RÉBILLARD, SOULIÉ, DAVIN, COLOBY, MOREAU, MEJEAN, IRANI, COULANGE, MANGIN / 2003 - Traitement localisé - ANAES 01 - Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique / Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer / 2001 - Polycopié national: Cancer de la prostate	- Adénocarcinome hormonodépendant - Score de Gleason / Cl° TNM: T2-3 - Homme 50 à 75ans = TR-PSA 1x/an - TR = nodule dur / irrégulier / indolore - Troisième / globe / OMI / ex neuro / os - Biopsies: ≥ 12 / ECBU / ABP / ss AL - IRM AP / scinti os / curage si $\geq 1/4$ - Cl° d'Amico: TNM / PSA / Gleason - Curage ilio-obturateur premier si ≥ 1 - Curatif: prostatectomie ou radiothérapie - Palliatif: hormonothérapie ag. LHRH - Echappement hormonal / 2nde ligne - PenC 100% / soutien psy / palliatif	- RCP et PPS- Info patient avant dépistage - PSA > 4 ng/ml = biopsies - ECBU avant biopsies - Envahissement capsulaire - Biopsies N: n'éliminent pas - Information sur ES +++ (3) - Prévention effet flare-up - Surveillance PSA/TR A VIE - après radiothérapie : si hématurie = rechercher un cancer radio induit

Généralités

Epidémiologie

- Cancer le plus fréquent chez l'homme (> 50ans +++ / exceptionnel avant 40ans)
- 2ème cause de décès par cancer chez l'homme (après poumon) = 10 000 décès/an
- Incidence en augmentation du fait du dépistage: concernera **1 français sur 8**
- **Facteurs de risque**
 - **Ethnie:** africains et antillais
 - **Antécédents familiaux:** FdR si 3 apparentés du 1er degré ou 2 cas avant 55ans
 - **Elévation de la testostéronémie (ex : dopage)**
 - **ATCD de gonococcie**
 - **!! Remarque: l'HBP n'est pas un FdR de cancer prostatique (mais même terrain)**

Anatomo-pathologie

- **Type histologique**
 - **Adénocarcinome** dans 90% des cas / carcinome endocrine dans 10%
 - !! le cancer de la prostate est hormonodépendant (androgènes)
- **Score de Gleason**
 - pour chacune des (12) biopsies: grade de différenciation de 1 à 5
 - correspond à la somme des **deux grades les plus fréquemment** représentés dans la tumeur analysée (HAS2012)
 - 2-4 : bien différencié / 5-6 : moyennement / 7-10 : indifférencié = mauvais pronostic
 - N.B : attention une autre définition du score de gleason circule (le score correspond à l'addition du contingent le plus fréquent et du plus grave, qui est une définition du collège des urologues, le jour de l'ecn la HAS fait référence)
- **Classification TNM (2002) +++**

T	<ul style="list-style-type: none"> • T1: toucher rectal normal <ul style="list-style-type: none"> ◦ a : 5% de copeaux de RTUP pour HBP ◦ b : > 5% ◦ c : PSA augmenté • T2: tumeur limitée à la prostate <ul style="list-style-type: none"> ◦ T2a: atteinte < moitié d'un lobe ◦ T2b: atteinte ≥ moitié d'un lobe ◦ T2c: atteinte des deux lobes • T3: extension extra-capsulaire • T4: atteinte des structures de voisinage
N	<ul style="list-style-type: none"> • N0: pas d'adénopathie • N1: adénopathies régionales métastatiques
M	<ul style="list-style-type: none"> • M0: pas de métastases • M1: présence de métastases à distance

Diagnostic

Dépistage

- !! **PAS** de dépistage de masse national recommandé pas la HAS
- arguments **CONTRE** : cancer d'évolution lente / chez une population d'homme âgés / qui décèdent svt d'autres co morbidités / un dépistage de masse aurait pour effet de sur-diagnostiquer des cancers de la prostate cliniquement non significatif / et induirait par leur traitement des couts supplémentaires pour la société.
- **Dépistage individuel ciblé et éclairé** (Dépistage du cancer de la prostate - Recommandations de l'Association Française d'Urologie / VILLERS, RÉBILLARD, SOULIÉ, DAVIN, COLOBY, MOREAU, MEJEAN, IRANI, COULANGE, MANGIN / 2003)
 - Après **information** des risques et des bénéfices / sur les biopsies (**A savoir !**)
 - A proposer à tous les hommes **entre 50 et 75ans: TR + PSA 1x/an**
 - Dès 45 ans si facteur de risque: familial et/ou ethnique (donc interrogatoire ++)

Examen clinique

- **Interrogatoire**
 - **Terrain**: H > 50ans / rechercher facteurs de risque familiaux ou ethniques
 - **Signes fonctionnels**
 - !! asymptomatique au stade localisé (T1/2): donc évoquent un stade avancé
 - **signes d'envahissement local**
 - signes urinaires irritatifs = pollakiurie / impériosités
 - signes urinaires obstructifs = syndrome dysurique
 - **signes d'envahissement métastatique**
 - AEG / douleurs osseuses ++ (métastases osseuses: les plus fréquentes)
 - signes neuro: paresthésies / parésie / incontinence (métastases vertébrales)
- **Examen physique**
 - **Diagnostic positif = toucher rectal +++**
 - !! Peut être normal (stade localisé T1): n'élimine pas un cancer (**A savoir !**)
 - **Typiquement en faveur si: nodule dur / irrégulier / indolore**
 - **Diagnostics différentiels**
 - **HBP**: hypertrophie homogène / lisse / régulière / indolore (cf **Hypertrophie bénigne de la prostate.**)
 - **Prostatite**: tendue / régulière / « exquisément douloureux » (cf **Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte.**)
 - **Bilan d'extension clinique (6)**
 - Toucher rectal (**TR**): extension locale (bi-lobaire, extra-capsulaire, vésical..)
 - Examen des aires ganglionnaires (!! schéma daté: **A savoir !**): ganglion de **Troisier**
 - **Globe** (envahissement du trigone vésical) / gros reins (hydronéphrose)
 - **OMI**: par compression des veines iliaques par des ADP ilio-obturatrices
 - Palpation cadre osseux: recherche de douleur **osseuse** / tassements
 - Examen **neuro**: recherche signe de compression médullaire ou épидurite

Examens complémentaires

- **Pour diagnostic positif**
 - **Dosage du PSA total sérique**
 - **Indications**
 - Dépistage: 1x/an entre 50-75ans / devant tout TR évocateur +++
 - Rapport PSA libre/total: seulement si PSA ↑ et biopsies normales
 - **Résultats**
 - si [**PSA**]total > 4ng/mL → biopsie de prostate (**A savoir !**)
 - si PSA libre/total < 20% → refaire des biopsies mais cette fois en **saturation** (si > 20% = HBP)

- **!! Limites**
 - Un PSA normal n'élimine pas le diagnostic de cancer (10% des cas)
 - **Faux positifs**: HBP / prostatite / geste endo-urétral/rectal / coït < 48h
 - **Faux négatifs**: patient sous 5 α -réductase (!! multiplier le taux par 2)
- **Biopsies transrectales de prostate**
 - **Indication**
 - Toucher rectal anormal **et/ou** PSA > 4ng/mL
 - **Modalités (10)**
 - Après **information** du patient: risque de prostatite grave (**A savoir !**)
 - En ambulatoire / échoguidées / sous AL / **antibioprophylaxie**
 - Bilan pré-biopsies: **ECBU** / hémostase / préparation colique
 - Biopsies multiples \geq **12** (6 par lobe: « cartographie »)
 - Envoi en **anatomopathologie** pour diagnostic histologique (**A savoir !**)
 - **!! Limites**
 - Des biopsies normales n'éliminent pas le diagnostic de cancer (**A savoir !**)
 - **Biopsies normales sur PSA élevé: refaire biopsies « en saturation » si**
 - Rapport PSA libre / totale < 15-20%
 - Cinétique rapide: \uparrow PSA > 0.1ng/ml/an
 - **Complications**
 - Prostatite aiguë (grave: hospitalisation et biABT: FQ + aminosides)
 - Hémorragiques: hématurie / rectorragie / hémospemie
- **Pour bilan d'extension (3 +/- 2)**
 - **!!** La stadification est avant tout **clinique** (TR / SF) +/- **paraclinique** (**A savoir !**)
 - **Indications**
 - Inutile **ssi** [Gleason \leq 6 et PSA \leq 10ng/mL et TR \leq T2a] (D'Amico faible)
 - Indiqué dès que [Gleason \geq 7 ou PSA > 10 ng/mL ou TR \geq T2b]
 - **Systématiques**
 - **IRM prostatique +/- abdomino-pelvienne**
 - **prostatique** (antenne endorectale): pour extension locale (extra-capsulaire)
 - **abdomino-pelvienne**: pour extension régionale (ADP ilio-obturatrices)
 - **TDM abdomino-pelvienne**: pour ADP / pas indispensable si IRM AP possible
 - **Scintigraphie osseuse corps entier**: systématique +++ / pour métastases os
 - **Selon résultats**
 - +/- **Echographie réno-vésico-prostatique**: recherche hydronéphrose si **T3/4-SFU**
 - +/- **Lymphadénectomie**: si **ADP** à l'IRM ou T3: curage ilio-obturateur et anapath.
- **Pour bilan pré-thérapeutique**
 - **ECBU**: doit être stérile avant tout geste endo-vésical (**A savoir !**)
 - **iono-urée-créatinine**: évaluation de la fonction rénale (si T3/T4 ++)
 - **Bilan pré-opératoire**: Cs anesthésie, etc. si indication chirurgicale
 - **CECOS** (**A savoir !**)
- **!! NPO devant un cancer avec métastases osseuses**
 - **Calcémie**: systématique et en urgence +/- ECG
 - **IRM et radiographies**: des zones douloureuses (rachis: épидurite +++)

Evolution

Evolution naturelle

- **Extension locale**: franchissement capsulaire (stade T3) / évolution lente
- **Extension régionale**: ADP ilio-obturatrices > iliaques > latéro-aortiques > caves
- **Extension à distance**: métastases osseuses ostéocondensantes +++ / évolution rapide

Complications

- **Rétention aiguë d'urine** (cf **Rétention aiguë d'urine.**)
 - par envahissement local de l'urètre / globe +/- hydronéphrose bilatérale
 - \rightarrow drainage (= sondage vésical) par sonde endo-urétrale en urgence
- **IRA obstructive**
 - par envahissement du trigone vésical: hydronéphrose unilatérale
 - par compression d'un uretère par une ADP métastatique pelvienne
 - **!! PAS d'hémodialyse en 1ère intention: toujours drainage en urgence**
- **Compression médullaire**
 - Par épидurite +/- fracture pathologique sur métastase médullaire
 - Clinique = claudication médullaire et syndrome de compression (cf **Compression médullaire non traumatique et syndrome de la queue de cheval.**)

- CAT = IRM médullaire totale + décompression chirurgicale

Pronostic

- **Survie à 5ans**
 - Si tumeur localisée: survie à 5ans > **75%** (!! même sans traitement)
 - Si tumeur métastatique: survie à 5ans = 10%
- **Facteurs pronostiques (5)**
 - Terrain: état général du patient
 - Stade TNM (et donc extension / volume tumoral)
 - Taux de PSA (> 10ng/mL / corrélé à l'extension)
 - Score de Gleason (≥ 7 ou « 4 majoritaire »)
 - Hormono-sensibilité
- **Classification de D'Amico et CAT +++** : évalue le risque de récurrence à 10ans

	TNM	Gleason	PSA	Conduite à tenir
Risque faible !! tous nécessaires	$\leq T2a$	≤ 6	≤ 10	Traitement curatif direct (pas de bilan d'extension)
Risque intermédiaire !! un seul suffit	T2b	7	10-20	Bilan d'extension (avec lymphadénectomie)
Risque élevé !! un seul suffit	$\geq T2c$	≥ 8	> 20	Traitement palliatif ++ (après bilan d'extension)

Remarque: le TNM de d'Amico est clinique: si cancer non palpable = T1

Le plus souvent, le pTNM à l'anapath est plus élevé: ne modifie pas le pronostic

Traitement

Prise en charge

- Globale et pluridisciplinaire / avec médecin traitant / au long cours
- Réunion de concertation pluri-disciplinaire (**RCP**) (**A savoir !**)
- Proposition d'un programme personnalisé de soins (**PPS**)
- Consultation d'annonce dédiée (cf **Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations para-cliniques ; caractérisation du stade ; pronostic.**)

Stade localisé à risque faible ($\leq T2a$ N0 M0) = traitement curatif : 4 possibilités

- !! NPO: « risque faible » = TNM $\leq T2a$ et Gleason ≤ 6 et PSA ≤ 10 ng/ml
- **Prostatectomie totale**
 - **Indication préférentielle**: patient < 70ans et opérable
 - **Modalités**
 - voie d'abord médiane **sus-pubienne** / curage ilio-obturbateur **optionnel**
 - puis exérèse complète de la prostate et des vésicules séminales
 - essaie de conservation de la bandelette neuro vasculaire
 - **Effets secondaires**
 - aigu : anéjaculation (100%) / dysfonction érectile (50%) / incontinence urinaire (10%) / algie pelvienne
 - tardif : sténose vésico urétrale
 - risque évolutif: récurrence locale ou à distance (métastases) (25% des cas)
- **Radiothérapie externe conformationnelle**
 - **Indication**: patient > 70ans ou inopérable / même efficacité que chirurgie
 - **Modalités**: 70 Gy en 6 semaines / irradiation restreinte à la cible
 - **ES**: ceux de la chirurgie (3) / [cystite / rectite / iléite] radiques / sténose urétrale
- **Curiothérapie (implants permanents d'I.125)**
 - surtout si 1 seul lobe atteint (cf inflammation: risque de RAU) / patient jeune
 - donc peu adapté si signes dysuriques ou cancer étendu ou prostate volumineuse
- **Surveillance active**
 - consiste à débiter le traitement qu'en cas d'évolution de la maladie (traitement curateur envisagé)
 - si peu de volume tumoral (« microfoyer ») ou si espérance de vie < 10ans
 - = dosage PSA + toucher rectal 1x/6 mois et biopsies à 1an puis 1x/2-3ans

Stade localisé à risque intermédiaire (T2b)

- !! NPO « risque intermédiaire » = TNM $\geq T2b$ ou Gleason ≥ 7 ou PSA ≥ 10 ng/ml
- **Curage (lymphadénectomie) ilio-obturbateur premier systématique +++**

- Indispensable si T2b ou PSA >10ng/mL ou Gleason ≥ 7 ou ADP à l'IRM-TDM
- Précise l'extension régionale donc la prise en charge: traitement palliatif si N1 (**A savoir !**)
- **Puis traitement selon résultat histologique**
 - **si N0 après curage = traitement curatif**
 - **T2b** = prostatectomie totale ou radiothérapie externe
 - **≥ T2c** = radiothérapie + hormonothérapie pendant 3ans
 - **si N1 après curage = traitement palliatif**
 - Hormonothérapie palliative (idem infra)
- Stade localisé à risque élevé :**
 - Tumeurs localisée à haut risque T2c T3a : radiothérapie externe + hormonothérapie prolongée (2-3 ans) ou prostatectomie totale (curage ganglionnaire recommandé)
 - Tumeur localement avancée (stade T3b-T4) : radiothérapie externe + hormonothérapie prolongée
- Stade métastatique (dès que N1 ou M1) = traitement palliatif**
 - **si N+ : une radiothérapie pelvi prostatique peut être proposé**
 - **si M+ : surveillance : créat, Ca++, PAL**
 - **Généralités sur l'hormonothérapie**
 - **Indication:** tout cancer N1 ou M1 (et tumeur hormonosensible)
 - **Efficacité:** hormonosensibilité = PSA < 1ng/mL et testostéronémie < 1ng/mL
 - **Effets secondaires et prévention +++**
 - **Effets secondaires**
 - **flare up:** (« flambée androgénique ») aggravation initiale des douleurs osseuses
 - **hypogonadisme:** ↓ libido / DE / gynécomastie / **ostéoporose** / bouffées de chaleur / asthénie
 - **syndrome métabolique:** HTA / obésité / insulino-résistance / dyslipidémie: **RCV** ↑
 - **Prévention**
 - **de l'effet flare up:** anti-androgène à introduire 15 jours avant l'agoniste LH-RH
 - **de l'ostéoporose:** MHD / supplémentation vit.D-Ca / pas de biphosphonate initial
 - **du risque cardio-vasculaire:** arrêt tabac / régime équilibré / activité physique..
 - **Hormonothérapie de 1ère ligne**
 - **Castration médicamenteuse: blocage androgénique complet (« BAC ») +++**
 - **anti-androgène**
 - association 1M ou permanente ; ex: Casodex® (bicalutamide) **PO** 1x/jour
 - **!! Prévention de l'effet flare-up**
 - = aggravation à l'instauration de l'agoniste LH-RH (pic de testostérone)
 - Introduire l'agoniste LH-RH que **après 15J** d'anti-androgénique (**A savoir !**)
 - **agoniste de la LH-RH**
 - en **SC** ou IM / 1x/M ou **3M** / à vie / réversible à l'arrêt
 - Ex: leuproréline (Enantone® 1x/3M) ou triptoréline (Décapeptyl®)
 - **Castration chirurgicale**
 - = pulpectomie bilatérale (albuginée laissée en place) ou orchidectomie bilatérale
 - Simple et efficace mais irréversible et difficilement acceptée
 - **En cas d'échappement hormonal**
 - **Définition de l'hormono-résistance**
 - = ↑ du PSA malgré une castration efficace (testostéronémie)
 - Mécanisme: sélection du clone de cellules sans récepteur à la testostérone
 - Dosage de la **NSE** : qui signe une différenciation neuro-endocrine
 - **Hormonothérapie de 2nde ligne**
 - Ajout d'un anti-androgène si blocage androgénique simple (que LH-RH)
 - Arrêt de l'anti-androgène si déjà mis: réponse dans 30% des cas
 - si échec ajout d'oestrogène
 - **Si échec = chimiothérapie de confort ++**
 - Chimiothérapie de référence: docétaxel (Taxotère®)
 - Traitement symptomatique des complications**
 - Si compression urétrale = drainage par sondage endo-urétral en urgence (cf **Rétention aiguë d'urine.**)
 - Si compression urétérale = drainage par sonde urétérale (néphrostomie ou sonde JJ)
 - Si métastases osseuses: radiothérapie +/- corticoïdes +/- biphosphonates
 - Mesures associées**
 - Prise en charge de la douleur
 - Soins palliatifs / soins de support
 - Soutien psychologique / associations
 - Prise en charge à **100%** (ALD)
 - Surveillance**
 - **Clinique**
 - Tolérance et ES iatrogéniques +++

- TR annuel A VIE en cas de traitement curatif
- TR inutile si prostatectomie totale et PSA indétectable (HAS 2012)
- Paraclinique
 - PSA à 3M puis 1x/6 mois sur 3 ans puis 1x/an **A VIE** / testostérone si hormonothérapie
 - !! Remarque: PSA < 0.1mg/ml si traitement curatif efficace / récurrence si > 0.2 (2x)

Synthèse pour questions fermées

Quel est le type histologique le plus fréquent dans le cancer de la prostate ?

Adénocarcinome (90% des cas)

Quels sont les 3 composantes du score de d'AMICO ?

- TNM
- Gleason
- PSA

A un stade localisé à risque faible, quels sont les 4 possibilités de traitements curatifs ?

- Prostatectomie totale
- Radiothérapie externe conformationnelle
- Curiethérapie
- Surveillance active

Comment prévient-on l'effet « Flare up »

En ajoutant un anti androgène 15j avant l'agoniste LH-RH