

Cancer de prostate localisé à haut risque

Dr PUICHAUD Alexis
Urologue CH La Rochelle
le 18/12/2019

Cancer de la prostate du groupe à haut risque:

- 15% des nouveaux cas
- recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et de l'Association française d'urologie (AFU) par la présence d'un des facteurs
 - Gleason 8-10
 - Stade clinique \geq T2c
 - Taux de PSA $>$ 20 ng/ml

[Rozet Prostate cancer. Prog Urol 2018;28\(12S\):S79-130.](#)

- risque cumulé de décès de 35 % à 15 ans
- Classification d'AMICO

| | Faible risque | risque intermediaire | haut risque |
|--------------------|---------------|----------------------|-------------|
| Stade clinique | \leq T2a | T2b | T2c-T3a |
| Score de Gleason | \leq 6 | 7 | $>$ 7 |
| PSA sérique(ng/ml) | $<$ 10 | $>$ 10 et $<$ 20 | $>$ 20 |

Tableau 14 Classification TNM 2016.

| | |
|-----------------------------------|--|
| T Tumeur primitive | <p>T0 : tumeur primitive non retrouvée</p> <p>T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie : T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5 ; T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5 ; T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA</p> <p>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</p> <p>T3 : extension au-delà de la prostate : T3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale ; T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale</p> <p>T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)</p> |
| N Ganglions régionaux | <p>Nx : ganglions régionaux non évalués</p> <p>N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale</p> <p>N1 : atteinte ganglionnaire régionale</p> <p>N1 mi : métastase ganglionnaire $\leq 0,2$ cm (optionnel)</p> |
| M Métastases à distance | <p>Mx : métastases à distance non évaluées</p> <p>M0 : absence de métastase à distance</p> <p>M1 : métastases à distance : M1a : atteinte des ganglions non régionaux ; M1b : atteinte osseuse</p> <p>M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse</p> |

Tableau 9 Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016.

| | |
|----------|---|
| Groupe 1 | Anciennement score de Gleason 6 (3 + 3) |
| Groupe 2 | Score de Gleason 7 (3 majoritaire) |
| Groupe 3 | Score de Gleason 7 (4 majoritaire) |
| Groupe 4 | Score de Gleason 8 (4 + 4, 3 + 5, ou 5 + 3) |
| Groupe 5 | Score de Gleason 9 ou 10 |

bilan extension

- IRM prostatique
- scanner abdomino-pelvien
- scintigraphie osseuse
- TEP Choline
- TEP PSMA

IRM prostatique et ganglionnaire

- La performance de l'IRM pour différencier un stade T2 d'un stade T3 est évaluée entre 50 et 85 % en fonction de l'expérience du lecteur
- bonne sensibilité pour les extensions étendues > 1 mm et augmente avec l'importance radiologique de l'extension
- Imagerie multiparamétrique (séquence de perfusion et de diffusion) augmente la performance de l'examen (se 89 % et sp 92 %)
- La performance de l'examen est meilleure à 3 T avec une performance qui varie de 67 à 93 %, en fonction également de l'expérience du lecteur

• Rozet Prostate cancer. Prog Urol 2018;28(12S):S79-130.

- **IRM recommandée**

scanner

- Inutile sauf CI à l'IRM

scintigraphie osseuse

- *Tomoscintigraphie osseuse aux phosphonates marqués au ^{99m}Tc*

Les sensibilité et spécificité de la scintigraphie atteignent plus de 90–95 % depuis l'apparition des caméras hybrides, qui permettent de réaliser une tomoscintigraphie (SPECT ou Single Photon Emission Computed Tomography) couplée à un scanner osseux.

- La sensibilité de la scintigraphie osseuse dépend principalement du taux de PSA.
- détection des M+ si PSA > 20 ng/mL.
- Elle est l'examen de référence pour le diagnostic des métastases osseuses.
- Elle est indiquée chez les patients à haut risque de d'Amico et à risque intermédiaire en cas de grade 4 majoritaire.
- **Recommandé**

TEP choline

- La TEP au 18F-Choline ou au 11C-Choline : seule la 18F- Choline est disponible en France
- L'analyse des ganglions métastatiques pelviens montre que la sensibilité et la spécificité de la TEP-Choline varient de 42 à 56 % et de 94 à 99 %, respectivement.
- Il existe un risque de faux négatifs pour des ganglions < 5 mm, donc la TEP-Choline ne peut pas se substituer au curage.
- Non recommandé en routine

TEP PSMA



of THE JOURNAL
UROLOGY®
Official Journal of the American Urological Association | auajournals.org/jurology

May 2016

Diagnostic Efficacy of ⁶⁸Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer

Tobias Maurer, Jürgen E. Gschwend, Isabel Rauscher, Michael Souvatzoglou, Bernhard Haller, Gregor Weirich, Hans-Jürgen Wester, Matthias Heck, Hubert Kübler, Ambros J. Beer, Markus Schwaiger, and Matthias Eiber

130 patients à risque intermédiaire ou à haut risque montre que la TEP-PSMA comparée à la lymphadénectomie, a une sensibilité, une spécificité et une exactitude de 66, 99, et 89 %.

C'est la TEP-PSMA qui donne les résultats les plus performants pour le staging ganglionnaire pré chirurgical par rapport à toutes les autres techniques d'imagerie.

Tableau 16 Bilan d'extension local, ganglionnaire et métastatique.

| | | Grade |
|--|--|-------|
| Patients à faible risque | IRM prostatique optionnelle | |
| Patients à risque intermédiaire | Tomoscintigraphie osseuse (si grade 4 majoritaire) IRM prostatique et ganglionnaire | |
| Patients à haut risque | Tomoscintigraphie osseuse IRM prostatique et ganglionnaire- | |
| Patient M1 | Tomoscintigraphie osseuse TDM TAP | |

Place de la chirurgie ?

Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer

Timothy J. Wilt, M.D., M.P.H., Michael K. Brawer, M.D., Karen M. Jones, M.S., Michael J. Barry, M.D., William J. Aronson, M.D., Steven Fox, M.D., M.P.H., Jeffrey R. Gingrich, M.D., John T. Wei, M.D., Patricia Gilhooly, M.D., B. Mayer Grob, M.D., Imad Nsouli, M.D., Padmini Iyer, M.D., et al., for the Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group

Method:

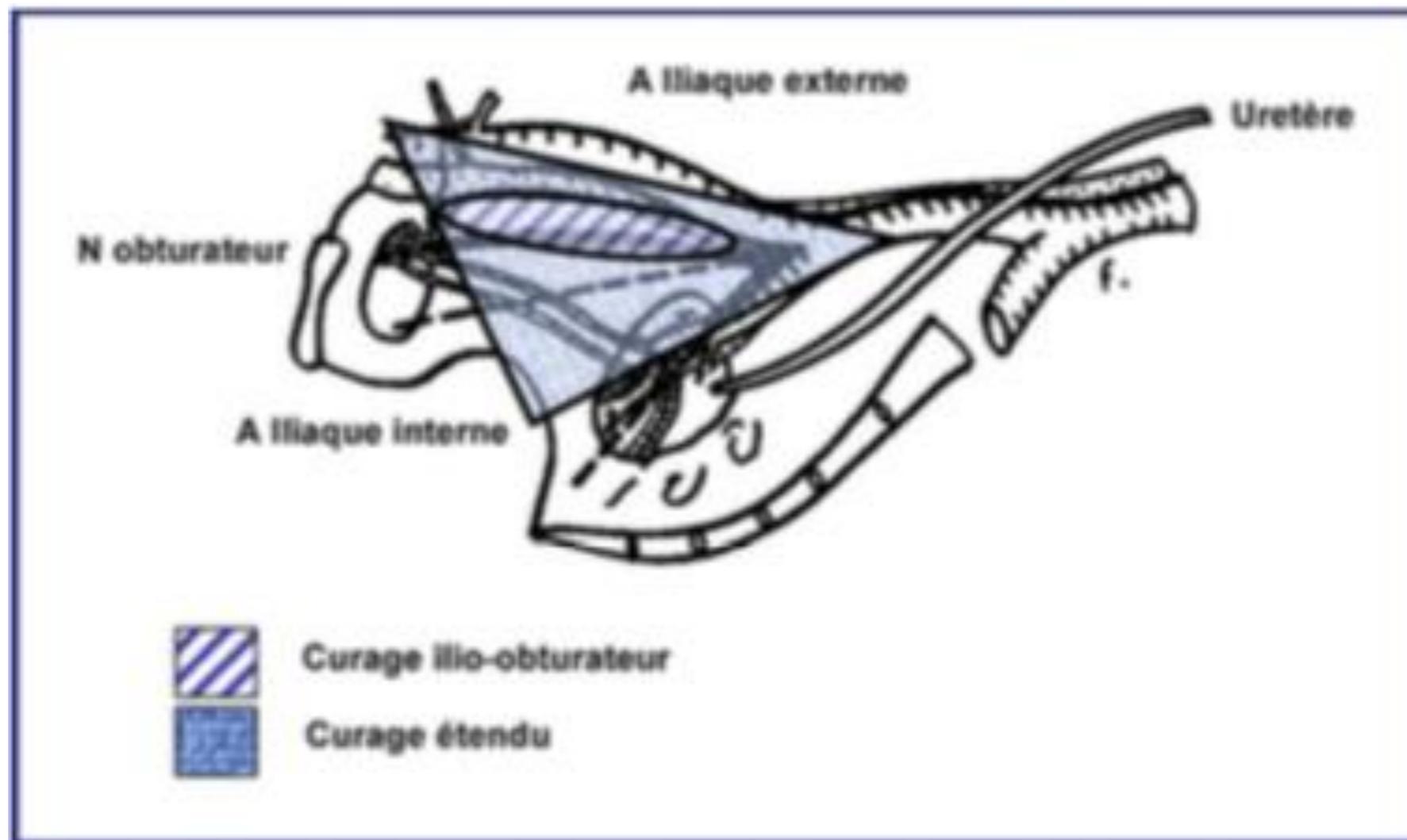
Etude randomisée de novembre 1994 à janvier 2002, nous avons assigné aléatoirement 731 hommes atteints d'un cancer de la prostate localisé (âge moyen, 67 ans; médiane de la valeur de la PSA, 7,8 ng par millilitre) à une prostatectomie radicale ou à une observation et les avons suivis jusqu'en janvier 2010. L'issue primaire était la mortalité globale; l'issue secondaire était la mortalité due au cancer de la prostate.

Results

Radical prostatectomy was associated with reduced all-cause mortality among men with a PSA value greater than 10 ng per milliliter ($P=0.04$ for interaction) and possibly among those with intermediate-risk or high-risk tumors ($P=0.07$ for interaction).

Particularités chirurgicales

- prostatectomie radicale non conservatrice avec curage extensif



Long-term Cancer Control Outcomes in Patients with Clinically High-risk Prostate Cancer Treated with Robot-assisted Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Study of 1100 Patients



**European
Association
of Urology**

[Firas Abdollah](#)^{a,†,*}, [Akshay Sood](#)^{a,†}, [Jesse D. Sammon](#)^a, [Linda Hsu](#)^a, [Burkhard Beyer](#)^b, [Marco Moschini](#)^c, [Giorgio Gandaglia](#)^c, [Craig G. Rogers](#)^a, [Alexander Haese](#)^b, [Francesco Montorsi](#)^c, [Markus Graefen](#)^b, [Alberto Briganti](#)^c, [Mani Menon](#)^a

mars 2015

1 100 patients traités par chirurgie robot assistée pour un cancer de la prostate à haut risque.

À 10 ans les survies sans rechute biologique 50%

sans rechute clinique 87%

sans traitement de rattrapage 37 % respectivement.

différences importantes existaient entre les groupes à risque:

low risk (PSA \leq 10 ng/ml; GS: 7); A 10 ans SRB: 70% SRC 96% traitement de rattrapage 16%

intermediate risk (PSA \leq 10 ng/ml; GS \geq 8); SRB: 36% SRC 85% traitement de rattrapage 42%

high risk (PSA >10 ng/ml; GS: 7); SRB 31% SRC 67% traitement de rattrapage 47%

Radical prostatectomy for locally advanced and high-risk prostate cancer: A systematic review of the literature



Prostatectomie totale pour cancer de prostate a haut risque et localement avancé : revue de littérature

Progrès en Urologie
Aout 2018

G. Delporte^{a,*}, F. Henon^a, G. Ploussard^{b,c},
A. Briganti^d, J. Rizk^a, F. Rozet^e, K. Touijer^f,
A. Ouzzane^a

Quarante-deux études rapportant les résultats de la PT chez 52 546 patients atteints de CaP à haut risque et localement avancés.

Résultats. — La mortalité était d'environ 0—1 %. Les complications Clavien \geq 3 allaient de 1,8 % à 12 %.

La survie sans récurrence biochimique 40 à 94% à 5 ans et 27 à 68% à 10ans

suivie sans métastases de 90 à 96, 1 % à 5 ans et 64,4 à 85,1 % à 10 ans

La survie globale de 55,2 à 98,6 % à 5 ans et de 58 à 84 % à 10 ans

survie spécifique de 89,8 à 100 % à 5 ans et de 65 à 96% à 10 ans

Les taux de continence à 12 mois variaient de 32 % à 96,2 %. La récupération de la fonction érectile variait de 60 % à 64 %.

Limites: études étaient hétérogènes, en particulier en ce qui concerne la définition de la maladie à haut risque et l'utilisation de traitements adjuvants.

Conclusion. — Les données existantes soutiennent les avantages de la PT dans ce groupe de patients. L'uniformité des définitions et des indications est une condition préalable pour établir son rôle en tant que bras thérapeutique important dans une stratégie de prise en charge multimodale.

Quelle association thérapeutique à la prostatectomie totale ?

Hormonothérapie

- **hormonothérapie néoadjuvante** à la chirurgie n'a pas fait la preuve de son efficacité.
 - Les études randomisées (HT vs placebo) ont montré une diminution du taux de marges positives. Aucune n'a montré d'amélioration de la survie sans progression biologique, de la survie spécifique ou globale

Aus G, BJU Int 2002;90:561–6.

Klotz LH, y J Urol 2003;170:791–4.

- **hormonothérapie adjuvante**

- patients N+ : Etude de Messing et al. a démontré qu'un traitement hormonal immédiat par analogues de la LH-RH était bénéfique en termes de taux de survie globale (72,5% contre 49%) et de survie spécifique (87,2% contre 56,9%) par rapport à un traitement hormonal différé à la progression métastatique

Messing EM, Lancet Oncol 2006;7:472–9.

- patients N-: Dans le cas des patients sans atteinte ganglionnaire, la place de l'hormonothérapie adjuvante n'est pas définie.

| | | |
|-------------------------------|---|---|
| PRIORITI (NCT01753297) | HT adjuvante de 9 mois par triptoréline 11,25 versus surveillance | Survie sans rechute biochimique à 5 ans |
| GETUG-AFU 20 (NCT01442246) | HT adjuvante de 2 ans par leuprorélide 45 mg versus surveillance | Survie sans métastase à 10 ans |

La Radiothérapie

- Stade postopératoire pT3 ou R1,
 - les études prospectives randomisées du SWOG 8794, l'ARO 96-02 et de l'EORTC 22 911 , qui comparait une RT adjuvante à la PR *vs surveillance*.
 - la survie sans progression biologique avec un gain d'environ 20 %.
- À un stade de ré-ascension du PSA après chirurgie
 - Etude GETUG-AFU 17 l'ajout d'une HT de 6 mois à la radiothérapie de rattrapage par aLH-RH associé à la RT améliorerait avec 5 ans de suivi la SSRB.
 - RTOG 05-34 randomise plus de 1 500 patients entre RT de la loge seule vs RT-HT courte de 6 mois vs RT du pelvis + loge et HT de 6 mois. Les premiers résultats en faveur bras incluant une RT pelvienne

| Protocoles | Randomisation | Critères de jugement principal |
|-------------------------------|---|---|
| RTOG 0534 (NCT00567580) | SRT avec ou sans HT 6 mois RT dose 64,8 Gy - 70,2 Gy loge prostate et 45 Gy pelvic | Survie sans progression |
| RAVES (NCT00860652) | ART débutée \leq 4 months PR ou SRT précoce si PSA > 0,20 ng/mL RT dose 64 Gy | Survie sans rechute biochimique à 5 ans |
| GETUG-AFU 17 (NCT00667069) | ART vs SRT avec 6 mois HT RT dose 66 Gy/ 33 Fract | Survie sans événement à 5 ans |
| RADICALS (NCT00541047) | 1 ^{re} randomisation ART ou SRT 2 ^e randomisation : RT seule/RT + HT 6 mois/RT + HT 24 mois RT dose 66 Gy/ 33 Fract ou 55 Gy / 20 Fract | Survie spécifique sans rechute |
| EORTC 22043 (NCT00949962) | ART ou SRT avec ou sans HT 6 mois | Survie sans rechute biochimique |
| SAKK 09/10 (NCT01272050) | SRT dose 64 ou 70 Gy | Survie sans rechute biochimique |
| MAPS (NCT01411345) | SRT avec ou sans boost RT dose 68 Gy ou 74,8 Gy / 34 fract | Réponse biologique à 21 mois |
| NRG-GU002 (NCT03070886) | RT post op 64,8 Gy + 6 mois HT aLH-RH versus Même traitement + docétaxel 6 cycles | Survie sans progression (Phase II) Survie sans métastase (Phase III) |

ART : RT adjuvante ; SRT : RT de rattrapage ; PR : prostatectomie radicale ; PSA : prostate specific antigen ; HT : hormones ; aLH-RH : agoniste de la LH-RH ; Fract : fractions ; CT : chimiothérapie

traitement

Tableau 35 Recommandations : traitement des CaP à haut risque.

| | Grade |
|---|-------|
| L'hormono-radiothérapie est supérieure à la radiothérapie exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie globale à 10 ans | |
| L'hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique, la survie sans métastase et la survie globale | |
| La PT peut être proposée dans la prise en charge du CaP de haut risque ou localement avancé. il faut l'envisager dans le cadre d'une approche multimodale. | |
| L'hormonothérapie seule est inférieure à la radio- hormonothérapie sur le contrôle biologique, la survie sans métastase et la survie globale chez des patients sans poly-pathologie sévère associée | |

Conclusion

- Cancer de prostate à haut risque représente 15 %
- Risque cumulé de décès de 35 % à 15 ans
- La définition du haut risque reste hétérogène
- Intérêt su TEP PSMA pour le bilan d'extension
- La chirurgie à démontrer son efficacité dans une approche multimodale
- L'hormonothérapie n'a démontré sa place en situation neo-adjuvante
- La radiothérapie associée à l'hormonothérapie reste le traitement de référence de rattrapage après chirurgie dans le cadre d'un traitement multimodal