

ITEM 307 : CANCER DE LA PROSTATE

Epidémiologie :

- Cancer le plus fréquent chez l'homme > 50 ans (**54 000/an** = 1 Français/8 en 2011 en France) et en Europe
- Incidence en augmentation jusqu'en 2005 (lié à la découverte du PSA) puis stabilisation
- **Age moyen au diagnostic = 70 ans**
- Evolution très lente
- **Mortalité en diminution** depuis la fin des années 1990 (18/100 000 cas) à 10,5/100 000 cas en 2011
- Aujourd'hui, 8 115 décès estimés en 2018 en France car diagnostic plus précoce et meilleure prise en charge
- 2^e cause de décès par cancer chez l'homme > 50 ans et 5^e cause de décès par cancer tous sexes confondus
- Mortalité reste élevée car incidence importante et cancer agressifs chez les patients relativement jeune

Facteurs de risque :

- **Age** > 50 ans (incidence augmente avec l'âge)
- **Facteurs génétiques :**
 - . **Forme héréditaire** = Chez apparentés de 1^{er} ou 2nd degré : 2 cas < 55 ans ou 3 cas quel que soit l'âge
 - . 3 gènes sont validés : HOXB13, BRCA1, BRCA2 → ATCD familiaux de cancer sein/ovaire sont recherchés
- **Facteurs ethniques** : ascendants originaires d'Afrique noire, **afro-antillais** (chlordécone)
- Possibles = pas de preuve formelle
 - . Facteurs hormonaux (cancer qui se développe uniquement chez des hommes pubères et sensible à la castration)
 - . Pollution à la chlordécone (insecticide présent aux Antilles)
- Pas de preuve de régime alimentaire à risque

Diagnostic	Dépistage	<p>Pas de dépistage de masse mais un diagnostic individuel précoce</p> <p>Exclusivement pour les hommes en bon état fonctionnel et à la probabilité de survie prolongée</p> <p>Information non ambiguë indispensable préalablement à la réalisation des tests diagnostiques</p> <p>Débuté à 50 ans en l'absence de facteur de risque, 45 ans si FDR identifié (familial ou ethnique)</p> <p>Jusqu'à 75 ans</p> <p>A répéter tous les 2 ans en cas de facteur de risque mais le rythme optimal n'est pas encore établi</p>
	Chimio prévention	<p>De nombreuses molécules ont été étudiés : sélénium, vitamine E, aspirine, iPDE5</p> <p>Résultats insuffisants ou sur une période trop courte pour conclure</p> <p>→ Aucune modalité de prévention du cancer de prostate ne peut être recommandée.</p>
	SF	<ul style="list-style-type: none"> - Généralement asymptomatique au stade localisé - Signes urinaires peu spécifiques : symptômes de la phase de remplissage ou de la phase mictionnelle, hématurie, RAU ... (souvent témoin d'une pathologie bénigne associée (HBP), rarement, envahissement trigonale du cancer) <ul style="list-style-type: none"> → Evaluable de manière exhaustive par le questionnaire USP - Pas de symptômes sexuels (ex : un épisode isolé d'hémospémie ne doit pas être considéré comme un point d'appel du cancer de prostate) mais rechercher la fonction sexuelle afin d'évaluer un éventuel impact des gestes diagnostiques et thérapeutiques - Signes d'extension <ul style="list-style-type: none"> → Evaluable de manière exhaustive par le questionnaire IIEF - Signes d'extension : <ul style="list-style-type: none"> - AEG, fatigue, anurie - Douleurs osseuses inflammatoires (métastases osseuses) - Signes neurologiques (métastases rachidiennes)
	SC	<ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique le plus souvent normal - TR systématique (même si PSA normal) : nodule dur « pierreux », irrégulier, non douloureux - Extension : envahissement des vésicules séminales, franchissement capsulaire, atteinte des 2 lobes - Anomalie du TR => urologue pour discuter réalisation de biopsies prostatiques échoguidées - Rechercher des complications (rarement au moment du diagnostic) : OMI (ADP), compression rachidienne
	Bio	<p>PSA total sérique</p> <ul style="list-style-type: none"> = Kallitréine qui joue un rôle dans la liquéfaction du sperme - Protéine spécifique de l'épithélium prostatique mais pas du cancer de la prostate - ↗ : HBP, prostatite aigue, inflammation transitoire, RAU, TR, sondage urinaire - ↓ : 5ARI, prostatectomie et retrait des glandes séminales - Valeur normale : 2,5 à 4 ng/mL - Toujours contrôler un PSA anormal par un second prélèvement après un délai ≥ 1 mois - En cas d'infection urinaire, le PSA peut rester élevé plusieurs mois - Valeur qui sert au suivi des traitements du cancer de prostate : PSA > 20 ng/mL = suspecter une évolution métastatique - Densité du PSA = 1/10 du volume de la prostate en mL. - Volume prostatique = 50mL → PSA normal jusqu'à 5ng/mL - Améliore la valeur diagnostique dans la tranche de 2,5 à 10 ng/ml - Au-delà de ces seuils : consultation urologique pour éventuelles biopsies prostatiques - Cinétique du PSA : temps de doublement du PSA a un intérêt pronostique dans le suivi de certains traitements du cancer de prostate (mais pas pour le diagnostic)

Bio	PSA libre/total	<ul style="list-style-type: none"> - Fraction du PSA libre dans le cancer de prostate < celle dans l'HBP - Intérêt aujourd'hui discuté, à ne plus utiliser en 1^{ère} intention - En 2^{nde} intention si biopsies prostatiques normales mais PSA qui continue d'augmenter 		
Autres		<ul style="list-style-type: none"> - Tests urinaires (PCA3, gènes de fusion [TMPRS2 et ERG]) : tests réalisés sur analyse d'urine, permettent meilleure sélection des patients candidats à des biopsies de prostatites / non remboursés 		
Biopsie de prostate		<ul style="list-style-type: none"> - Permet d'affirmer le diagnostic de cancer de la prostate si positif - Aggressivité : score de Gleason (différenciation) et ISUP, nombre de biopsies positives, longueur d'envahissement du cancer, infiltration ou envahissement de la capsule et des espaces péri-prostatique 		
		<table border="1"> <tr> <td>Indication</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Suspicion de cancer sur le TR ou progression/élévation du taux de PSA - Systématiquement en post-chirurgie d'HBP avec cancer sur les copeaux </td> </tr> </table>	Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Suspicion de cancer sur le TR ou progression/élévation du taux de PSA - Systématiquement en post-chirurgie d'HBP avec cancer sur les copeaux
		Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Suspicion de cancer sur le TR ou progression/élévation du taux de PSA - Systématiquement en post-chirurgie d'HBP avec cancer sur les copeaux 	
		<table border="1"> <tr> <td>Réalisation</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Sous AL, par voie endorectale, échoguidée, en consultation - Sous ATBP : FQ en prise unique 1 à 2h avant le geste (si allergie ou FQ < 6 mois : ceftriaxone) - Arrêt temporaire ou diminution des anti-coagulant et anti-agrégant plaquettaire - 12 prélèvements en moyenne (+/- biopsies supplémentaires en fonction de IRM) </td> </tr> </table>	Réalisation	<ul style="list-style-type: none"> - Sous AL, par voie endorectale, échoguidée, en consultation - Sous ATBP : FQ en prise unique 1 à 2h avant le geste (si allergie ou FQ < 6 mois : ceftriaxone) - Arrêt temporaire ou diminution des anti-coagulant et anti-agrégant plaquettaire - 12 prélèvements en moyenne (+/- biopsies supplémentaires en fonction de IRM)
Réalisation	<ul style="list-style-type: none"> - Sous AL, par voie endorectale, échoguidée, en consultation - Sous ATBP : FQ en prise unique 1 à 2h avant le geste (si allergie ou FQ < 6 mois : ceftriaxone) - Arrêt temporaire ou diminution des anti-coagulant et anti-agrégant plaquettaire - 12 prélèvements en moyenne (+/- biopsies supplémentaires en fonction de IRM) 			
<table border="1"> <tr> <td>Complication</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Complication hémorragique : hématurie, rectorragie, (moins de 1% d'hospitalisation), hémospémie habituelle. - Inconfort périnéal (peut persister plusieurs semaines) - Rétention d'urine (< 1%) - Infections urinaires symptomatiques (5% dont 3% fébriles) <p><u>Facteurs de risque de complications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ATCD d'allergie au latex, à la lidocaïne, aux ATB - FdR hémorragiques : prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires - FdR infectieux : ATCD de prostatite, prise d'ATB < 6 mois, hospitalisation < 3 mois, vie en institution, sonde urinaire </td> </tr> </table>	Complication	<ul style="list-style-type: none"> - Complication hémorragique : hématurie, rectorragie, (moins de 1% d'hospitalisation), hémospémie habituelle. - Inconfort périnéal (peut persister plusieurs semaines) - Rétention d'urine (< 1%) - Infections urinaires symptomatiques (5% dont 3% fébriles) <p><u>Facteurs de risque de complications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ATCD d'allergie au latex, à la lidocaïne, aux ATB - FdR hémorragiques : prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires - FdR infectieux : ATCD de prostatite, prise d'ATB < 6 mois, hospitalisation < 3 mois, vie en institution, sonde urinaire 		
Complication	<ul style="list-style-type: none"> - Complication hémorragique : hématurie, rectorragie, (moins de 1% d'hospitalisation), hémospémie habituelle. - Inconfort périnéal (peut persister plusieurs semaines) - Rétention d'urine (< 1%) - Infections urinaires symptomatiques (5% dont 3% fébriles) <p><u>Facteurs de risque de complications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ATCD d'allergie au latex, à la lidocaïne, aux ATB - FdR hémorragiques : prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires - FdR infectieux : ATCD de prostatite, prise d'ATB < 6 mois, hospitalisation < 3 mois, vie en institution, sonde urinaire 			

Echographie de prostate		- **Par voie endorectale** - Peu sensible, peu spécifique pour le diagnostic de cancer de prostate - **Guidage des biopsies** - Evalue précisément le volume prostatique (stratégie diagnostique et thérapeutique) - Aucun intérêt pour le bilan d'extension
IRM prostatique et /ou pelvienne		- 1,5 ou 3 Teslas / examen non invasif (pas d'antenne endorectale) - IRM multiparamétrique : séquences morphologiques T2 + séquences fonctionnelles de perfusion et diffusion - Interprétation par secteur avec une échelle de suspicion allant de 1 à 5 (objective : PI-RADS ou subjective : Likert) - Recommandée uniquement dans l'hypothèse d'une discussion sur une **seconde série de biopsies prostatiques lorsque la première série de biopsie est négative** - But : rechercher des zones qui auraient pu être mal échantillonnées par la série de biopsie initiale. - Etude récente (2018) semble même indiquée l'intérêt de IRM avant la première série de biopsie, encore optionnel, en cours d'évaluation
Extension		- **IRM multiparamétrique de prostate** : bilan d'extension locale, > 2mois après les biopsies - **IRM pelvienne** : recherche d'ADP suspects pelviennes (1^{ère} intention) et un envahissement du voisinages - **TDM thoraco-abdomino-pelvien** : bilan d'extension dans les formes métastatiques - **Tomoscintigraphie osseuse aux phosphates marqués au ^{99m}Tc** : recherche de MT osseuse → recommandé en cas de risque intermédiaire Gleason 4+3 ou haut risque et chez les patients ayant des douleurs osseuses quel que soit le taux de PSA Examens d'imagerie en cours d'évaluation : - **IRM corps entier** : serait supérieure à TEP-TDM pour détection des lésions osseuses / peu accessible / non recommandée - **PET-scanner à la choline** : plus sensible et spécifique que scintigraphie osseuse et IRM pour détection précoce des lésions osseuses mais aussi capable de trouver des lésions viscérales / uniquement si tumeurs à haut risque et chez les patients ayant une récurrence après un traitement local / non recommandée - **TEP au fluorure de sodium** : plus sensible et plus spécifique que scintigraphie osseuse et IRM pour la détection de lésions osseuses précoces / non recommandée - **TEP au PMSA** : serait plus sensible que les autres examens pour mettre en évidence des extensions à distance du cancer de prostate / non recommandée

	Bilan examen complémentaire	IRM prostatique	IRM pelvienne	TDM TAP	Scintigraphie os	
		Risque faible	Optionnelle	-	-	-
		Risque intermédiaire	Recommandé	Recommandé	-	Recommandé (si Gleason 4+3/GG3)
		Risque élevé	Recommandé	Recommandé	-	Recommandé
		Patient M1	Optionnelle	-	Recommandé	Recommandé
Classification	Histologie	<ul style="list-style-type: none"> - Adénocarcinome (90% des cas) : marquage p63-/PSA+, préférentiellement dans la partie périphérique (≠ HBP : zone de transition) - Carcinome épidermoïde ou cancer à petites cellules : rare < 5% - Lymphome, sarcome : exceptionnelles 				
	Score de Gleason et ISUP	= Score histo-pronostique : degré de différenciation de 3 à 5 → Biopsie prostatique : grade le plus élevé + grade le plus représenté → Prostatectomie : somme des 2 grades les plus représentés - Score de Gleason tend à être remplacé par la nouvelle classification ISUP (« International Society of Urological Pathology ») - Groupe de grade ISUP : 1 = Gleason 3+3 2 = Gleason 3+4 3 = Gleason 4+3 4 = Gleason 8 5 = Gleason 9 ou 10				
	cTNM	T = tumeur primitive - TX : tumeur primitive n'a pas pu être diagnostiquée - T0 : pas de tumeur - T1 : tumeur non palpable ou non visible en imagerie - T1a/b = diagnostic sur RTUP (1a < 5% du tissu réséqué, 1b > 5%) - T1c = découverte par ↗ isolée du PSA - T2 = tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris) - T2a = atteinte < moitié d'un lobe - T2b = atteinte > moitié d'un lobe - T2c = atteinte des 2 lobes - T3 = extension au-delà de la capsule - T3a = extension extra-capsulaire atteignant 1 ou 2 lobes / atteinte du col vésical - T3b = vésicules séminales - T4 = organes adjacents (sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne), tumeur fixée /!\ La classification pTNM (post-chir) est la même mais sans T1 et avec Rx (reliquat tumoral non évalué), R0 (absence), R1 (micro), R2 (macro)			N1 : ADP régionale M1 : MT à distance (ADP non régional, os ou autre site) - M1a = ggl non régionaux - M1b = os - M1c = autres	
	Score d'Amico	- Risque faible : PSA < 10 ng/mL et score de Gleason ≤ 6 et stade clinique ≤ T1c ou T2a - Intermédiaire : PSA = 10-20 ng/mL ou score de Gleason = 7 ou stade clinique = T2b - Risque élevé : PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique ≥ T2c				
Traitement	Abstention thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge palliative - Traitement symptomatique uniquement - En cas d'espérance de vie faible (polyopathologies lourdes et menaçantes à court terme) 				
	Surveillance active	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge curative (principe : beaucoup de cancers à faible risque de progression selon d'Amico ne progresseront pas ou évolueront très lentement) - Indication : faible risque d'Amico - Critères d'inclusion dépendent : TR, PSA, ≥ 12 biopsies prostatiques - Séries de biopsies de confirmation dans les 18 mois puis régulièrement - Arrêt : apparition d'un Gleason ≥ 7 sur les biopsies de contrôle - Surveillance : PSA et TR au moins une fois par an ± IRM 				

Traitement	Prostatectomie totale	<p><u>Modalités</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exérèse complète de la prostate et des VS avec anastomose vésico-urétrale - Voie d'abord : ouverte ou laparoscopique ± assistée par robot - ± Curage bilatéral des ggls ilio-obturateurs, iliaques externes et internes jusqu'à la bifurcation iliaque (si risque de positivité des ganglions > 5% donc haut risque et certains intermédiaires) <p><u>Indication</u> : absence de métastases, espérance de vie > 10 ans</p> <p><u>Efficacité</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contrôle local et à distance quel que soit l'agressivité du cancer - Possible en association avec radiothérapie et hormonothérapie si cancer agressif - Préservation des bandelettes nerveuses pour diminuer le risque de DE en cas de tumeur à faible risque ou risque intermédiaire si volonté du patient - Possible ttt de rattrapage après échec radiothérapique, les risques chir et fonctionnels sont alors plus élevés <p><u>CI</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune (sauf celle de l'anesthésie) <p><u>EL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Per-opératoire : hémorragie, lymphocèle si curage, plaie rectale, fistule de l'anastomose - Dysfonction érectile (> 70%) : reprise des érections dépend de qualité des érections précédentes, motivation du patient, conservation des bandelettes neurovasculaires - Incontinence urinaire : fréquente en post-opératoire, régression le plus souvent dans les semaines/mois - Infertilité et anéjaculation : constantes - Dysurie (<1%) : par sténose de l'anastomose vésico-urétrale
	Radiothérapie externe	<p><u>Modalités</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Irradiation guidée de la loge prostatique avec technique conformationnelle tridimensionnelle - Dose recommandée ≥ 76 Gy - Si traitement de 1^{ère} ligne d'un cancer de haut risque : en association à une castration adjuvante (hormonothérapie pendant 6M à 3 ans) <p><u>Indications</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A visée curative : absence de métastases, tumeur de faible risque si curiethérapie ou chirurgie non indiquées, tumeur de risque intermédiaire avec espérance de vie > 10 ans (en association avec hormonothérapie adjuvante 6 mois), tumeur de risque élevé avec espérance de vie > 10 ans (en association avec hormonothérapie adjuvante ≥ 18 mois) - A visée adjuvante ou rattrapage : tumeur à très haut risque / échec du traitement chirurgical <p><u>CI</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'irradiation pelvienne antérieure - Maladie inflammatoire rectale active - Sclérodermie - Impossibilité de maintien de la position - ± dysurie importante en rapport avec HBP (ttt de l'HBP avant) <p><u>EL</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sténose de l'urètre, cystite et rectite radiques - Dysfonction érectile : complication la plus fréquente, ≥ 70% cas, risque ↑ si hormonothérapie
	Curiethérapie interstitielle exclusive	<p><u>Modalités</u> : mise en place de radioéléments (I¹²⁵) par voie transpérinéale sous contrôle écho, sous AG ou ALR</p> <p><u>Indication</u> : faible risque d'Amico, sous-groupe des risques intermédiaires (PSA entre 10 et 15 et/ou présence de grade 4 minoritaire (GG2))</p> <p><u>CI</u> : ATCD d'irradiation pelvienne, maladie inflammatoire rectale active, sclérodermie, volume prostatique > 60 mL, présence d'un lobe médian symptomatique, symptômes urinaires marqués (hyperactivité vésicale et/ou dysurie), ATCD de résection endo-urétrale de prostate</p> <p><u>EL</u> : ceux de radiothérapie externes</p> <p><u>Avantages</u> : une seule séance / dysfonction érectile < 20% des cas</p>
	Ultrasons focalisés (HIFU)	<p><u>Modalités</u> : détruire par ultrasons le tissu prostatique sous contrôle échographique, souvent associé à une résection endo-urétrale de la prostate pour éviter la dysurie</p> <p><u>Indication</u> : traitement de rattrapage si récidive après radiothérapie externe (en cours d'évaluation nationale en traitement de 1^{ère} intention dans des indications voisines de celles de curiethérapie)</p> <p><u>EL</u> : sténose urètre prostatique (20%) / incontinence urinaire (5-10%), dysérection (50-70%), fistule prostatorectale exceptionnellement</p>
	<i>En cours d'évaluation</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Cryothérapie - Photothérapie dynamique
	Suppression androgénique	<ul style="list-style-type: none"> = Suppression de l'effet des androgènes sur la prolifération des cellules tumorales prostatiques - Cible de testostéronémie < 50 ng/dl - TTT curatif adjuvant de la radiothérapie : arrêt après un délai variable selon la tumeur - TTT palliatif : efficace pendant 3 ans en moyenne pour le cancer métastatique, suivi d'une phase de résistance à la castration

Traitement	Suppression androgénique	Chirurgicale	<ul style="list-style-type: none"> - Ablation des deux testicules (orchidectomie) ou de la pulpe testiculaire (pulpectomie) = méthode définitive - Délai avant castration : 12h - Attention : persistance de sécrétion d'androgènes surrénaliens, impact psychologique, ttt irréversible
		Antagoniste LHRH	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibitions des récepteurs hypophysaires de la LH-RH = plus de sécrétion de FSH/LH = plus de stimulation des cellules de Leydig - Délai avant castration : 72h - Déparelix : injection SC mensuelle
		Agoniste LHRH	<ul style="list-style-type: none"> - Saturation des récepteurs hypophysaires de la LH-RH = perte de la sécrétion pulsatile de LH-RH = plus de sécrétion de FSH/LH = plus de stimulation des cellules de Leydig - Effet flare-up = pic initiale de testostéronémie par stimulation initiale des récepteurs de LH-RH - Délai avant castration : 2-4 semaines - Triptoréline, leuproréline, gosoréline - Injection SC mensuelle, trimestrielle ou semestrielle - ± Associé à anti-androgène pendant au moins 15 jours en cas de forte masse tumorale (car pic initial de testostérone = croissance tumorale)
		Anti-androgènes non stéroïdiens	<ul style="list-style-type: none"> - Blocage direct du récepteur des androgènes par affinité supérieure à celles des androgènes - Bicalutamide, flutamide, nilutamide - Une prise PO / jour pendant < 1 mois - Indication : prévention du flare-up / jamais en monothérapie
		Anti-androgènes stéroïdiens	<ul style="list-style-type: none"> - Action centrale (idem analogues) + périphérique (idem antiandrogènes non stéroïdiens) - Délai avant castration : 7 jours - Acétate de cyprotérone (progestatif de synthèse) - Indications : prévention flare-up (200-300mg) / traitement des bouffées de chaleur secondaires au traitement hormonal (100mg) - ES : risque thrombo-embolique / toxicité hépatique - CI : ATCD de phlébite ou EP - Surveillance : bilan hépatique
		Effets indésirables de la suppression androgénique	<ul style="list-style-type: none"> - Bouffées de chaleur (50-80% cas) : traitées par acétate de cyprotérone - Dysérection (90-95%) et baisse de libido - Fatigue - FdR cardiovasculaire = syndrome pseudo-métabolique <ul style="list-style-type: none"> - diabète (cf résistance à l'insuline) - hypercholestérolémie (mais aussi une ↑ HDL) - ↑ masse grasse, ↓ masse maigre - surtout dans les 6 premiers mois - Ostéoporose profonde, dans les 6-12 premiers mois - Syndrome dépressif, troubles cognitifs
		Bilan avant prescription d'une hormonothérapie	<p><u>Interrogatoire</u> : FdR, facteurs d'ostéoporose, risque de chute, troubles de l'humeur et de la sexualité</p> <p><u>Clinique</u> : PA, poids, taille, périmètre abdominal, IMC</p> <p><u>Paraclinique</u> : GAJ, bilan lipidique, vitamine D, ostéodensitométrie</p>
		Phase de résistance à la castration	<ul style="list-style-type: none"> - Testostéronémie à des taux de castrations < 0,5 ng/mL - 3 augmentations de PSA > 50% du nadir à 2 semaines d'intervalle - Progression radiologique (progression clinique non suffisante) - Passer à une hormonothérapie de 2^{nde} génération ou chimiothérapie (pas d'indication préférentielle)

Traitement	Hormonothérapie de 2 nd e génération	<ul style="list-style-type: none"> - Plus uniquement réservée à la phase de « résistance à la castration » - Autre indication : en adjuvant à la castration seule à la phase hormonosensible en cas de cancer métastatique avec un fort risque évolutif = à discuter en RCP en alternative de la chimiothérapie - Il n'est jamais indiqué d'associer castration, chimiothérapie de 1^{ère} ou 2nde ligne ET hormonothérapie de 2nde ligne - Acétate d'abiratéron <ul style="list-style-type: none"> - inhibiteur de synthèse des androgènes en bloquant le CYP17, irréversible - inhibition de la synthèse des androgènes (y compris au niveau surrénalien, au profit de la synthèse de minéralocorticoïdes) - PO, associé à la prise de prednisone 10mg/j - Bénéfices : ↑ survie globale et sans symptômes, amélioration de QdV et des douleurs - ES : HTA, toxicité hépatique, hypokaliémie, ES des corticoïdes au long cours - CI : HTA difficile à contrôler (corticoïde associé) - Enzalutamide <ul style="list-style-type: none"> - inhibiteur du récepteur des androgènes - PO, 1 prise / jour - Bénéfices : ↑ survie globale et sans symptômes, amélioration de QdV et des douleurs - ES : crise comitiale, toxicité hépatique - CI : ATCD de crise comitiale 	
	Chimiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> - Indication : cancer de prostate métastatique résistant à la castration et symptomatique - Docétaxel + prednisone en 1^{ère} ligne, cabazitaxel en 2nd ligne - Perfusion tous les 21 jours en HDJ pendant 6-8 cycles - Bénéfices : ↑ survie globale et sans symptômes, amélioration de QdV et des douleurs - ES nombreux +++ = prise en charge en oncologie médicale pour les prévenir 	
	Traitements ciblant l'os	<p><u>Objectifs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dès le début de la castration : traiter l'ostéopénie induite - Pendant la phase de résistance à la castration : prévenir les complications des métastases osseuses <p>Acide zolédronique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biphosphonates / anti-résorption osseuse - IVL toutes les 3-4 semaines - Bénéfices : antalgique et diminue les complications osseuses - ES : toxicité rénale (posologie adaptée à âge/créatinine) / hypocalcémie / ostéonécrose de la mâchoire (panoramique dentaire et cs dentaire avant l'instauration) <p>Dénosumab</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ac monoclonal qui se lie au ligand du Rc RANK = Rc non activé = ostéoclastes non activés = diminution de résorption osseuse - Injection SC toutes les 3-4 semaines - Bénéfices : plus efficace que l'acide zolédronique - ES : hypocalcémie / ostéonécrose de la mâchoire (panoramique dentaire et cs dentaire avant l'instauration) <p>Irradiation métabolique par le ²²³RaCl</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fixation sur l'os = délivrance d'une radioactivité locale sur les métastases - Utilisation limitée (conditions strictes en France) - Bénéfices : ↑ survie globale, ↓ complications squelettiques et des douleurs en cas de métastases osseuses exclusives 	
Stratégie thérapeutique	Bas risque	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan d'extension : IRM optionnelle (souvent réalisée), scanner et scintigraphie non indiquée - Abstention- surveillance si espérance de vie < 10 ans - Surveillance active - Prostatectomie totale - Radiothérapie - Curiethérapie - <i>En évaluation : US focalisés, photothérapie dynamique, traitement focal par cryothérapie, traitement focal par US focalisé focale</i> 	
	Risque intermédiaire ou élevé	Risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan d'extension : IRM, scanner et scintigraphie osseuse obligatoires - Abstention- surveillance si espérance de vie < 10 ans - Prostatectomie totale +/- curage ganglionnaire étendu - Radiothérapie externe seule - Radiothérapie + hormonothérapie courte (6 mois) - Curiethérapie si PSA < 15 et GG2 (ou Gleason 3+4)
		Haut risque	<ul style="list-style-type: none"> - Abstention- surveillance si espérance de vie < 10 ans - Prostatectomie totale + curage ganglionnaire étendu +/- radiothérapie - Radiothérapie + hormonothérapie longue (18 mois)

Stratégie thérapeutique	CAT en cas de récidive après un premier ttt standard à visée curative	<ul style="list-style-type: none"> - IRM + nouveau bilan d'extension : rechercher une évolution métastatique - <u>Récidive après chirurgie</u> : radiothérapie de la loge de prostatectomie +/- hormonothérapie de courte durée concomitante +/- irradiation des aires ganglionnaires - <u>Récidive après radiothérapie externe ou curiethérapie</u> : US focalisés ou cryothérapie - <u>Récidive biologique persistante malgré les ttt locaux</u> (imagerie normale / PSA continue d'augmenter) : castration +++ ou hormonothérapie intermittente (après échec de radiothérapie mais qui avait donné un effondrement rapide de PSA)
	Cancer métastatique	<ul style="list-style-type: none"> - <u>1^{ère} intention</u> : castration <ul style="list-style-type: none"> - chirurgicale ou hormonale (antagoniste ou agoniste LH-RH, acétate de cyprotérone) - en cas de castration hormonale : discuter l'ajout d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie de 2^{nde} ligne chez les patients ayant un risque évolutif élevé ou une forte masse tumorale métastatique - <u>Phase de résistance</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Maintenir le traitement de castration de 1^{ère} ligne - Ajouter hormonothérapie de 2^{nde} génération ou chimiothérapie
Suivi	Surveillance	<p>En cas de surveillance active :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biopsie de confirmation 18 mois après le début de la surveillance active - PSA tous les 3-6 mois - TR ≥ 1X/an - Biopsies prostatiques régulières - IRM : en cours d'évaluation, pas d'indication formelle <p><u>En cas de prostatectomie totale</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PSA à 6 semaines, 3 mois, 6 mois, 12 mois puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis 1/an - PSA à 6 semaines : <ul style="list-style-type: none"> - PSA < 0,2 ng/mL = réponse complète - PSA > 0,2 ng/mL = récidive histologique ou absence de réponse initiale <p><u>En cas de radiothérapie externe (+/- hormonothérapie adjuvante) et/ou de curiethérapie</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PSA (idem qu'après prostatectomie totale) + TR - PSA « nadir » : plus petite valeur de PSA atteinte par le patient - Récidive biologique : augmentation de plus de 2ng/mL par rapport au PSA nadir / nécessité de plusieurs dosages de PSA espacés de > 1 mois pour affirmer cette récidive - Surveillance à 1,5 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement - Surveillance des ES de la radiothérapie : consultation ≥ 1/ an pendant 5 ans <p><u>En cas de cancer métastatique</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique + PSA tous les 3-6 mois - Imagerie
	Soins de support	<p>Doivent être précoces, pas seulement dans les phases finales de la maladie</p> <p>Prise en charge pluridisciplinaire / équipe de soins palliatifs</p> <p>Prise en charge de la douleur +++ : antalgiques, radiothérapie sur les métastases, cimentoplastie</p> <p>Risques à connaître :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neurologique : compression nerveuse aiguë par fracture osseuse pathologique ou épидурite néoplasique : PEC neurochirurgicale en urgence pour laminectomie décompressive - Urologique : <ul style="list-style-type: none"> . Rétention d'urine par obstacle sous vésical : résection endo-urétrale . - Urétéro-hydronephrose par envahissement trigonal ou compression extrinsèque par ADP iliaques : sonde double JJ > néphrostomie