

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière  
Direction Générale des Structures de Santé



# **Manuel de Prise en Charge Du Cancer de la Prostate**



**Février 2016**



## Préface :

En application des orientations de Son Excellence Monsieur Le Président de la République Abdelaziz Bouteflika, il a été mis en place le Plan Cancer. Une pléiade de personnels de la santé aguerris, de différentes disciplines, a participé à son élaboration, et dont nous avons suivi étape par étape la conception et la rédaction de toutes les recommandations.

Impulsée par le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, l'élaboration de guides de prise en charge des cancers les plus prévalents (sein, poumon, colorectal, prostate, col utérin, thyroïde) est entreprise. Les experts, dans un souci d'homogénéiser et d'améliorer les pratiques aux fins de rendre plus efficace et plus efficiente la prise en charge des patients atteints de cancer, ont minutieusement étudié le contenu validé par un groupe de travail pluridisciplinaire.

Ces guides qui s'adressent à tous les praticiens impliqués dans la prise en charge des malades atteints de cancer, constituent un outil de travail pragmatique auquel les médecins traitants se référeront pour la prise en charge de la pathologie considérée. Ils permettent d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient.

Toutefois, ces guides ne peuvent pas envisager tous les cas spécifiques. Ils ne revendiquent pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni ne se substituent à la responsabilité individuelle de chaque médecin vis-à-vis de son patient.

Ces guides mis à la disposition sur le site santé, feront l'objet de mise à jour régulière chaque fois que nécessaire et ce en fonction des recommandations nationales et internationales au vu des avancées diagnostiques et/ou thérapeutiques significatives.

**Le Ministre de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière**  
**Abdelmalek BOUDIAF**

## **Sommaire :**

	Page
Glossaire :	6
I. Introduction	8
II. Organisation de la lutte contre le cancer de prostate	8
1. Objectifs	8
2. Moyens	8
3. Structures	8
III. Diagnostic du cancer de prostate	11
1. Circonstances de découverte	12
2. PSA	12
3. Autres modalités de dépistage	12
4. Biopsies prostatiques	12
4.1. Indication	13
4.2. Voies d'abord	13
4.3. Préparation	13
4.4. Schéma des biopsies	13
4.4.1. Schéma de la première série de biopsies	13
4.4.2. Schéma d'une deuxième série de biopsies	13
4.4.3. Biopsies dirigées par l'imagerie	13
4.5. Conditionnement des prélèvements	14
4.6. Complications	14
5. Autres circonstances du diagnostic de cancer de prostate	14
6. Etude anatomopathologique	14
6.1. Macroscopie	15
6.2. Histopathologie	16
6.3. Immunohistochimie	19
7. IRM prostatique	19
IV. Bilan pré thérapeutique : (Bilan d'extension)	20

	Page
V. Prise en charge thérapeutique du cancer de prostate	23
1. Moyens et modalités thérapeutiques	24
1.1. Traitement Chirurgical	24
1.2. Radiothérapie	24
1.2.1. Examens utiles pour la radiothérapie	24
1.2.2. Choix des volumes et des doses	25
1.2.3. Technique de traitement	25
1.2.4. Indications	26
1.2.5. Stratégie thérapeutique	27
1.3. Curiethérapie	28
1.4. Ultrasons focalisés de haute fréquence	28
1.5. Cryochirurgie	28
1.6. Surveillance active	28
1.7. Hormonothérapie	29
2. Stratégies thérapeutiques et indications	29
VI. Suivi des patients	36
1. Cancers localisés traités par chirurgie	37
2. Cancers localisés traités par radiothérapie	37
3. Cancers localisés traités par thérapie focale	38
4. Cancers métastatiques	38
VII. Annexes	40
VIII. Références Bibliographiques	50
Liste des experts ayant participé à l'élaboration de ce manuel	57

-----

## Glossaire

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
Bx	Biopsie
BAC	Blocage Androgénique Complet.
CPRC	Cancer de Prostate Résistant à la Castration.
CTV	Volume Cible Anatomoclinique.
HE	Hématéine Eosine
HES	Hématéine Eosine Cysteine.
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound.
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique.
OAR	Organes à Risque.
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
PHI	Prostate Health Index.
PIN	Néoplasie Intraépithéliale Prostatique.
PSA	Prostate Specific Antigene.
PTV	Volume Cible Prévisionnel.
RCP	Réunions de concertation pluridisciplinaire.
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.
RTUP	Résection Trans-Urétrale de Prostate.
TDM	Tomo Densito Métrie.
TEP	Tomographie par Emission de Positons.

## **I. Introduction**

## **II. Organisation de la prise en charge du cancer de la Prostate**

## I. Introduction :

Le cancer de la prostate représente la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme dans la plupart des pays développés. Son incidence est en augmentation constante. Plus de la moitié de ces cancers, rares avant 50 ans, sont diagnostiqués avant 75 ans. En Algérie, les registres du cancer le placent au 4ème rang. Ceci est probablement dû à une insuffisance du dépistage en rapport avec l'introduction récente de la biopsie prostatique et la généralisation tardive de la réalisation du PSA (Prostatic Specific Antigene), mais aussi à l'absence d'enregistrement exhaustif des cas pris en charge en milieu libéral.

## II Organisation de la lutte contre le cancer de prostate :

### 1. Objectifs :

- Dépistage individuel ayant pour objectif de diagnostiquer le cancer de la prostate à un stade localisé curable.
- Prise en charge précoce et optimisée du cancer de la prostate.
- Réduction des délais diagnostique et thérapeutique.
- Amélioration de la qualité et la disponibilité des outils diagnostiques et thérapeutiques.

### 2. Moyens :

Les moyens nécessaires à la réalisation des objectifs pré définis, exigent la contribution de tout le personnel de santé à tous les niveaux.

Par ailleurs, la lutte contre le cancer de la prostate nécessite une prise en charge pluridisciplinaire, est tributaire des moyens suivants :

- Association de tous les médecins de santé publique et d'activité libérale à l'application du programme national de lutte contre le cancer de la prostate.
- Formation du personnel médical et paramédical à la prise en charge du cancer de la prostate et réactualisation des connaissances par l'intermédiaire de la formation continue.
- Production de directives et de supports techniques régulièrement mis à jour en fonction des connaissances scientifiques, régulièrement transmis aux personnels médical et paramédical.
- Instauration de registres régionaux et d'un registre national informatisé (data base) de collecte des données sur le cancer de la prostate, qui permettra d'apprécier la prévalence de cette pathologie, sa progression, et l'efficacité du programme national de lutte.

### 3. Structures :

#### 3.1 Etablissements publics de santé de proximité EPSP du secteur ou de wilaya :

Le ou les services référents, vers lesquels les patients présentant une suspicion de cancer de prostate seront orientés par leur médecin traitant, public ou libéral. Après confirmation du diagnostic de



cancer de prostate le bilan d'extension devra être réalisé et le patient orienté vers une réunion de concertation pluridisciplinaire du Centre Hospitalo-Universitaire ou de l'Établissement Hospitalier Régional pour décision thérapeutique.

### **.3.2 : Niveau Central : (Coordination du diagnostic et traitement)**

#### **Ministère de la Santé Publique et de la réforme Hospitalière (MSPRH)**

La Direction Générale des Structures de Santé (**DGSS**) est responsable de l'organisation de l'application du guide national contre le cancer de la Prostate.

Elle veille en outre à :

- L'application des directives du guide, de sa diffusion, et des révisions techniques éventuelles proposées par les experts.
- Gérer le registre national informatisé du cancer de la prostate, et d'analyser, en collaboration avec l'INSP, les déclarations des cas.
- Evaluer les ressources nécessaires en structures, matériels et médicaments tenant compte de toutes les données fournies par les structures impliquées dans la lutte contre le cancer de la prostate
- Désigner et solliciter des experts parmi les médecins de diverses spécialités impliqués dans la prise en charge du cancer de la prostate, des pharmaciens et personnels administratifs concernés, dont les attributions seront d'adapter le guide national aux nouvelles acquisitions scientifiques et à l'évolution épidémiologique du cancer de la prostate en Algérie.

### **3.3 Institut National de santé Publique (INSP)**

Il réalise les enquêtes épidémiologiques en collaboration avec les cliniciens et il contribue à la recherche appliquée sur le terrain, en étroite collaboration avec les chercheurs cliniciens et la Direction de la Prévention.

### **3.4 Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH)**

Elle est chargée de l'approvisionnement régulier des établissements publics de santé en médicaments et en consommables de laboratoire, en fonction des commandes passées par les Etablissements Publics Hospitaliers et des Etablissements Publics de Santé de proximité d'après les prévisions établies par le programme national de lutte contre le cancer de la prostate. Pour cela, des stocks de sécurité et de réserve doivent être constitués au niveau Central (06 mois) et au niveau des antennes régionales de la PCH (03 mois)

### **3.5 La Réunion de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)**

La réunion de concertation est une réunion collégiale pluridisciplinaire qui regroupe tous les experts en la matière afin de prendre la décision idoine appropriée aux différents cas diagnostiqués. Cette réunion aura une périodicité hebdomadaire modulable en fonction de la nécessité du moment. La RCP comprendra en son sein les spécialités suivantes :

- -Urologie.
- -Anatomo-pathologie.
- -Radiologie.
- -Radiothérapie.
- -Oncologie.
- -Psychologie.

### **III. Diagnostic du Cancer de la Prostate**

### III Diagnostic du cancer de prostate :

#### 1. Circonstances de découverte:

- Consultation pour hypertrophie prostatique symptomatique, ou pour localisation secondaire symptomatique.
- Résection endoscopique d'une hypertrophie prostatique (RTUP).
- Toucher rectal normal avec élévation du PSA.
- Anomalie du toucher rectal avec ou sans élévation du PSA.

#### 2. PSA:

La valeur du **PSA total** seuil pour la suspicion du cancer de prostate est actuellement de **4ng/ml**.

Le PSA libre est demandé en deuxième intention chez un patient ayant déjà bénéficié d'une première série de biopsies prostatiques négatives.

Cette fraction libre s'abaissant en cas de cancer, la valeur seuil retenue pour la fraction **PSA libre/PSA total est de 15%**.

En l'absence de justification à la mise en place d'un programme de dépistage de masse, un dépistage individuel est préconisé chez les hommes de 50 à 75ans.

Ce dépistage a deux objectifs:

- Diagnostiquer les cancers agressifs tout en évitant les **surdiagnostics**.
- Diagnostiquer le cancer de prostate à un stade localisé et donc curable.

Ce dépistage qui sera assuré par tout praticien (généraliste plus particulièrement), comprendra un toucher rectal et un PSA chez les hommes de plus de 50 ans.

En cas d'anomalie au toucher rectal ou d'élévation du PSA à plus de 4ng/ml, le relais doit être pris par l'urologue référent.

#### 3. Autres modalités de dépistage :

PSA complexé, PRO PSA, l'index PHI (Prostate Health Index), la densité du PSA, la vélocité du PSA et son temps de doublement, PCA 3. Toutes ces méthodes sont à l'étude mais sont de réalisation coûteuse et complexe pour certaines, et non consensuelles pour d'autres.

Le score PCA3 est actuellement le score le plus prometteur. Coûteux et peu diffusé, il est néanmoins plus sensible et plus spécifique que le PSA. Le PCA 3 est un gène non codant exprimé exclusivement par le cancer de prostate. Le score PCA 3 fait le rapport entre l'ARNm du PCA 3 dosé dans les urines après massage prostatique, et le PSA urinaire. Un taux supérieur à 35 est prédictif du cancer de prostate.

#### 4. Biopsies prostatiques:

Les biopsies prostatiques permettent le diagnostic histologique du cancer de prostate.

Elles sont réalisées par un urologue ou un radiologue chez un patient qui présente une suspicion clinique (anomalie au toucher rectal) ou biologique (PSA>4ng/ml). Elles sont réalisées sous contrôle échographique (échographie endorectale) avec une aiguille 18 Gauge, en ambulatoire ou en hôpital de jour, sous anesthésie locale, locorégionale ou générale.

#### **4.1. Indication :**

L'indication d'une biopsie de la prostate est basé sur le taux de PSA et / ou TR suspects.

L'âge, les comorbidités associées et les choix thérapeutiques devraient également être envisagées et discutées au préalable.

Une élévation isolée du taux du PSA ne doit pas inciter d'emblé à la réalisation de biopsie, ce taux doit être vérifié après quelques semaines en utilisant le même dosage dans des conditions normalisées (pas d'éjaculation, de TR, de manipulations urétrales ou d'infection urinaire).

#### **4.2. Voies d'abord :**

La voie trans-rectale est la plus utilisée en raison de son accessibilité et de la proximité de la prostate permettant une excellente résolution.

La voie trans-périnéale est utilisée en cas de contre-indications à la voie trans-rectale (amputation abdomino-pelvienne, sténose anale ou rectale..).

#### **4.3. Préparation :**

La recherche de facteurs de risque de complications repose sur l'interrogatoire (diabète, immunosuppression, coagulopathie, prise de traitement anticoagulant..).

Un ECBU est réalisé en cas d'antécédent ou de suspicion d'infection urinaire.

Un bilan d'hémostase est demandé en cas de suspicion d'un trouble de la coagulation.

Une antibioprophyllaxie est recommandée par prise de fluoroquinolone de deuxième génération par voie orale (ciprofloxacine 500 mg/j pendant 3 j a commencer 2 h avant le geste).

#### **4.4. Schéma des biopsies :**

##### **4.4.1. Schéma de la première série de biopsies :**

En l'absence d'anomalie clinique (stade T1c) ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma à 12 prélèvements en Sextant est recommandé (Annexe7).

En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie, des biopsies dirigées complémentaires sont réalisées.

##### **4.4.2. Schéma d'une deuxième série de biopsies :**

Les indications d'une nouvelle biopsie sont:

1-L'augmentation ou la persistance d'un taux de PSA élevé.

2-Un TR suspect

3-La présence d'atypies acinaires (ASAP : atypical small acinar proliferation) sur la première série.

4-L'existence d'un doute diagnostique sur une première série de biopsies.

En l'absence d'évaluation par IRM ,en plus du schéma standard des 12 biopsies, la deuxième série doit inclure 4 à 6 biopsies additionnelles, au niveau de l'apex antérieur et de la zone de transition (stroma fibromusculaire antérieur) à la recherche d'un cancer antérieur.

##### **4.4.3. Biopsies dirigées par l'imagerie :**

La réalisation d'une IRM de la prostate pour orienter la réalisation des biopsies est en cours d'évaluation.

Elle permet d'augmenter la détection du cancer, tout en réduisant le nombre de prélèvements nécessaires.

#### 4.5. Conditionnement des prélèvements :

Les prélèvements tissulaires doivent être adressés dans des pots (ou des cassettes d'inclusion entre 2 mousses imbibées de fixateur) étiquetés, et accompagnés d'un bon de demande d'examen (papier et/ou informatique) qui précise :

- L'identification précise du patient et du préleveur.
- Les signes d'appels, les résultats du TR, du PSA.
- les sites de biopsies identifiés sur un schéma.
- Les antécédents oncologiques familiaux et personnels.
- Les traitements associés : inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase, traitement hormonal, agents physiques (radiothérapie, curiethérapie, HIFU).
- Les Numéros et résultats des Biopsies antérieures.

Le conditionnement, l'acheminement et la prise en charge initiale des prélèvements doivent clairement être définis entre le correspondant et le pathologiste.

#### 4.6. Complications :

Les complications de la biopsie prostatique sont le plus souvent minimes et comportent :

- **Hématurie, Rectorragies et Hémospermie** : complications les plus fréquentes cédant généralement au décours de la première semaine.
- **Rétention aiguë d'urines.**
- **La morbidité infectieuse** : C'est la complication la plus grave. Elle comporte les septicémies à Escherichia coli, les prostatites et la fièvre isolée. Ce risque peut être diminué par une préparation rectale et une antibioprofylaxie.

### 5. Autres circonstances de diagnostic d'un cancer de prostate :

- Copeaux de résection d'un adénome de prostate (RTUP).
- Pièce d'adénectomie.
- Prostate attenante à une cystectomie.

### 6. Etude Anato-pathologique :

Trois objectifs :

- Etablir le diagnostique de malignité.
- Evaluer le stade.
- Etablir un score pronostique

Les prélèvements doivent être dirigés, manipulés avec soin et parvenir au pathologiste accompagné d'une fiche de renseignements dûment remplie comportant :

- L'identification précise du patient et du préleveur.
- Les signes d'appels, les résultats du TR, du PSA.
- Les antécédents oncologiques familiaux et personnels.

- Les traitements associés : inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase, traitement hormonal, agents physiques (radiothérapie, curiethérapie, HIFU).
- Les Numéros et résultats des Biopsies antérieures.

## **6.1. Macroscopie :**

### **6.1.1. Prélèvements biopsiques (Bx) :**

Le nombre et le siège des prélèvements Bx doivent être codifiés :

En l'absence d'anomalie au toucher rectal (T1) : une cartographie prostatique en sextant avec 12 Bx à raison d'une à deux biopsies par sextant : Bx périphériques au niveau de chaque lobe (base, zone médiane et apex) et Bx paramédianes (base, zone médiane et apex).

Les prélèvements biopsiques d'un même sextant peuvent être mis dans un même flacon dûment étiqueté (siège du prélèvement et identité du patient), dans du formol à 10% en quantité suffisante.

Les Bx réalisées en plus de ces dernières peuvent être adressées à raison de 2-3/flacons.

Les Bx de nodules (T2) sont adressées dans un flacon à part.

En cas de tumeur cliniquement avancée (T3 ou T4), regrouper les biopsies par côté (2 flacons).

Après un diagnostic de foyer suspect, effectuer une deuxième série de biopsies en sextant, selon le schéma suivant:

- Trois dans le(s) sextant(s) suspect(s),
- Deux dans le(s) sextant(s) voisin(s)
- Une biopsie dans les autres sextants.

#### **Le pathologiste doit :**

- Etiqueter soigneusement les prélèvements en respectant les indications fournies par l'urologue sur chaque flacon.
- Pour les prélèvements transmis dans chaque flacon, confectionner une série de 3 à 6 niveaux de coupes de 3 microns d'épaisseur ; chaque niveau de coupes est étalé sur une lame en vérifiant que les 2 ou 3 carottes biopsiques sont bien présentes en totalité ; les niveaux de coupes 1, 3, 5 sont colorés à l'hématéine éosine (HE), les niveaux 2 et 4 sont réservés pour l'IHC.
- Seuls les prélèvements dont la longueur moyenne est  $\geq 10$ mm sont jugés 'satisfaisants'.

### **6.1.2. Copeaux de résection trans-urétrale prostatique (RTUP):**

• L'inclusion initiale : inclure jusqu'à 15 g (8 cassettes) ; si matériel abondant: 1 cassette/ 5 g supplémentaire si le patient est âgé de moins de 60 ans et si le PSA est élevé, inclure un nombre plus élevé de cassettes.

• En seconde intention - en cas de PSA élevé et pas de cancer de prostate retrouvé sur les biopsies initiales, en cas de HPIN, ou de lésions suspectes- inclure les copeaux restants.

### **6.1.3. Pièce d'adénomectomie :**

- La pièce est pesée, mesurée.
- Après fixation, l'adénome est examiné en coupes macroscopiques étagées de 3mm à

la recherche d'éventuelles zones tumorales qui sont souvent plus fermes et jaunâtres, mais non spécifiques de cancer.

- Les prélèvements orientés sur la muqueuse urétrale et les zones périphériques postérieures.
- Lors de découverte de carcinome sur une pièce d'adénomectomie, le rapport tissu cancéreux sur le volume de l'adénome doit être précisé.

#### **6.1.4. Pièces de prostatectomie radicale :**

L'urologue devra préciser la technique chirurgicale : préservation des bandelettes neuro-vasculaires et la présence d'artefacts chirurgicaux.

##### **Le pathologiste devra :**

- Encreur la pièce.
- Procéder à l'inclusion de la pièce selon la technique de Stanford:
- Apex, col et base sont isolés et coupés selon l'axe sagittal et para-sagittal,
- Puis coupes étagées de la prostate selon un plan perpendiculaire à sa face postérieure sur 3 à 5 mm d'épaisseur
- Puis recoupes selon un plan frontal et sagittal pour une inclusion dans des cassettes standards ou en grande coupe.
- En cas d'inclusion partielle, inclusion en totalité de l'apex, de la base, et de la partie postérieure de la prostate.
- Inclure les vésicules séminales et les canaux déférents en les coupant longitudinalement.

## **6.2. Histopathologie**

### **6.2.1. Le protocole histopathologique des prélèvements biopsiques comporte :**

- Le diagnostic histologique de cancer de prostate qui s'effectue sur des coupes colorées à l'HE se fait sur un faisceau d'arguments.
- Critères diagnostiques sur HE selon l'OMS 2004:
- Critères Majeurs :
  - \* Architecturaux : désorganisation architecturale, caractère infiltrant du tissu prostatique
  - \* Cytologiques : - Augmentation du volume nucléaire et nucléole proéminent.
  - \* Disparition de l'assise basale
- Critères mineurs : Contenu intra luminal: Sécrétion amorphes éosinophiles, cristalloïdes, mucine bleu- mitoses, hyperchromasie, éosinophilie du cytoplasme, lésions de néoplasie intré-épithéliale prostatique de haut grade (HGPN) associées.
- Signes pathognomoniques de Cancer : Glomérlations, nodules collagènes, infiltration de la graisse péri prostatique, infiltration péri nerveuse complète.
- Le type histologique le plus fréquent (selon la classification OMS, 2004 ; annexe 3)
- est l'adénocarcinome forme commune de type acineux (classique) qui représente près de 95% des cancers de prostate.



- L'histopronostic : le pathologiste doit préciser sextant par sextant:
- Le nombre de Bx positives (tumorales) et leur siège sur le nombre total de Bx
- La longueur des foyers tumoraux et le pourcentage d'envahissement tumoral (se calcule en mesurant en mm la distance existant entre tous les foyers tumoraux, ou par le rapport de la longueur des foyers tumoraux sur la longueur totale des biopsies). Si deux foyers voisins sont de morphologie similaire: inclure la longueur de la zone entre les foyers tumoraux dans la longueur totale ; si deux foyers voisins sont de morphologie différente : compter séparément la longueur de chaque foyer.
- Le score de Gleason doit être précisé site par site biopsié, et en cas de score élevé : le % de grade 4 ou 5. (Annexe 4)
- L'extension extra prostatique (EEP) : focale/uni- ou plurifocale/ ou extensive et son siège.
- L'invasion péri-neurale en précisant la taille des filets nerveux infiltrés; l'infiltration d'un espace péri nerveux extra-prostatique correspond à une extension extra-prostatique.

**NB** : L'infiltration capsulaire simple sans EEP de la tumeur n'a pas d'incidence pronostique. L'invasion péri-neurale présente sur biopsies serait un facteur pronostique important : elle est associée à des hauts grades et à des tumeurs de grande taille avec VS (+), c'est un facteur prédictif d'EEP (pT3).

- Le Stade biopsique: pT2 (Tm limitée à la prostate), p T3a (EEP), pT3b (vésicules séminales+). (Annexe 1)
- Les lésions suspectes et les foyers minimes de cancer de prostate (se définissent par la présence d'une seule bx (+) avec une longueur de cancer ≤ 3mm sans grade 4/ 5 ou cancer ≤ 1mm) une double lecture et/ou l'IHC sont indiquées. Le site exact des biopsies avec foyers suspects doit être clairement identifié ; en effet, un cancer de prostate a été retrouvé dans 21 à 63% des rebiopsies, souvent au contact des foyers suspects initiaux.
- Les néoplasies intraépithéliales de haut grade (HPIN) ; il faut préciser le nombre de Bx (+), l'extension et la bilatéralité des HPIN ; en effet, 27-79% de cancers sont retrouvés sur Bx itératives pour HPIN. Le nombre de Bx (+), l'extension et la bilatéralité sont prédictifs de cancer de prostate.

## **6.2.2 Protocole histopathologique des copeaux de résection trans-urétrale prostatique (RTUP):**

### **Si cancer de prostate :**

- Préciser nombre de copeaux envahis/ nombre de copeaux examinés (ou le pourcentage).
- Préciser le score de Gleason et le stade pathologique (pTNM (2009) et/ou American Joint Committee. Ces dernières intègrent le score de Gleason pour différencier le T1a du T1b du pT2.

#### **Classification pTNM (2009)**

pT1a : < 5 % d'envahissement tumoral, absence de grade 4.

pT1b : > 5 % d'envahissement tumoral, absence de grade 4.

pT2 : si grade 4 **présent.**

### Classification de l'American Joint Committee (AJCC)

- T1a < 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5.
- T1b > 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5.

**NB.** Les cancers de prostate de la zone de transition (diagnostiqué sur TURP/ adénomectomie) sont d'évolution favorable et généralement de score de Gleason < 7.

#### 6.2.3. Protocole histopathologique des pièces de prostatectomie totale comporte :

Le score de Gleason (sur pièce opératoire il correspond à la somme du grade le plus représenté et du grade le plus péjoratif. (Annexe 4).

Si tumeurs multiples, scorer les nodules dominants et/ ou de haut grade.

Le siège du foyer principal et du (des) foyer(s) principaux

L'EEP de la tumeur du foyer principal et du (des) foyer(s) principaux,

Le siège, l'importance et le caractère uni ou plurifocal de l'EEP

L'état des marges du foyer principal et du (des) foyer(s) principaux.

**NB. :**

- Marge (ou limite) chirurgicale positive = présence d'au moins une glande tumorale arrivant au contact de l'encre, quelque soit sa localisation et sa taille.
- Marge négative (R0) : Tm à distance de l'encre (en position intra ou extra-prostatique)
- Marge positive (R1) : unique ou multiple, focale ou étendue
- intra prostatique (pTx R1 ou pT2 R1 si millimétrique)
- Extra-prostatique (pT3 R1),
- En cas de marge douteuse: l'IHC (p504s) permet d'identifier la nature des glandes au contact de l'encre
- L'envahissement des vésicules séminales (VS) : dans leur portion extraprostatique, le long du canal, directe par EEP base ou par métastase.
- La présence d'une incision chirurgicale en zone prostatique saine
- Le stade pTNM. (Annexe 1)

#### Examen extemporané des marges chirurgicales :

Il se limite à l'étude des zones postéro latérales d'insertion des bandelettes neurovasculaires.

Aide le chirurgien à proposer une chirurgie de préservation nerveuse et donc de fonction sexuelle sans compromettre les résultats carcinologiques deux prélèvements verticaux de la base à l'apex sont effectués puis encrés dès réception de la PR.

La PR est ensuite suturée pour éviter de compromettre l'examen des marges après fixation

#### 6.2.4 Curage ganglionnaire :

Un curage ganglionnaire isolé chez des patients T3 clinique peut être proposé pour staging tumoral et /ou dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

#### 6.2.5 Prostate attenante à une cystectomie:

La prostate et l'urètre : l'urètre est prélevé selon des coupes transversales étagées passant par la prostate ou selon des coupes longitudinales.

Pour le reste de la prostate on fait au moins 2 blocs et si des lésions d'aspect cancéreux ou suspect sont découvertes, effectuer une reprise de la pièce opératoire selon la technique de Stanford.

Recoupe distale apicale, coupée en conisation.

Pour les coupes transversales, en cas de grandes cassettes, ne faire qu'un seul niveau, pour les cassettes standard, une tranche sur deux est incluse.

### **6.3. Immunohistochimie :**

L'IHC utilisant des anticorps dirigés contre les cellules basales (cytokératines de haut poids moléculaire: 34βE12, CK 5/6 ou p63) et/ou contre les cellules tumorales prostatiques (Alpha-méthylacyl-CoA racémase ou p504S) ou si possible le cocktail PIN (p504S + p63) peut être nécessaire, en cas de lésion suspecte (prolifération microglandulaire avec des atypies cytologiques et/ou architecturales insuffisantes pour le diagnostic de cancer de prostate, de HPIN (High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia) ou de foyer cancéreux minime ou de disparition de l'assise basale (éventuellement attestée en IHC par l'absence de marquage cytoplasmique avec la CK 903 ou absence de marquage nucléaire avec p63).

### **7. IRM prostatique:**

L'IRM prostatique doit être réalisée sur une IRM haut champ (1,5 ou 3 Tesla) et être multiparamétrique associant les séquences morphologiques T2 (plan axial et sagittal) aux séquences fonctionnelles de perfusion et de diffusion.

Elle peut être indiquée d'emblée pour la détection tumorale avant une première série de biopsies en cas de forte suspicion de cancer, ou après une première série de biopsies négatives. Elle permet d'orienter les prélèvements sur les zones considérées comme suspectes, ces prélèvements peuvent être effectués par guidage visuel ou avec l'aide de fusion d'image.

## **IV. Bilan**

### **Pré thérapeutique**

## IV. Bilan pré-thérapeutique :

### 1. Bilan d'extension :

Le bilan d'extension est réalisé pour distinguer les cancers prostatiques localisés, accessibles à un traitement **curateur**, des tumeurs avec extension régionale ou à distance.

#### A. Echographie Prostatique :

- Précise le volume prostatique
- Examen de référence pour guider les biopsies prostatiques
- Peut être sensibilisée par injection de microbulles, élastographie ou fusion d'images (IRM)

#### B. Tomodensitométrie (TDM) :

- Recommandée pour les patients à risque intermédiaire ou élevé pour détecter une extension ganglionnaire
- Les critères sémiologiques sont la taille (8 mm pour les ganglions obturateurs et 10 mm en lombo aortique) et la forme arrondie plutôt qu'ovale.
- Le scanner peut être supplanté par l'IRM ayant les mêmes performances pour l'extension ganglionnaire.

#### C. IRM :

➤ Outre le toucher rectal, la valeur du PSA et les résultats de la biopsie prostatique, une IRM prostatique multiparamétrique associant séquences morphologiques T2 (plan axial et sagittal) et séquences Fonctionnelles de Diffusion et de Perfusion (1,5 ou 3 Tesla), peut permettre de mieux apprécier une extension péri-prostatique. Cet examen doit être réalisé à distance de la biopsie (idéalement 8 semaines plus tard).

- Une IRM multiparamétrique, est indiquée après une première série de biopsies négatives afin d'orienter les prélèvements sur la ou les zones suspectes.
- Une IRM (ou TDM) pelvienne peut également mettre en évidence une extension ganglionnaire. Elle est indiquée en cas de stade supérieur ou égal à T2a, taux de PSA >10ng/ml, et de score de Gleason supérieur ou égal à 7. Elle est optionnelle pour les tumeurs à faible risque.
- L'IRM permet aussi la planification thérapeutique : cartographie tumorale avant chirurgie, radiothérapie, thérapie focale, et dans le cadre de la surveillance active.
- La détection tumorale avant une première série de biopsies prostatiques est en cours d'évaluation.
- L'IRM osseuse, axiale ou médullaire, est supérieure à la scintigraphie osseuse pour la détection des métastases osseuses car elle détecte les localisations secondaires avant que l'ostéoblastose ne soit perceptible à la scintigraphie osseuse, mais elle reste difficilement réalisable pour les volumes étendus.

#### **D. La scintigraphie osseuse :**

Elle est recommandée dans le bilan initial en cas de douleurs osseuses, de tumeur localement avancée (>T3), de taux de PSA >10 ng/ml, ou de score de Gleason >7.

La prise en charge du cancer de la prostate sur le plan diagnostique et thérapeutique doit faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire (RCP=Réunion de Concertation Pluridisciplinaire).

**V. Prise en charge  
thérapeutique du  
Cancer de la Prostate**

## V. Prise en charge thérapeutique du cancer de prostate :

### 1. Moyens et modalités thérapeutiques :

#### 1.1. Traitement chirurgical (prostatectomie radicale) :

Ablation en monobloc de toute la prostate et des vésicules séminales puis anastomose vésico-urétrale.

La prostatectomie radicale présente trois challenges:

- le contrôle tumoral.
- La continence urinaire.
- La préservation des bandelettes vasculo-nerveuses.

La voie retro pubienne ouverte est la plus pratiquée en Algérie depuis 2004. L'abord laparoscopique est rare. La lymphadenectomie limitée aux aires ilio-obturatrices permet la stadification pathologique et pronostique. La lymphadenectomie est recommandée si un traitement radical est proposé mais elle est optionnelle pour les tumeurs à faible risque (stade <T2a, PSA<10ng/ml, score de Gleason<7).

#### 1.2. Radiothérapie :

Trouve sa place à tous les stades de la maladie, et se fait selon les modalités suivantes :

##### 1.2.1. Examens utiles pour la radiothérapie

**Le dossier médical du patient comprend :**

##### 1- L'observation médicale :

###### A. Interrogatoire :

Antécédents, comorbidité, histoire de la maladie...

###### B. Examen clinique

- toucher rectal (TR) permet d'évaluer l'état de la prostate son volume, sa régularité, la perception d'un nodule et son développement au dépend de quel lobe
- Palpation abdominale et aires ganglionnaires sus claviculaire

###### C. Examens complémentaires du bilan locorégional :

- Echographie endorectale
- Compte rendu anatomopathologique des prélèvements biopsiques de la tumeur ou de l'intervention chirurgicale.
- IRM pelvienne, détermine le stade cT, précise le siège de la tumeur dans la prostate, l'atteinte des vésicules séminales et surtout l'état de la capsule ; également définit l'état ganglionnaire

###### D. Examens complémentaires du bilan à distance

- TDM thoraco-abdominale
- Scintigraphie osseuse si PSA>10ng/ml
- Le poids et la taille ainsi que l'état général sont mentionnés
- Les données des différents examens doivent être récentes.



## 1.2.2. Choix des volumes et des doses

### 1 - Volume cible:

**CTV** (Volume Cible anatomo-clinique) : est représenté par la prostate en tenant compte d'éventuelles extensions extra-capsulaire et de l'infiltration des vésicules séminales, les chaînes ganglionnaires iliaques primitives, externes, internes bilatérales et les chaînes pré-sacrées.

**PTV** (Volume Cible Prévisionnel) = CTV + une marge dans les 03 dimensions pour prendre en compte les mouvements internes des organes et les erreurs de repositionnement

### 2- Prescription de la dose

La dose délivrée est prescrite au point ICRU des différents volumes.

### 3- Organes à risque (OAR) et doses de contrainte

Le rectum : Segment d'intestin qui va du canal anal (exclu) à la jonction rectosigmoïdienne située à la verticale du promontoire, mesurant en moyenne 15 cm de long. Par convention, c'est la paroi rectale, mesurant 5 mm d'épaisseur, qui est contournée et son volume qui est pris en compte pour déterminer les contraintes de doses  $V_{60} \leq 50\%$ ,  $V_{70} \leq 25\%$ ,  $V_{74} \leq 5\%$

Le grêle  $V_{50} \leq 35\text{cc}$ ,  $V_{45} \leq 100\text{-}250\text{cc}$ ,  $V_{40} \leq 150\text{-}350\text{cc}$ ,  $V_{30} \leq 300\text{-}500$

Canal anal : Il risque de recevoir une contribution de dose importante

Organe à contourner et dose à documenter.

La vessie :  $V_{60} \leq 50\%$ ,  $V_{70} \leq 25\%$

Têtes fémorales :  $V_{50} \leq 10\%$ .

## 1.2.3. Technique de traitement

La technique d'irradiation conformationnelle 3D est recommandée.

### 1- Choix de la position de traitement et immobilisation

Commencer par vérifier que le malade a bien appliqué la procédure pour le remplissage de la vessie et la vacuité du rectum

- patient en décubitus dorsal, mains croisées sur la poitrine
- Cale genou
- Cale pied réglé en fonction du confort du patient
- Repositionnement effectué aussi en fonction des points d'alignement tatoués fait dans le prolongement du centre sur les cuisses.

### 2- Acquisition des données anatomiques

L'acquisition va de L4-L5 jusqu'à sous les petits trochanters, en coupe de 2.5mm d'épaisseur.

Acquisition de tous les volumes d'intérêt.

Vérifier que la vessie est à un volume de réplétion acceptable.

Toute scanographie montrant un rectum anormalement distendu doit être refaite.

Transférer les données du scanner à la console de contourage.

### 3- Contourage

Délinéation des volumes d'intérêt (CTV, PTV et OAR) selon un référentiel bien précis.

### 4-Étude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation

- Détermination des faisceaux de traitement

- Choix de l'énergie des photons : 6MV-18MV avec mixage
- Protection des OAR par caches en utilisant le collimateur multilame.
- Optimisation de la balistique et des pondérations en considérant la dose aux volumes à irradier et les contraintes de dose aux OAR.

### 5- Représentation graphique des doses

- Calcul et tracé de la distribution de dose résultante par TPS.
- Calcul des histogrammes dose-volume recommandé.
- Calcul des unités moniteur. Le double calcul par deux méthodes indépendantes est recommandé.

### 6- Validation et visa du plan de traitement :

- Validation conjointe par l'oncologue radiothérapeute et le radiophysicien.
- Il est recommandé de transférer les paramètres vers les appareils de traitement de façon automatisée, par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres

### 7- Déroulement et contrôle du traitement

- Mise en place sous l'appareil de traitement :
- Appel des données sur l'ordinateur de l'appareil de traitement.
- Installation en salle de traitement : mise en place du patient en utilisant le dispositif de contention utilisé pour la préparation du traitement.

Vérification de l'identité du patient et des paramètres de l'irradiation.

Contrôle de la balistique par imagerie :

Les bons positionnements du patient et de l'isocentre sont habituellement vérifiés par la réalisation d'une imagerie de contrôle lors de la première séance de traitement.

Délivrance du traitement.

#### 1.2.4. Indications

Les indications de la radiothérapie sont basées sur la classification de D'Amico Classification des cancers prostatiques selon le risque de progression d'après D'Amico

#### · En cas de radiothérapie exclusive

##### ➤ **Haut risque et risque intermédiaire avec formule de Roach >15%**

PTV1= CTVn +prostate +VS +1 cm= 46 Gy /23 fr

PTV2= prostate +VS +1 cm (sauf en arrière où la marge est de 0.5) =62Gy /31 fr (66Gy/33 fr si VS atteintes)

PTV3 = prostate + 1 cm (et 0.5 en arrière) = 74 Gy/37fr

##### ➤ **Risque intermédiaire Roach < 15%**

PTV1= prostate +VS +1 cm (et 0.5 cm en arrière) = 62 gy/31 fr

PTV2 = prostate +1cm et 0.5 en arrière= 74 Gy/37 fr

##### ➤ **Bas risque**

Un seul PTV= prostate seule +1 cm et 0.5 en arrière (pas d'irradiation des VS) = 74 gy /37 fr

**NB=** si à l'IRM il existe une atteinte des vésicules séminales il faut les irradier en totalité sinon les 2 premiers cm

### · En cas de radiothérapie postopératoire

Commencer la radiothérapie après s'être assuré que le patient a récupéré une continence correcte

- Radiothérapie immédiate

Pour les tumeurs pT3 N0 M0 avec marges de résection négatives, l'indication de la radiothérapie doit être discutée dans le cadre d'une RCP, en tenant compte notamment des facteurs de risque de rechute associés (tels que la valeur du PSA postopératoire, score de Gleason et invasion de la vésicule séminale).

### En cas de tumeur pT2 N0 M0 avec une marge tumorale de résection positive (R1 ou R2).

- Une radiothérapie adjuvante doit également être discutée dans le cadre d'une RCP, en tenant compte des facteurs de risque de rechute associés (telles que la taille de la marge tumorale et valeur du PSA postopératoire

- Radiothérapie différée à la rechute biologique

Après prostatectomie totale, en cas de rechute biologique et d'arguments en faveur d'une rechute locale plutôt que métastatique, une irradiation de la loge de prostatectomie est indiquée. Elle doit alors être proposée précocement, lorsque deux dosages successifs montrent une élévation du PSA supérieure à 0,2 ng/ml.

- Volumes cibles

PTV= CTV (loge prostatique) +1 cm sauf en arrière 0.5 cm

#### 1.2.5. Stratégie thérapeutique

##### ➤ Options thérapeutiques pour les tumeurs à faible risque

T1- T2a et PSA ≤ 10 ng/ml et score de Gleason ≤6

##### Traitements standards validés :

- Prostatectomie totale (Curage lympho- nodal optionnel)
- Curiethérapie avec implants permanents d'Iode125 (non disponible en Algérie).
- Radiothérapie externe prostatique à la dose de 74 Gy en 3D (76 Gy ou plus en IMRT)
- Surveillance active selon les critères tumoraux

##### Traitements optionnels ou en cours d'évaluation (non disponible en Algérie)

- Ultrasons de haute fréquence (HIFU)
- Cryothérapie (en évaluation)
- Thérapie focale (en évaluation)

##### ➤ Options thérapeutiques pour les tumeurs de risque intermédiaire

Stade clinique T1- T2b ou PSA entre 10-20 ng/ml ou score de Gleason biopsique = 7

##### Traitements standards validés :

- Prostatectomie totale avec curage lympho- nodal
- Radiothérapie externe conformationnelle avec augmentation de dose > 76 Gy
- Radiothérapie externe avec une hormonothérapie courte (6 mois) par a ou antaLH- RH

##### Traitement optionnel :

- Curiethérapie associée à une radiothérapie externe conformationnelle

### Traitements optionnels en cours d'évaluation :

- HIFU (protocole AFU forfait innovation)
- Cryothérapie

*Les deux traitements standards validés en l'absence de polypathologies associées pour le cancer de la prostate de risque intermédiaire sont la prostatectomie totale avec curage lympho-nodal (en informant le patient des possibilités de traitement selon les résultats anatomopathologiques) et la radiothérapie externe conformationnelle (exclusive avec augmentation de dose ou combinée à courte de 6 mois)*

*Le risque métastatique ganglionnaire étant estimé entre 10 et 25 %. Un Curage lympho- nodal est recommandé et doit concerner au minimum la fosse obturatrice, le territoire iliaque interne et externe.*

*Le curage lympho- nodal en préalable à la radiothérapie est optionnel : ses résultats peuvent influencer le volume d'irradiation et l'indication d'une hormonothérapie adjuvante. Le bénéfice de l'irradiation des ganglions pelviens n'est pas démontré*

### ➤ Options thérapeutiques pour les patients groupe à haut risque

Stade clinique T2c, T3- T4 ou PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason = 8

#### Traitements standards validés :

- Radiothérapie externe avec une hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) par a ou antaLH- RH
- Prostatectomie totale avec curage lympho- nodal

#### Stades métastatiques Ganglionnaires

– L'hormonothérapie, par agoniste ou antagoniste de la LHRH, est le traitement standard de première ligne. Son initiation précoce ou secondaire doit être discutée de même que son caractère continu ou intermittent.

– L'intérêt d'un traitement local (radiothérapie ou chirurgie) doit être envisagé au cas par cas, en fonction du volume tumoral, de l'extension ganglionnaire, de l'âge du patient et des polypathologies associées.

#### 1.3. Curiethérapie : (radiothérapie interstitielle par implants d'iode 125)

La curiethérapie présente l'avantage d'améliorer le contrôle local en permettant d'augmenter les doses d'irradiation administrées localement sans augmenter l'incidence d'effets secondaires au traitement.

#### 1.4. Ultrasons focalisés de haute intensité : (High Intensity focused Ultrasound ou HIFU).

#### 1.5. La cryochirurgie

#### 1.6. La surveillance active :

C'est une option thérapeutique curative qui déplace le moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie, mais qui exige une compliance totale du patient. Les modalités de la surveillance active sont:

- contrôle du PSA tous les 3 à 6 mois (calcul du temps de doublement).
- toucher rectal tous les 6 à 12 mois.

- contrôle histologique par de nouvelles biopsies entre 3 et 18 mois après la biopsie initiale.

L'aggravation d'un des critères de surveillance doit faire envisager un traitement curatif.

### 1.7. Hormonothérapie :

Les armes thérapeutiques sont représentées par:

- Les œstrogènes de synthèse qui inhibent l'axe hypothalamo-hypophysaire (abandonnés).
- Les anti androgènes : stéroïdiens et non stéroïdiens.
- Les analogues de la LH-RH (castration chimique).
- Les antagonistes de la LH-RH (castration chimique).
- La castration chirurgicale (orchidectomie ou pulpectomie).

Le traitement hormonal entraîne une réduction des fonctions cellulaires et non la mort des cellules. Il est utilisé chez les patients métastatiques, mais aussi lors des récives biologiques après prostatectomie ou radiothérapie. Son but est d'améliorer la survie, sans altérer la qualité de vie dans la mesure du possible, et de retarder la progression symptomatique liée à l'apparition d'une hormono résistance.

## 2. Stratégies thérapeutiques et indications:

### 1 - Au stade localisé (T1T2 N0M0):

**La prostatectomie radicale** est le traitement de référence, basé sur les critères de D'Amico qui se divisent en trois sous groupes:

- ❖ Cancer localisé à faible risque: T1c T2a, Gleason < ou = 6, PSA < 10.
- ❖ Cancer localisé à risque intermédiaire: T2b, Gleason = 7, PSA entre 10 et 20.
- ❖ Cancer localisé à haut risque: T2c, Gleason > ou = 8, PSA > 20.

**La radiothérapie conformationnelle** constitue la deuxième option thérapeutique dans le groupe de bon pronostic selon les critères de D'Amico (T1-2a, score de Gleason < ou = 6, PSA < 10 ng/ml) avec une survie sans récive biologique à cinq ans identique à la prostatectomie totale ou à la curiethérapie. Pour le groupe de pronostic intermédiaire (T2b, Score de Gleason = 7, PSA 10 à 20), la radiothérapie externe conformationnelle associée à une hormonothérapie de longue durée reste une option thérapeutique.

Comparée à la radiothérapie conventionnelle, la radiothérapie conformationnelle ou le champ d'irradiation est plus focalisé, permet de réduire les taux de complications urinaires et digestives, précoces et tardives.

**La curiethérapie** C'est une alternative thérapeutique dans le traitement des cancers localisés de la prostate, à savoir:

- tumeur classée T1 ou T2,
- concentration sérique de PSA < 10 ng/ml,
- score de Gleason < 7
- volume prostatique < ou = 50 grammes.

**L'utilisation des ultrasons focalisés de haute intensité** (High Intensity focused Ultrasound ou HIFU), est recommandée comme alternative à la chirurgie et à la radiothérapie pour les cancers à faible risque chez des patients récusés (espérance de vie courte, comorbidités), mais n'est pas disponible pour le moment en Algérie.

**La cryochirurgie** regagne de l'intérêt avec les progrès technologiques pour les patients avec un cancer à faible risque de progression, et est en cours d'évaluation.

**La surveillance active** consiste à sélectionner les patients avec un cancer de prostate cliniquement localisé à très faible risque de progression chez des patients demandeurs sans comorbidités associées.

Lorsqu'une décision de traitement d'un cancer localisé de la prostate a été prise, il n'existe pas d'argument formel de supériorité du traitement par prostatectomie radicale ou par radiothérapie externe. L'espérance de vie du patient doit entrer en ligne de compte pour voir s'il existe un bénéfice réel du traitement radical. Pour une espérance de vie faible, l'hormonothérapie et l'abstention-surveillance sont des options envisageables pour des patients à faible risque et à risque intermédiaire, après concertation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), et information du patient.

En raison des séquelles des différents traitements, le patient doit obligatoirement être intégré dans la décision thérapeutique. Les avantages et inconvénients de chacune des options doivent lui être exposés. Le médecin doit s'assurer de la compréhension par le patient des avantages et inconvénients des techniques thérapeutiques, et le consentement du patient devra être éclairé.

## **2- Au stade localement avancé (T3-T4, N0-1, M0):**

Il n'y a pas de standard thérapeutique recommandé pour les cancers de la prostate localement avancés. Les différentes options sont: le traitement combiné par radiothérapie et hormonothérapie, la prostatectomie suivie d'une hormonothérapie dans des cas sélectionnés, la chirurgie suivie de radio-hormonothérapie, et le traitement hormonal isolé.

**A. Les traitements isolés:** pour les tumeurs localement avancées présentant un faible risque métastatique (cT3a, PSA<10 ng/ml, score de Gleason <7, N0)

❖ La prostatectomie totale: doit être élargie au tissu péri prostatique, non conservatrice (Bandelettes vasculonerveuses, col vésical), curage ganglionnaire étendu avec analyse anatomopathologique des ganglions prélevés recommandée. Indication d'un traitement hormonal adjuvant en cas d'envahissement ganglionnaire.

❖ La radiothérapie externe: elle offre une survie globale à 10 ans de 30 à 70%, une survie sans récurrence clinique de 30 à 50%. Une hormonothérapie neo adjuvante réduit le volume tumoral et limite les effets secondaires de l'irradiation.

La surveillance régulière avec traitement différé est de mise chez les patients âgés non symptomatiques ou lorsque l'espérance de vie est limitée ou chez les patients refusant les effets secondaires des traitements proposés. Une hormonothérapie est proposée lors de la progression de la maladie.

## B. Les associations thérapeutiques (pour les patients à risque intermédiaire et à haut risque)

❖ L'association hormono-radiothérapie conformationnelle reste le traitement de référence dans le cancer de prostate localement avancé pour les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. 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. La dose d'irradiation doit être au minimum de 70 Grays. L'irradiation de la prostate est encadrée par un traitement hormonal qui débute un mois avant les rayons et se poursuit 3 ans après le protocole original.

❖ Chirurgie-radiothérapie: La radiothérapie adjuvante à la prostatectomie totale pour les patients à haut risque de progression améliore la survie sans récurrence biochimique et clinique à 5 ans lorsqu'il existe une extension extra prostatique à l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire, un envahissement séminal, des limites chirurgicales envahies, mais sans bénéfice sur la survie globale.

❖ Association chirurgie-traitements adjuvants combinés: une prostatectomie radicale peut être proposée en cas de T3 limité de bas grade, ou atteinte tumorale microscopique extemporanée des ganglions ilio obturateurs. Le traitement sera éventuellement complété par une radiothérapie et/ou une hormonothérapie.

### 3. Au stade métastatique:

#### Facteurs pronostiques:

- Cliniques: Etat général du patient, présence de métastases.
- Biologiques: Importance de la diminution du PSA sous traitement, valeur du LDH, Phosphatases alcalines, hémoglobine pré-thérapeutique.
- Scintigraphiques: le risque de compression médullaire corrélé à l'atteinte osseuse est évalué par le score de Soloway.

#### **EOD (Soloway)**

0 = Pas de métastase

1 = 1-5 lésions (une lésion est vertébrale)

2 = 6-20 lésions

3 = Moins qu'une ostéose diffuse métastatique

4 = Ostéose diffuse métastatique

- Anatomopathologiques: Score de Gleason.

Le standard actuel est l'hormonothérapie de première intention.

L'instauration d'un traitement hormonal chez un patient présentant un cancer de prostate métastaté permet une réponse immédiate dans 60 à 80% des cas. L'hormono-résistance survient dans 40% des cas au bout d'un an, et dans plus de 80% des cas au bout de deux ans (jusqu'à dix ans chez le patient à bas risque). La médiane de survie après échappement est évaluée entre 24 et 30 mois.

Il existe deux types de castration: chirurgicale (irréversible) ou chimique.

90 à 95% des androgènes proviennent de la sécrétion testiculaire et sont donc inhibées par les agonistes de la LH-RH. Il persiste un faible taux d'androgènes d'origine surrénalienne qu'il est possible de bloquer par l'administration d'un traitement anti androgène.

La castration médicale avec analogues de la LH-RH est préférée par les patients, comparée à l'orchidectomie en raison de sa réversibilité et du retentissement psychologique d'un acte chirurgical.

Blocage Androgénique Complet (BAC): Associe l'inhibition de la sécrétion testiculaire de testostérone et l'inhibition des effets biologiques des androgènes rémanents avec un anti androgène. Le bénéfice en terme de survie du BAC est modeste par rapport à un blocage androgénique en monothérapie.

Le BAC augmente par ailleurs les effets indésirables et le cout du traitement.

Le traitement hormonal continu ou intermittent:

L'idée d'instaurer un traitement hormonal intermittent vise à ralentir l'évolution vers l'androgéno-résistance des cellules prostatiques et à améliorer la qualité de vie des patients. L'hormonothérapie intermittente ne peut s'envisager qu'après évaluation de la réponse du PSA (<4ng/ml) à un BAC de six mois.

Le traitement hormonal intermittent ne peut être recommandé en pratique courante vu l'absence de consensus actuel. Il peut trouver sa place dans certains cas (bas risque de progression, espérance de vie courte et comorbidités) notamment devant l'importance des effets secondaires (surtout sexuels).

**Indication de l'hormonothérapie:** L'instauration du traitement hormonal doit être faite rapidement après le diagnostic chez les patients métastatiques symptomatiques (ou asymptomatiques), chez les patients avec un envahissement ganglionnaire prouvé (N1) et en cas de tumeur de haut grade, afin d'augmenter la durée de vie sans symptômes.

Le BAC est recommandé pendant le premier mois d'instauration d'un traitement par analogues de la LH-RH pour limiter le risque de "Flare up" à la phase initiale de traitement des patients métastatiques symptomatiques.

### **Cancer de Prostate Résistant à la Castration (CPRC):**

Définition d'un cancer de prostate résistant à la castration CPRC:

- Augmentation du PSA sur 3 dosages à 15jours d'intervalle au moins dont deux sont à plus de 50% du Nadir, avec PSA >2ng/ml.
- Progression du PSA malgré les manipulations hormonales secondaires (Retrait de l'anti androgène depuis au moins 4 semaines,6 pour les anti androgènes non stéroïdiens).
- Progression ou apparition d'au moins deux lésions à la scintigraphie osseuse ou lésions des parties molles.
- Testostéronémie à des taux de castration (<50ng/ml ou 1,7 nmol /l).

Le standard actuel est la chimiothérapie. Elle est proposée d'emblée pour les patients symptomatiques. Chez un patient asymptomatique, il n'existe pas de consensus sur le moment idéal pour débiter la chimiothérapie, mais certains facteurs indiquent un potentiel évolutif et argumentent en faveur d'un début de la chimiothérapie (temps de doublement du PSA < 6mois, durée de réponse à l'hormonothérapie initiale de < 1an, âge avancé et comorbidité).

### **A. Armes thérapeutiques :**

#### **➤ Nouvelles hormonothérapies**

- **L'acétate d'abiratérone:** est un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes,



prodrogue de l'abiratérone qui est un inhibiteur sélectif irréversible du cytochrome P450 c17, enzyme impliquée dans la synthèse de la testostérone au niveau testiculaire, surrénalien, ainsi que tumorale prostatique. L'acétate d'abiratérone est prescrit à la dose de 1 000 mg/j en une prise unique à distance du repas, un traitement par prednisone (10 mg/j) doit être systématiquement associé afin de prévenir les risques d'hyper-minéralocorticisme.

Les principaux effets secondaires sont l'hypertension artérielle, les oedèmes des membres inférieurs, l'hypokaliémie, les perturbations du bilan hépatique (rares), les autres étant liés à la corticothérapie (diabète, etc.). Il justifie une surveillance clinique et biologique rapprochée.

Cette hormonothérapie est indiquée dans les cancers métastatiques résistants à la castration en pré- et post- docétaxel à la suite des résultats des deux études de phase III COU- AA 301 et 302.

- **L'enzalutamide:** est un nouvel anti androgène de 2ème génération dont l'affinité pour le récepteur d'androgène RA est cinq à huit fois supérieure à celle du bicalutamide. Il est indiqué en pré et post- docétaxel sur la base des résultats prometteurs des deux études phase III PREVAIL et AFFIRM. Prescrit à la dose de 160 mg/j en une prise. Il peut être responsable d'asthénie et rarement de convulsions (0,6 %). Les antécédents épileptiques constituent une contre- indication.

➤ **La chimiothérapie:**

- **Docétaxel :** Sa place est reconnue chez les patients présentant un cancer de la prostate réfractaire à la castration (CPRC) avec un indice de Karnovsky  $\geq 60\%$ . Le schéma d'administration du Docétaxel, dans le cadre de l'AMM, est un schéma toutes les trois semaines, de 75 mg/m<sup>2</sup>/ 3 semaines, concomitante de l'administration continue de prednisone 5 mg, deux fois par jour avec maintien du blocage par analogue de la LH-RH en parallèle.

Un schéma tous les 15 jours (50 mg/m<sup>2</sup>) est envisagé chez des patients incapables de recevoir un schéma optimal du fait de leur âge avancé, de leur état général ou de pathologies associées.

La description du « surge syndrome », défini par l'augmentation du PSA dans les huit semaines suivant l'administration des premières cures de Docétaxel, ainsi que sa fréquence justifie la poursuite du docétaxel au-delà de six semaines, c'est-à-dire la réalisation de la deuxième cure, même en cas d'augmentation du PSA avant de déclarer la maladie réfractaire au taxotère.

- **Cabazitaxel :** c'est un taxane de nouvelle génération, semi-synthétique, gardant la même cible d'action, la tubuline. Il est administré à la dose de 25 mg/m<sup>2</sup> en intraveineux sur une heure toutes les trois semaines.

- **Mitoxantrone :** Depuis 2011, la mitoxantrone n'apparaît plus comme une option raisonnable en deuxième ligne après docétaxel, compte tenu de l'efficacité démontrée sur la survie du cabazitaxel de l'acétate d'abiratérone et de l'enzalutamide . Reste la question ouverte de son apport en situation de troisième, voire quatrième, ligne chez les patients en excellent état général, sans comorbidités cardiaques, pour laquelle aucune donnée scientifique n'est accessible tant sur le plan de l'efficacité que de la tolérance.

➤ **L'immunothérapie:**

- **Sipuleucel-T:** il s'agit d'une immunothérapie cellulaire active, reposant sur

l'action des cellules dendritiques du patient. Le principe de ce « vaccin » thérapeutique est la réinjection de cellules immunitaires stimulées par exposition à une protéine de fusion.

Indiqué pour le traitement de maladies peu voire asymptomatiques et métastatiques, résistantes aux précédentes hormono-manipulations, réfractaires à la castration et chez des patients en bon état général, ayant une espérance de vie de six mois minimum et en absence de métastases hépatiques.

### B. Indications :

En l'absence de contre indications, le **Docetaxel est le traitement standard en première ligne.**

- Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>/3 semaines + prednisone 10mg.
- Pour les patients fragiles: schéma hebdomadaire 35 mg/m<sup>2</sup>/semaine, 5 semaines/6 + prednisone 10mg.
- En cas de composante neuroendocrine: Etoposide- sels de platine - traitement intermittent.
- Ne pas attendre l'apparition de la douleur pour commencer la chimiothérapie.
- L'analogue de la LH-RH doit être maintenu.
- En cas d'échec de la chimiothérapie de première ligne, il **n'y a pas de traitement standard recommandé et validé.** Plusieurs options sont possibles:
- Cabazitaxel: Gain de survie médiane de 2,4mois.
- Acétate d'Abiraterone (hormonothérapie de deuxième ligne): Inhibiteur de la synthèse des anti androgènes. 4 comprimés de 250mg en une seule prise quotidienne + 10 mg/jour de prednisone.
- Enzalutamide MDV 3100: Inhibe l'adhésion de l'androgène au récepteur, la translocation nucléaire du récepteur, et la fixation du récepteur à l'ADN.
- La position de ces deux dernières drogues (Enzalutamide MDV 3100 et Acétate d'Abiraterone) fait débat actuellement.

### Algorithme décisionnel :

Situation clinique		Standard	Option
Métastatique hormono-naïf		Déprivation androgénique (castration)	Blocage androgénique complet
Métastatique réfractaire à la castration	Asymptomatique Ou peu symptomatique	Sipuleucel-T Enzalutamide Manipulation hormonale Abstention	Docétaxel Essais thérapeutiques
	Symptomatique	Docétaxel	Abiratérone Enzalutamide Mitoxantrone
	Progressif sous Docetaxel	Cabazitaxel Abiratérone Enzalutamide	Reprise Docetaxel Mitoxantrone Essais thérapeutique

### **Evaluation de la réponse thérapeutique dans les CPRC traités :**

- La réponse biologique est définie comme une diminution du PSA  $\geq 50$  % confirmée par un deuxième dosage au moins 4 semaines plus tard en l'absence de progression clinique ou radiologique.
- Pour les métastases non osseuses, l'évaluation doit se faire selon les critères RECIST.
- Chez les patients présentant un CPRC symptomatique, la réponse thérapeutique sera évaluée par l'amélioration des symptômes.

Prise en charge des métastases osseuses:(L'os est le premier site métastatique du cancer de prostate) elle comprend:

- antalgiques selon les niveaux de prise en charge et les règles d'utilisation définis par l'OMS.
- Acide Zolédronique: appartient à la famille des biphosphonates, il inhibe l'activation des ostéoclastes cellules responsables de la fragilisation osseuse. L'acide zoledronique est administré en perfusion intraveineuse de 15 minutes à la dose de 4mg toutes les quatre semaines.
- Denosumab: Anticorps monoclonal inhibant le récepteur Rank, il agit sur les cellules progénitrices osseuses en freinant leur différenciation en ostéoclastes, et sur les ostéoclastes matures en diminuant leur activité de résorption osseuse. Le Denosumab doit être injecté en sous cutané à la dose de 120 mg toutes les quatre semaines.

L'ostéonécrose de la mâchoire est en terme d'incidence le principal effet secondaire commun à l'acide zoledronique et au Denosumab. L'orthopantomogramme et la remise en état bucco dentaire en pré-thérapeutique ont permis de diminuer son incidence.

- Alpharadin: Est un produit radiopharmaceutique constitué de Radium 223 qui est un mimétique du calcium capable par lui même d'atteindre et de se fixer sur la corticale osseuse. Chaque atome de Radium 223 diffuse un rayonnement alpha dans un périmètre d'action limité à seulement deux à dix cellules et agit comme une micro radiothérapie sur les cellules métastatiques osseuses.
- Radiothérapie conventionnelle antalgique: indiquée en urgence pour la levée d'une compression médullaire, si une laminectomie chirurgicale n'est pas possible. Elle est utilisée également à titre antalgique, en deuxième intention après la radiothérapie métabolique.

Prise en charge des troubles obstructifs liés à la progression tumorale par montée de sonde JJ, nephrostomie, dérivations chirurgicales, stents, résection endoscopique .

## **VI. Suivi des Patients**

## VI. Suivi des patients:

Le protocole de suivi s'applique aux cancers localisés traités par un traitement curateur (chirurgie ou radiothérapie) et aux cancers métastatiques. Le PSA total est l'outil indiqué pour le suivi et doit être dosé dans le même laboratoire. Il ne concerne que les patients pouvant bénéficier d'une proposition thérapeutique en cas de récurrence ou d'échappement au traitement. Aucun examen d'imagerie n'est recommandé en l'absence de récurrence clinique ou biologique.

### 1. Cancers localisés traités par chirurgie:

Le suivi, par l'urologue, comporte une consultation post opératoire à 1 mois, un taux de PSA et une consultation à 3 et 6 mois. Pour diminuer le risque de dysfonction érectile, un traitement médical précoce est préconisé par voie orale (sildénafil, tadalafil) et/ou injection intracaverneuse.

Les modalités de surveillance:

- PSA total tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans pendant 4 ans.
- Examen clinique chaque 6 mois
- Durée minimale du suivi: 7 ans.

Ne sont pas concernés par ce protocole les patients sous traitement adjuvant et les marges positives (consultation tous les 3 mois avec dosage du PSA en fonction de l'évolution).

L'échec biologique est défini soit par la persistance d'un PSA détectable après intervention, soit par la réapparition d'un PSA détectable après une période d'indétectabilité. La récurrence biologique est classiquement définie par une élévation du PSA > 0,2 ng/ml (confirmée par un deuxième dosage à 3 mois d'intervalle) alors que le PSA était initialement indétectable ou avait atteint une valeur Nadir < 0,1 ng/ml.

L'IRM pelvienne permet de détecter les récurrences de plus de 5 mm.

### 2. Cancers localisés traités par radiothérapie:

Le premier contrôle est réalisé entre 18 et 24 mois (le Nadir n'étant obtenu que 12 à 18 mois après la fin du traitement) par l'urologue et le radiothérapeute alternativement.

En cas de curie thérapie, 5 à 6 ans sont nécessaires pour que 90% des patients atteignent le Nadir.

**Les modalités de surveillance sont:**

- Examen clinique tous les 6 mois (avec TR).
- PSA total tous les 6 mois.
- Traitement médical si dysfonction érectile.
- Durée de la surveillance: à vie.

Ne sont pas concernés par ce protocole les patients dont le Nadir de PSA n'est pas encore atteint.

L'IRM prostatique permet d'identifier les candidats à un traitement de rattrapage par chirurgie ou thérapie focale (cryothérapie, HIFU).

### **3. Cancer localisés traités par thérapie focale :**

L'IRM prostatique multiparamétrique permet de détecter des récidives après thérapies focales (HIFU, cryothérapie, curiethérapie).

### **4. Cancers métastatiques:**

#### **Les modalités de surveillance:**

- Un examen clinique tous les 3 mois.
- Dosage de PSA total tous les 6 mois la 1<sup>ère</sup> année puis à la demande.
- Echographie abdomino-pelvienne annuelle.

#### **Le suivi des patients sous hormonothérapie se fera par:**

- Dosage initial de la testostéronémie totale après BAC.
- Premier dosage du PSA à 3 mois et/ou 6 mois pour déterminer le Nadir après traitement.
- Dosage des transaminases dans le cadre du traitement non stéroïdien à 1, 3 et 6 mois.
- Une FNS régulière en cas de traitement par BAC à la recherche d'une anémie.
- Dosage de la créatinémie en cas de tumeur localement évoluée.

#### **Imagerie de la récidive métastatique :**

- Scintigraphie osseuse et Tep-TDM (pet-scan) au fluorure de sodium: indiquées chez les patients symptomatiques ou à fort risque métastatique.
- Tep-TDM au fluoro désoxyglucose: présente un intérêt pronostic, diagnostique pour le suivi thérapeutique du cancer prostatique indifférencié métastatique.
- Tep-TDM à la choline : en cas de récidive biologique pour recherche de localisations osseuses secondaires.
- IRM corps entier : permet une évaluation globale du squelette et des chaînes ganglionnaires. Ses performances sont supérieures à la scintigraphie pour la recherche de métastases osseuses et identiques au scanner pour l'évaluation ganglionnaire.

L'évaluation de la réponse thérapeutique dans le cancer de prostate résistant à la castration traité par chimiothérapie: -réponse biologique définie comme une diminution du PSA  $>$  ou  $=$  50% confirmée par un deuxième dosage au moins 4 semaines plus tard en l'absence de progression clinique ou radiologique.

- Chez les patients symptomatiques, la réponse thérapeutique sera évaluée par l'amélioration des symptômes.

#### **Soins de support et soins palliatifs:**

Le stade de cancer de prostate résistant à la castration correspond à une situation clinique grave actuellement incurable, ou les symptômes sont souvent plus importants imposant plus d'interventions médicales afin d'améliorer en priorité la qualité de vie du patient.

#### **Ces soins comprennent essentiellement:**

- ❖ L'emploi d'antalgiques en paliers croissants en fonction de l'évaluation de la douleur

- ❖ Les biphosphonates,
- ❖ La radiothérapie externe des sites métastatiques douloureux osseux,
- ❖ La radiothérapie métabolique(isotopique) à visée antalgique,
- ❖ La résection trans-urétrale de prostate en cas de progression locale symptomatique,
- ❖ La transfusion sanguine et l'administration d'érythropoïétine (anémies par atteinte médullaire associée à l'atteinte osseuse),
- ❖ Prise en charge psychologique et parfois administration de psychotropes.
- ❖ En fin de vie, l'hospitalisation à domicile représente une alternative efficace à

l'hospitalisation classique pour ces patients par rapport à leur qualité de vie et celle de leur entourage.

-----

# Annexes

Annexe 1 Classification TNM 2009

Annexe 2 Classification de D'AMICO

Annexe 3 Classification OMS 2009

Annexe 4 Système de Gleason

Annexe 5 Fiche de demande d'examen anatomo-pathologique des  
biopsies prostatiques

Annexe 6 Compte rendu biopsies prostatiques

Annexe 7 Schéma de biopsies en sextant



## **Annexe 1 :**

### **Classification TNM 2009**

T Tumeur primitive.

TX : tumeur primitive non évaluée.

T0 : tumeur primitive non retrouvée.

**. T1 :** tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie.

– **T1a** : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué.

– **T1b** : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué.

– **T1c** : tumeur découverte sur une biopsie prostatique

**. T2 :** tumeur limitée à la prostate.

– **T2a** : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins.

– **T2b** : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes.

– **T2c** : tumeur atteignant les deux lobes.

**. T3 :** extension au-delà de la capsule.

– **T3a** : extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale.

– **T3b** : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale.

**. T4 :** tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne).

#### **N Ganglions régionaux :**

. NX : ganglions régionaux non évalués.

. N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale.

. N1 : atteinte ganglionnaire régionale .

. N1 mi : métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel).

#### **Métastases à distance :**

. MX : métastases à distance non évaluées.

. M0 : absence de métastase à distance.

. M1 : métastases à distance.

M1a : atteinte des ganglions non régionaux.

M1b : atteinte osseuse.

M1c : autres sites.

#### **Classification pathologique (pTNM) :**

. pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale.

. pT2 : tumeur limitée à la prostate.

pT2a : tumeur limitée à un demi-lobe ou moins.

pT2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe, mais pas des deux lobes.

pT2c : tumeur bilatérale.

. pT3 : extension extra-prostatique.

pT3a : extension extra-prostatique uni ou bilatérale incluant le col vésical.

pT3b : envahissement des vésicules séminales uni ou bilatérale.

.pT4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne).

**Reliquat tumoral postopératoire :**

Rx : présence de résidu tumoral non évaluée.

R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique.

R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu).

R2 : reliquat tumoral macroscopique.

## **Annexe 2 :**

### **Classification de D'Amico :**

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

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

## **Annexe 3 :**

### **Classification OMS 2004**

Tumeurs Epithéliales :

**Néoplasies glandulaires** :-(acineux).

-Les variantes atrophiques, pseudo hyperplasique, à cellules, spumeuses, oncocytaires, indépendantes, colloïde, lympho épithélial.

- Carcinome avec différenciation fusocellulaire

-Néoplasies prostatiques intra épithéliales(PIN).

**Tumeurs urothéliales**

Carcinome urothéliale.

**Tumeurs malpighiennes**

Carcinome adeno squameux

Carcinome malpighien.

**Tumeurs à cellules basales**

Adénome à cellules basales

Carcinome à cellules basales.

**Tumeurs neuro endocrines**

Adénocarcinome avec contingent neuro endocrine

Carcinoïde

Carcinome à petites cellules

Paragangliome

Neuroblastome.

**Tumeurs du stroma prostatique**

T stromales à potentiel de malignité incertain

Sarcomes stromaux.

**T mésoenchymateuses**

**T hémolymphatiques**

**T rares**

**Métastases**

## Annexe 4 :

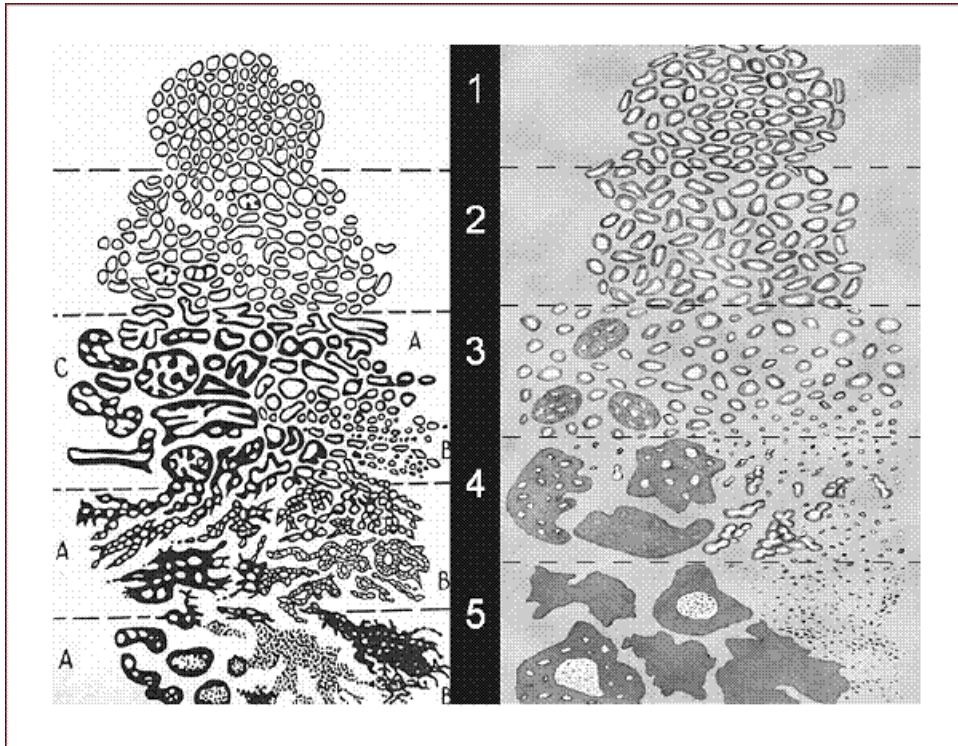
### Système de Gleason

· Le système de grading selon Gleason

Le Ca P devra être grader selon la classification histopcy de Gleason. Modif. (ISUP 2005)

Le système de grading selon Gleason est un système international adopté par l'OMS.

Le grade de Gleason repose sur la présence d'anomalies architecturales évaluables sur une coloration standard (HE), à faible grandissement (4 et/ou 10).



Schémas des différents grades de Gleason.

**Le grade 1** correspond en fait à un foyer d'adénose ou hyperplasie adénomateuse atypique .

Les tumeurs de **grade 2** et de score de Gleason 3 et 4 correspondent à des cancers bien différenciés de la zone antérieure de la prostate : nodule Tm nodulaires bien limités avec glandes uniformes séparées par un fin stroma.

**Le grade 3** : glandes tumorales, de taille et de forme irrégulière s'insinuant entre les glandes prostatiques normales.

**Le grade 4** : perte des glandes et/ou par la fusion des glandes et /ou cordons ou massifs cribriformes, recrusés de petites cavités glandulaires mais dont les limites irrégulières. La forme hypernéphroïde ~ Carcinome à cl. Claires (après hormonothérapie++) est classée en grade 4.

**Le grade 5** se caractérise par la perte de la différenciation glandulaire.

.prise en compte des grades 4 ou 5, dès qu'ils représentent 5 % du volume tumoral.

.non prise en compte des grades 2 et 3 s'ils ne représentent pas 5 % du volume tumoral.

.le système de grading s'applique aux foyers minimes.

.le système de grading s'applique aux variantes histologiques du Ca P : Ca mucineux, à cl. Isolées à G5

Ca P à ne pas grader: Kc traités: hormono/Rx, Ca adénosquameux, malpighiens, basaloides adénoïde- kystiques, CLE, CPC, Ca U

**Score de Gleason** :. Le cancer de prostate devra être scoré selon le système de Gleason modifié (ISUP 2005): somme des deux grades les plus représentés, dans un ordre décroissant. Le score s'établit en doublant le grade lorsqu'il est unique, en additionnant le grade le plus représenté et le moins élevé en cas de deux grades. En cas de trois grades ou plus, le score de Gleason modifié prend en compte le grade le plus représenté et le grade le plus péjoratif

- Si un seul grade (ex 3): doubler (ex 3+3=6)
- Si deux grades, ignorer le plus faible (ex 98 %G4, 2 % G3 -> 4 + 4=8)
- Prendre en compte le grade mineur si agressif: 4-5. ex 98 % G3, G4 2 % à (3+4= 7)
- Si trois grades : 1° le plus représenté + 2° plus grave (3+5).

Evaluation du score sur chaque prélèvement biopsique et le résultat sera donné par site biopsié (par sextant).

Si n Bx adressé dans un même flacon: Score global

Pas de score 2-4 sur biopsies. Classiquement sont des cancers de la zone de transition



## Annexe 6 :

### Compte rendu Biopsies prostatiques

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ N° de dossier : \_\_\_\_\_

Age : .... N° d'examen : \_\_\_\_\_

Préleveur : \_\_\_\_\_ Pathologiste: \_\_\_\_\_

Date d'intervention: \_\_/\_\_/\_\_ Date du Compte rendu : \_\_\_\_\_

Code postal domicile : \_\_\_\_\_

Données cliniques

PSA Total : \_\_ ng / ml      PSA libre : \_\_ %      Stade Clinique (TR) : \_\_

Traitement :    Hormonothérapie     Inhibiteur 5 a réductase     Autre

Biopsies antérieures : Oui  Non     Résultat : \_\_\_\_\_

Nature du prélèvement : Echoguidée       Digitoguidée

topographie	taille	capsule	ADK	SG	Filets nerveux	immunohistochimie		PINHG	Volume %
	Mm/F				+/- NV	P63	P504s	+/-	
<b>Apex Dt</b>									
<b>Médian Dt</b>									
<b>Base Dte</b>									
<b>Apex G</b>									
<b>Médian G</b>									
<b>Base G</b>									
<b>Total droit</b>									
<b>Total gauche</b>									
<b>Autre site : VS, col vésical etc..</b>									

**F : fragmenté- capsule : S: saine. E : envahie. F: franchie. NV : non vue**

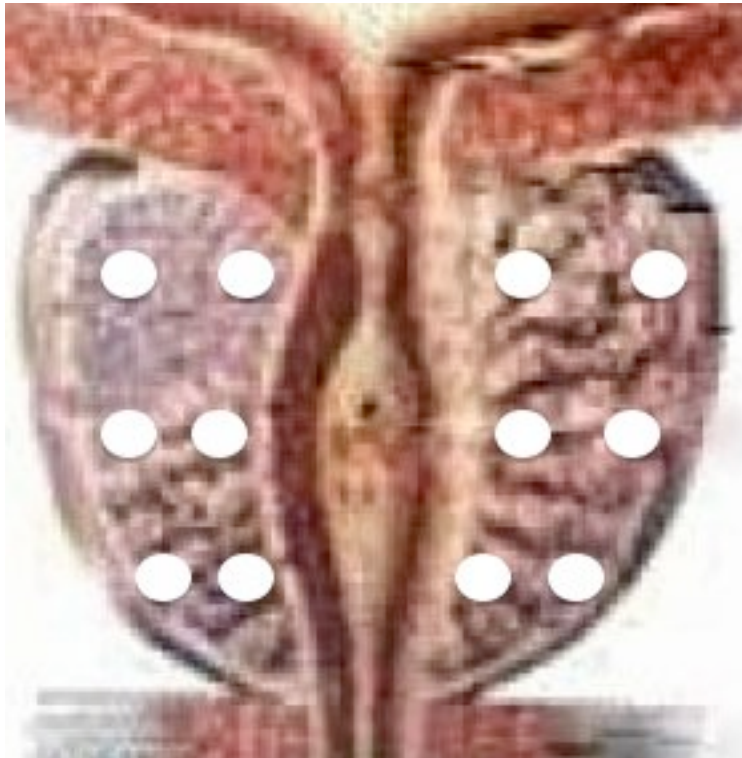
En cas de cancer Préciser le type histologique

Commentaires et conclusion :



**Annexe 7 :**

**Schéma de biopsies en Sextant**



**Références  
Bibliographiques**

## Références bibliographiques

### **PSA :**

- Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornu F, et al. Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations en onco-urologie : cancer de la prostate. Prog Urol 2010;20:S217-51.

### **Autres modalités de dépistage :**

- Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. J Clin Oncol 2009;27:398-403.

- Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, Kumar A, Saedi MS, Payne JK, Evans CL et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. Cancer Res 2001;61:6958-63.

- Sokoll LJ, Wang Y, Feng Z, Kagan J, Partin AW, Sanda MG, et al. [- 2] Proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a National Cancer Institute early detection research network validation study. J Urol 2008;180:539-43.

- Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, Kagan J, Mizrahi IA, Broyles DL, et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network Study of [- 2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:1193-200.

- Jansen FH, Van Schaik RHN, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. Eur Urol 2010;57:921-7.

- Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, Scattoni V, Lughezzani G, Maccagnano C, et al. p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. Eur Urol 2011;60:214-22.

- Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of - 2 proPSA combined with PSA and free PSA for Pca detection in 2 to 10 ng/ml PSA range. J Urol 2011;185:1650-5.

- Site internet du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.  
<http://nomograms.mskcc.org/Prostate/PsaDoublingTime.aspx>

- Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, Qian J, Drewnowska KP, Kaminetsky JC, et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in men with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. J Urol 2012;188:1726-31.

- Auprich M, Augustin H, Budaüs L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, et al. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. BJU Int 2012;109:1627-35.

### **Biopsies prostatiques :**

- Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornu F, et al. Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations en onco- urologie : cancer de la prostate. Prog Urol 2010;20:S217-51.
- Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, Beuvon F, Bouazza N, Flam T, et al. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. J Urol 2013;189:493-9.
- Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging- targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. BJU Int 2011;108:E171-8.

### **Etude Anatomopathologique :**

- Epstein et al. Recommendations for the reporting of prostate carcinoma. Human pathology 2007,38:1305-9.
- Molinié V. Influence de la technique de prélèvement anatomopathologique des pièces de prostatectomie totale. Prog Urol (2005), 15 1129-1130]Marnissi.F et al. Le pathologiste et les prélèvements prostatiques. J Maroc Urol 2006 ; 3 : 7-9
- Heidenreich A, Bastian P.J, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M.D, Matveev V, Mottet N, Van der Kwast T.H, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; mars 2013
- L. Salomon, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate Progrès en Urologie (2013), Suppl. 2 S69-S102
- Molinié V et al. Interet des nouveaux marqueurs histologiques du cancer de prostate : Alpha methyl CoA Racémase (P504s) et P63. Prog Urol, 2005, 15, 4, 611-615

### **Prise en charge thérapeutique :**

#### **Prostatectomie radicale :**

- Moran PS, O'Neill M, Teljeur C, Flattery M, Murphy LA, Smyth G, et al. Robot- assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: A systematic review and meta- analysis. Int J Urol 2013;20:312-21.
- Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornu F, et al. Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations en onco- urologie : cancer de la prostate. Prog Urol 2010;20:S217-51.

#### **Radiothérapie :**

- 1- 2013-2016 en onco-urologie : Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie 24 - Novembre 2013
- 2- C. Hennequin a,, S. Rivera a, L. Quero a, I. Latorzeff b : Cancer de prostate : doses et volumes cibles
- 3- Guide des procédures de radiothérapie externe, 2010
- 4- S.Vieillot et al : cancer de la prostate ; Cancer /radiotherapie 14 Supp.1( 2010) S161-S173
- 5- P. Richaud et al : Radiothérapie postopératoire des cancers de la prostate

6- clinical practice guidelines : Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi106– vi114, 2013

**Curiethérapie:**

- Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural history of clinically staged low- and intermediate- risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:349-54.

**Surveillance active:**

- Staerman F, Peyromaure M, Irani J, Gaschignard N, Mottet N, Soulié M, et al. Place de la surveillance active dans le cancer de la prostate à faible risque de progression. Prog Urol 2011;21:448-54.

**Hormonothérapie:**

- McLeod DG, See WA, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, et al. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7- year median followup. J Urol 2006;176:75-80.

- Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node- positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol 2006;7:472-29.

- Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node- positive prostate cancer. J Clin Oncol 2009;27:100-5.

**Stratégies thérapeutiques et recommandations:**

- Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornu F, et al. Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations en onco- urologie : cancer de la prostate. Prog Urol 2010;20:S217-51.

- Andren O, Garmo H, Mucci L, Andersson SO, Johansson JE, Fall K. Incidence and mortality of incidental prostate cancer: a Swedish register- based study. Br J Cancer 2009;100:170-3.

- Holmberg L, Bill- Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2002;347:781-9.

- Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. J Urol 1998;159:1431-6.

- Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med 2012;367:203-13.

- Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology 2001;58:843-8.

- Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural history of clinically staged low- and intermediate- risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:349-54.

- Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-6.
- Bill Axelson A, Holmberg L, Rutuu M, Haqqman M, Andersson So, Bratell S. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977-84.
- Bill- Axelson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group 4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:144-54.
- Bolla M. Intermediate- and high- risk prostate cancer: a plea for high- dose, high- precision intensity-modulated radiotherapy with a modulated duration of androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2011;60:1140-1.
- Graversen PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. RADICAL prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen- year follow- up. *Urology* 1990;36:493-8.
- Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:2104-11.
- Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG- 7/SFUO- 3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8.
- Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long- term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012;62:213-9.
- Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516-27.
- Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten- year follow- up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497-504.
- Rozet F, Hennequin C, Fromont G, Mongiat- Artus P, Bastide C, Beuzeboc P, et al. Tumeurs de la prostate à haut risque. *Revue du CC- AFU. Prog Urol* 2011;21:901-8.
- Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008;53:941-9.

**Cancer de Prostate Résistant à la Castration:**

- Soulié M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Grosclaude P, et al. Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Recommandations 2007 en onco- urologie. *Cancer de la prostate. Prog Urol* 2007;17:1157-230.

- Simmons Mn, Stephenson Aj, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51:1175-84.
- Roach M 3rd, Hanks G, Thames H JR, Schellhammer P, Shipley WU, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG- ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:965-74.
- Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10 year biochemical (PSA) control of prostate cancer with 125I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phy* 2001;51:31-40.
- Tannock IF, De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
- De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JH, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration- resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open- label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
- Beer TM, Gaezotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgenindependent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;81:1425-7.
- Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic hormone- refractory, docetaxel- sensitive, prostate cancer: A retrospective multicenter study (TRIADE). *BJU International* 2010;106:974-8.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damio R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration- resistant prostate cancer: a randomised, double- blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
- Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, De Souza P, et al. COU- AA- 302 Investigators. *N Engl J Med*. 2013;368:138-48.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. IMPACT Study Investigators. Sipuleucel- T immunotherapy for castration- resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
- De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller MD, et al. the AFFIRM Investigators. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.

**Suivi des patients:**

- Akin O, Gultekin DH, Vargas HA, Zheng J, Moskowitz C, Pei X, et al. Incremental value of diffusion weighted and dynamic contrast enhanced MRI in the detection of locally recurrent prostate cancer after radiation treatment: preliminary results. Eur Radiol 2011;21:1970-8.

- Kim CK, Park BK, Lee HM. Prediction of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: incremental value o

-----



**Liste des Experts ayant  
participé à l'élaboration  
de ce Manuel**

## Liste des Experts ayant participé à l'élaboration de ce manuel

- Pr Khelafi M. Urologie CHU Beni Messous
- Pr Amir Z.C. Anatomopathologie CHU Mustapha
- Dr Amokrane D. Oncologie Médicale CPMC
- Pr Attar, Urologie CHU Oran
- Pr Baba-Ahmed R. Anatomopathologie CHU Bab El Oued
- Pr Bedjaoui B. Urologie CHU Sidi Bel Abbes
- Pr Beddar L. Anatomopathologie CHU Constantine
- Pr Belasla N. Urologie CHU Tizi Ouzou
- Pr Benabadou, Anatomopathologie CHU Constantine
- Pr. Benakila K. Urologie CHU Bab El oued
- Pr Bendib A. Radiologie CHU Mustapha
- Pr Bounedjar A. Oncologie Médicale CHU Blida
- Pr Boualga K. Radiothérapie CHU Blida
- Pr Bouzid K. Oncologie CPMC
- Pr Chaffa A. Radiologie CHU BEO
- Pr Chibane A. Urologie CHU Mustapha
- Pr Dahdouh A. Urologie CHU Constantine
- Pr Kadi A. Urologie CHU Annaba
- Pr Mansouri B. Radiologie CHU Bab-EI-Oued
- Pr Ouahioune O. Anatomopathologie CHU Blida
- Pr Oukkal M. Oncologie Médicale CHU Béni Messous
- Pr Oukrif S. Oncologie Radiothérapie CPMC
- Pr Ould Larbi ? Urologie CHU Blida
- Pr Terki N. Anatomopathologie CPMC
- Pr Yousfi M. Urologie CHU Oran

## Comité de Rédaction

- Pr Khelafi M.
- Pr Amir Z.C.
- Pr Beddar
- Dr Goutali M.
- Pr .Oukrif S

**Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière :**

- Pr L'Hadj Mohamed
  - Mme B. Benkedadra
  - Dr F. Ilimi
  - Dr M. Lakri
  - Mme S. Magmoun
-