
CANCER DE LA PROSTATE

Michel SOULIÉ,

Christian BARRÉ, Philippe BEUZEBOC, Denis CHAUTARD, François CORNUD, Pascal ESCHWEGE,
Eric FONTAINE, Vincent MOLINIÉ, Jean-Luc MOREAU, Michel PÉNEAU, Vincent RAVERY,
Xavier RÉBILLARD, Pierre RICHAUD, Alain RUFFION, Laurent SALOMON,
Frederic STAERMAN, Arnauld VILLERS

Introduction

Depuis 2002, les publications scientifiques sur le cancer de la prostate regroupant la recherche fondamentale, les études épidémiologiques, cliniques et les essais thérapeutiques ont été extrêmement nombreuses et souvent enrichissantes pour notre pratique quotidienne. Il émerge des principales publications sur le sujet que des avancées se font progressivement dans le domaine de la biologie moléculaire, de l'onco-génétique et de la chimioprévention (alimentaire ou médicamenteuse). Si des attitudes différentes se distinguent dans le domaine de la prévention et du dépistage selon les pays occidentaux considérés, l'incidence du cancer de la prostate continue de croître régulièrement, notamment en France, tout comme le vieillissement de la population masculine. Le cancer de la prostate détient le triste record de premier cancer de l'homme après 50 ans et de deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon, en France.

De nouveaux outils plus performants pour le diagnostic sont en évaluation autour des isoformes du PSA et de marqueurs tumoraux génomiques qui semblent plus spécifiques, mais également dans le domaine de l'imagerie avec l'arrivée de la spectroscopie associée à l'IRM, avec la lymphoscintigraphie ou les techniques radio-isotopiques d'identification ganglionnaire. Le débat est relancé sur l'intérêt de réaliser un curage ganglionnaire avant un traitement curatif, qu'il soit « standard » ou « étendu » dans des formes à plus haut risque. Les avancées techniques et technologiques permettent de proposer un large éventail thérapeutique aux trois-quarts des cancers de la prostate diagnostiqués aujourd'hui à un stade localisé, chez des patients de plus en plus jeunes et ce par l'effet des recommandations sur le dépistage. Ainsi, la prostatectomie totale reste le traitement de référence des

tumeurs localisées avec des améliorations constantes, quelle que soit la voie d'abord utilisée rétropubienne ou laparoscopique, sur la morbidité opératoire, sur la technique de dissection (respect de la continence et conservation nerveuse), mais aussi sur les résultats carcinologiques avec l'objectif de diminuer le taux de marges chirurgicales positives. De même, les différents traitements physiques conservateurs (radiothérapie conformationnelle et curiethérapie interstitielle) sont adaptés à des indications ciblées sur le type de tumeur et l'âge du patient. Des technologies plus récentes (HIFU, cryothérapie) sont en cours d'évaluation. Les moyens thérapeutiques disponibles aujourd'hui sont tout à fait considérables et rarement aussi importants pour maîtriser une pathologie maligne « localisée ». Aussi, les patients peuvent être parfois « perdus » devant cette multitude de traitements efficaces et c'est tout l'intérêt des Unités de Concertation Pluridisciplinaire en Oncologie (UCPO) et des Réunion Concertation Pluridisciplinaire en Oncologie (RCPO) que de les guider avec leur famille et leur médecin traitant vers la stratégie la plus adaptée à leur cas. Pour les cancers de la prostate localement avancés, les associations thérapeutiques (la radiothérapie, la chirurgie qui reprend place dans le stade T3a, l'hormonothérapie et la chimiothérapie) seront probablement la solution à l'instar des protocoles proposés dans le cancer du sein, du colo-rectum ou de l'utérus. Des études comparatives et randomisées de ces différentes associations thérapeutiques sont encore à promouvoir à des échelles multicentriques et internationales. Le traitement du cancer de la prostate hormono-résistant est renforcé par l'apport récent de nouveaux protocoles de chimiothérapie adaptés et efficaces amenant un gain non seulement sur la qualité de vie mais également sur la survie.

Classification TNM 2002

I. CLASSIFICATION CLINIQUE (cTNM)

T Tumeur primitive

TX : tumeur primitive non évaluée

T0 : tumeur primitive non retrouvée

T1 : tumeur ni palpable 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 en raison d'une élévation du PSA.

N.B. : le grade de Gleason n'est pas pris en compte dans la classification de l'UICC. La classification de l'American Joint Committee intègre le score de Gleason pour différencier le T1a du T1b :

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

- T1b > 5% du tissu réséqué et/ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5

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

T2a : tumeur concernant la moitié d'un lobe ou moins

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

T2c : tumeur concernant les deux lobes

T3 : extension au-delà de la capsule

T3a : extension extra capsulaire uni- ou bilatérale

T3b : extension aux vésicules séminales

T4 : extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne

N Ganglions régionaux

NX : ganglions régionaux non évalués

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : atteinte ganglionnaire régionale

Métastases à distance

MX : métastases à distance non évaluées

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastases à distance

M1a : ganglions non régionaux

M1b : os

M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

II. CLASSIFICATION PATHOLOGIQUE (pTNM)

pT Tumeur primitive

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

pT3b : atteinte des vésicules séminales

pT4 : envahissement de la vessie ou du rectum

N.B. : le stade pT1 n'existe pas. Le stade pT0 n'est pas précisé dans la version 2002 (absence de tumeur identifiée sur le spécimen de prostatectomie totale), de même que le stade pTX (stade pathologique non évalué).

R Reliquat tumoral post-opératoire

L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après prostatectomie totale (statut des marges chirurgicales) est décrite dans la classification UICC à l'aide du symbole R. Son emploi, facultatif, précise le statut tumoral après le traitement pour une meilleure prédiction du pronostic.

Les marges après prostatectomie totale sont identifiées comme suit :

Rx : présence de résidu tumoral non évaluée

R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique

R1 : reliquat tumoral microscopique (préciser focal ou étendu)

R2 : reliquat tumoral macroscopique

I. EPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE

Le cancer de la prostate en France

- Cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans
- 40 000 nouveaux cas estimés en 2000 (25 % des nouveaux cas de cancers masculins)
- Un français sur 8 se voit révéler un cancer de la prostate au cours de sa vie
- Cancer du sujet âgé, très rare avant 50 ans
- Deuxième cause de décès par cancer chez l'homme
- 10 000 décès par cancer de prostate en 2000 (10 % des décès par cancer chez l'homme)
- Le nombre de tumeurs révélé à un stade métastatique devient faible
- L'étiologie du cancer de prostate reste globalement inconnue
- L'incidence du cancer de prostate augmente chaque année (7,9% par an entre 1995 et 2000), essentiellement du fait du dépistage individuel par dosage du PSA

I. LES DONNÉES POUR LA FRANCE

1. Incidence

En France, le cancer de la prostate est devenu un réel problème de Santé Publique, car il est le cancer le plus fréquent chez l'homme après 50 ans. Le cancer de la prostate représente près de 25 % des nouveaux cas de cancers masculins (8, 9). Il devient le premier cancer tous sexes confondus. Le nombre de cas révélés annuellement devient, dans certains registres, supérieur au nombre de cancers du sein (19). L'incidence était estimée à 40 309 en 2000, selon les données de registres généraux de cancers, regroupées par Francim (16). Entre 1975 et 2000, une augmentation annuelle de l'incidence de 4,8% a été constatée et s'est encore accentuée ces dernières années (7,9% entre 1995 et 2000). L'incidence croît régulièrement chaque année (près de 55 000 nouveaux cas attendus pour 2004). Le vieillissement de la population n'explique pas à lui seul ce net accroissement qui est concomitant de l'utilisation plus large du dosage du PSA et de la diffusion des techniques de biopsies prostatiques écho-guidées systématisées. En effet, 120 à 150 000 biopsies de prostate sont pratiquées par an en France (10, 15).

L'incidence augmente en fonction de l'âge ; il s'agit d'un cancer du sujet âgé, très rare avant 50 ans (0,3%). Cependant, l'âge médian au diagnostic diminue (actuellement autour de 70 ans) alors qu'il était de 74 ans en 1995 (17). La probabilité pour un Français de se voir révéler un cancer de la prostate au cours de sa vie était évaluée à 7,9% en 1992 et à 13% en 1998 (soit un homme sur 8 avant 75 ans). Les enregistrements effectués par les 9 registres généraux de cancer recensant systématiquement les tumeurs urologiques font apparaître une réduction récente de l'écart entre les taux d'incidence observés dans ces départements (16, 19).

Tableau 1 : Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate et de décès par cancer de la prostate en 2002 (données FRANCIM)

Année	1980	1985	1990	1995	2000
Incidence					
Effectif	10 856	14 132	19 499	27 513	40 309
Mortalité					
Effectif	6 979	7 852	8 790	9 575	10 004

2. Mortalité

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon et la 4^{ème} cause de décès par cancer tous sexes confondus (14, 16). Avec 10 004 décès en 2000, il représente 10% des causes de décès par cancer chez l'homme (taux brut de mortalité : 35,1/10⁶ hommes). Le taux de mortalité par cancer de la prostate a augmenté de 0,17% par an de 1980 à 2000, mais l'enquête menée entre 1990 et 1996 a montré que les taux de mortalité avaient diminué de 3,3% par an dans 5 départements français (4) (Niveau de preuve III-2). Ces taux de mortalité augmentent régulièrement avec l'âge (65,2 pour les 65-69 ans, 136,9 pour les 70-74 ans, 260,5 pour les 75-79 ans, 459,2 pour les 80-84 ans et 900,9 pour les plus de 85 ans). Cependant, la mortalité ajustée à l'âge reste stable depuis 1980, confirmant que l'accroissement du nombre de décès est expliqué principalement par le vieillissement de la population (16).

3. Espérance de vie et mortalité prématurée

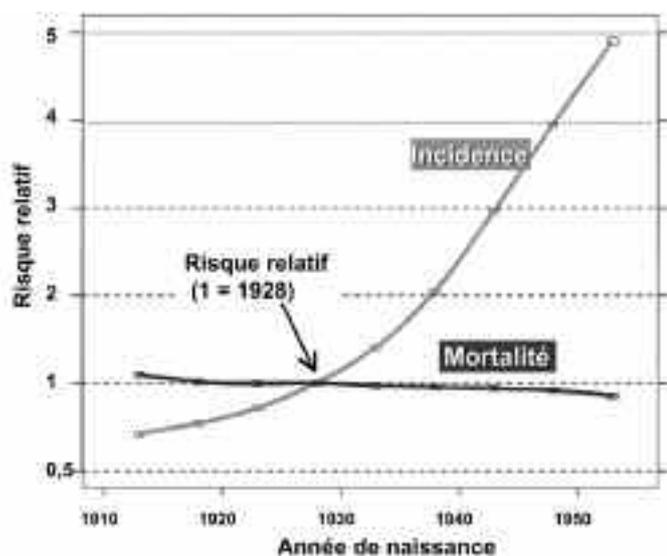
L'espérance de vie des français s'allonge de + 3 mois tous les ans (soit 2,5 ans tous les 10 ans). A 70 ans, un français a une probabilité de survie de 14,8 années en l'absence de morbidité compétitive et de 8,4 années en cas de morbidités asso-

ciées modérées (18). Les prévisions d'évolution démographique pour les décennies à venir indiquent un doublement du nombre d'hommes des classes d'âges supérieures à 60 ans (INSEE 1999). La mortalité prématurée par cancer de la prostate (décès par cancer avant 65 ans) reste faible en France et ne représente que 0,8% des années potentielles de vie perdues entre 0 et 75 ans (3, 18).

4. Risques relatifs selon la cohorte de naissance

Le risque de développer un cancer prostatique augmente pour les tranches d'âge les plus jeunes. Pour un homme né en 1928, le risque d'être atteint d'un cancer de la prostate avant 75 ans (taux cumulé) est estimé à 7,3 %. Ce risque serait multiplié par 2,97 pour un homme né en 1943 et presque par 5 pour un homme né en 1953 si la tendance actuelle se poursuivait (15) (Niveau de preuve III-2). A l'inverse, l'évolution de la mortalité par cohorte montre une diminution du risque pour les cohortes les plus jeunes (1).

Tableau 2 : Risque relatif de cancer de prostate par cohorte de naissance (données FRANCIM)



II. COMPARAISON AUX DONNÉES EUROPÉENNES ET NORD AMÉRICAINES

Les taux d'incidence standardisés sur la population européenne et mondiale sont respectivement de 118,1 et 75,9 pour 100 000 avec des taux de mortalité respectifs de 27,8 et 15,9 pour 100 000 (16).

En 1995, le taux d'incidence français se situait légèrement au-dessus de la moyenne des pays de l'Union Européenne (après Finlande, Suède, Pays-Bas, Belgique, Irlande, Allemagne et Autriche). La Grèce et dans une moindre mesure le Danemark présentent l'incidence la plus faible, trois fois moins élevée qu'en France. Les taux de mortalité restent relativement homogènes entre les pays. (12)

Au niveau mondial, le nombre de cas de cancer de la prostate se situe en quatrième position après le cancer du poumon, de l'estomac et du colon-rectum. Il est maximal aux Etats-Unis (189 000 nouveaux cas en 1999 avec un taux d'incidence de 169,9/10⁶), en Finlande et en Suède (2, 6, 8, 12). On estime que 16% des hommes naissant actuellement aux USA (soit un homme sur 6) se verront révéler un cancer de la prostate au cours de leur vie et que 3% en décéderont (2) (Niveau de preuve III-2).

La mortalité semble diminuer dans plusieurs pays (Canada, Royaume Uni, Italie, Etats-Unis, Autriche) sans être expliquée par la seule pratique d'un dépistage (non réalisé au Royaume Uni) (2, 7, 11, 13). Seuls les résultats (attendus dans 2 à 4 ans) des études randomisées de dépistage permettront de conclure sur l'effet du dépistage sur la mortalité (5) (Niveau de preuve II).

II. DÉPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE : QUELLES NOUVEAUTÉS DEPUIS 2 ANS ?

Le dépistage du cancer de la prostate en France

- Le dépistage permet le diagnostic à un stade localisé, accessible à un traitement curateur.
- Deux groupes à risque : familial et ethnique, pour lesquels un dépistage par dosage de PSA doit être effectué dès 45 ans.
- **L'Association Française d'Urologie recommande le dépistage du cancer de la prostate par dosage annuel du PSA total et toucher rectal entre 50 et 75 ans.**
- L'impact attendu du dépistage sur la réduction de la mortalité et l'amélioration de la qualité de vie ne sera prouvé qu'à partir de 2006 par les résultats des études randomisées internationales en cours.

En France, le dépistage organisé du cancer de prostate par dosage du PSA n'a pas été recommandé par l'ANAES en 1998. Le dosage régulier du PSA est, malgré cela, très fréquemment proposé aux hommes par leur médecin généraliste dans un but de diagnostic précoce individuel [3, 20, 21].

En 2003, l'Association Française d'Urologie (AFU), suivie par l'Académie Nationale de Médecine, a souhaité émettre un message clair vis à vis des médecins généralistes et urologues. L'AFU s'est prononcée en faveur d'un dépistage individuel encadré et recommande (Niveau de preuve IIIc) :

- 1 L'information préalable des hommes sur les risques et bénéfices du dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA et l'information sur les conséquences des traitements induits.**
- 2 La réalisation d'un dosage du PSA et d'un toucher rectal annuel chez les hommes de 50 à 75 ans, dont l'espérance de vie est estimée supérieure à 10 ans.**
- 3 La réalisation du dosage de PSA et du toucher rectal dès 45 ans dans les populations à risque (antécédents familiaux, hommes d'origine africaine ou antillaise) [25].**

Parallèlement, l'AFU a encouragé la participation française au protocole européen ECRPC de dépistage randomisé du cancer de la prostate par dosage de PSA avec l'inclusion

depuis 2002 d'environ 100 000 hommes de 55 à 70 ans des départements du Tarn (30 000 h) et de l'Hérault (70 000 h) (26). L'AFU a également collaboré avec l'ANAES à la rédaction de recommandations sur les éléments d'information à fournir à un homme demandant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate.

Ainsi, dans l'attente du résultat des études randomisées, la décision complexe, pour le médecin comme pour le patient (informé des risques et bénéfices du dépistage et des traitements induits), de réaliser une détection précoce par dosage du PSA doit prendre en compte l'âge du patient, son espérance de vie, ses comorbidités compétitives éventuelles, ses antécédents familiaux, sa race et la valeur de dosages antérieurs éventuels du PSA. En dehors de certains protocoles de dépistage organisés, un examen clinique avec toucher rectal est recommandé lors de la consultation. **Le dosage de PSA ne se substitue pas au toucher rectal (5, 22)**

L'objectif du dépistage du cancer de la prostate est de provoquer une baisse significative de la mortalité par cancer. Les données épidémiologiques de plusieurs pays font, dès à présent, apparaître une stabilisation, voire une baisse, de la mortalité par cancer de la prostate (Niveau de preuve II). Cette diminution de la mortalité apporte quelques interrogations (3, 9).

Elle résulte de plusieurs facteurs dont certainement l'utilisation plus fréquente du dosage de PSA et l'amélioration des prises en charge thérapeutiques. L'impact du PSA est suggéré par la diminution du nombre de cancers révélés à un stade avancé (10). Néanmoins, le facteur principal évoqué pour expliquer cette baisse de la mortalité par cancer de prostate est l'avance au diagnostic induite par l'utilisation du PSA [3, 9, 19].

D'autres facteurs sont possiblement impliqués. Les modifications de pratiques thérapeutiques incluant l'utilisation de l'hormonothérapie dans les récidives, la standardisation de la technique de prostatectomie totale et l'amélioration des techniques de radiothérapie jouent probablement un rôle.

A l'inverse, l'analyse précise des causes de décès dans les registres de décès peut laisser à penser que la baisse de mortalité pourrait être légèrement sous évaluée du fait du diagnostic plus large du cancer de prostate par le dosage du PSA, de son signalement sur les formulaires de décès et d'une possible identification erronée du cancer comme ayant conduit au décès plutôt qu'une pathologie associée (6, Feuer).

Dans tous les cas, seul le **résultat des essais randomisés multicentriques de dépistage du cancer de la prostate** en cours aux USA (PLCO) (18) et en Europe (ERSPC) (5, 7, 22) pourra permettre d'évaluer l'impact du dépistage systématisé par dosage du PSA total sur la baisse récente de la mortalité par cancer de prostate, ainsi que sur la qualité de vie (Niveau de preuve I). Une analyse conjointe de ces 2 essais est prévue dans le cadre de l'IPSTEG (International Prostate Screening Trial Evaluation Group) (13). Cette réponse ne sera pas disponible avant 2 à 4 ans [5]. Les limites et biais de l'essai québécois (Université Laval) (15) ou de l'étude de dépistage du Tyrol (2), dont les premiers résultats ont été publiés, ne permettent pas de conclure de façon satisfaisante sur le gain de mortalité (23), en raison de faiblesse méthodologique.

Plusieurs points liés à la pratique du dépistage, individuel ou dans le cadre de protocoles systématisés, ont été renseignés par les premières analyses des études randomisées ou quelques autres publications :

L'utilisation accrue du PSA permet un diagnostic plus précoce du cancer de la prostate. Le temps d'avance au diagnostic (lead-time) est estimé à au moins 5 ans et jusqu'à 10-13 ans pour certaines lésions (Niveau de preuve II) (8, 24). Cette avance au diagnostic a augmenté le nombre de patients atteints de cancer de prostate dont la survie dépasse 5 ou 10 ans après le diagnostic de leur maladie. Ceci impose que l'efficacité du dépistage soit jugée principalement sur la baisse de la mortalité spécifique et non sur les taux de survie à 5 ou 10 ans (9).

Le PSA a contribué à modifier considérablement le stade au diagnostic ces 2 dernières décennies (Niveau de preuve II). Les premiers résultats du protocole randomisé européen de dépistage (ERSPC) montrent que lors du diagnostic, la tumeur est localisée à la prostate chez les trois quarts des hommes dépistés et que le nombre de tumeurs révélées à un stade métastatique devient très faible (0,6% versus 24%). De même, 80% des cancers sont diagnostiqués à un stade localisé, alors que seule la moitié des cancers l'était avant la démarche de dépistage. (2, 10, 16, 17, 22, 26).

Le dépistage conduit au diagnostic de lésions moins agressives dont certaines peuvent être considérées comme non cliniquement significatives (absence de grade 4, volume tumoral inférieur à 0,5 cc) pour lesquelles la stratégie thérapeutique doit être précisée et évaluée car l'histoire naturelle de la maladie reste mal précisée dans ces formes (8, 11).

Les incertitudes concernant la **valeur seuil du PSA** dans une démarche de dépistage et l'intervalle entre deux tests de dépistage doivent être précisés pour permettre le diagnostic du plus grand nombre de cancers à un stade localisé, curable, tout en conservant une spécificité satisfaisante au test de dépistage. La valeur seuil de 4 ng/ml est classiquement considérée comme le seuil indiquant la réalisation d'une biopsie. L'étude ERSPC utilisait initialement cette valeur seuil de 4 ng/ml associée au toucher rectal avant de proposer

une valeur seuil à 3 ng/ml, sans toucher rectal, avec des résultats identiques. Plusieurs auteurs suggèrent que ce seuil de PSA à 4 ng/ml laisserait hors diagnostic un nombre significatif de cancers potentiellement curables surtout chez des hommes jeunes. Les études retrouvent 22 à 24% de cancer pour des valeurs de PSA entre 2,6 et 4 ng/ml. Les cancers révélés pour ces valeurs basses de PSA s'avèrent identiques en volume et différenciation à ceux révélés pour des valeurs de PSA plus élevées (1, 12, 14). Une atteinte extracapsulaire est retrouvée sur pièces de prostatectomie chez environ 15% des cancers révélés pour les valeurs de PSA entre 3 et 4 ng/ml (16).

Le PSA libre n'est pas utilisé comme test de première intention pour le dépistage. Sa valeur est prise en compte en cas de première série de biopsies diagnostiques négatives pour discuter l'indication d'une seconde série.

L'intervalle entre 2 tests de dépistage peut être modulé selon la cinétique d'évolution du PSA et sa valeur la plus récente. Les hommes présentant une valeur basse de PSA peuvent se voir proposer un intervalle plus long entre deux tests. Une valeur de PSA inférieure à 1 ng/ml impliquerait un risque de progression faible dans les 2 à 4 années suivantes (4). Ceci doit permettre de limiter le coût des actions de dépistage.

Au total, chacun attend de la publication du résultat des études randomisées une réponse aux controverses en cours sur le dispositif de dépistage (de masse). Ces études devraient préciser l'effet réel du dépistage généralisé sur la réduction de la mortalité, son impact sur la qualité de vie, la valeur seuil du PSA, la modulation de l'intervalle entre deux tests de dépistage selon l'âge et la valeur du PSA, la stratégie thérapeutique optimale pour les cancers révélés (dont les lésions dites non cliniquement significatives), une analyse coût bénéfique, etc....

En attendant, un dosage de PSA doit être proposé aux hommes de 50 à 75 ans après information précise sur les incertitudes actuelles concernant le dépistage et les risques et bénéfices des traitements induits. L'information spécifique des populations à risque doit être accentuée.

III. RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES

1. Examens recommandés

Toucher rectal

PSA : le dosage du PSA total sérique suffit en première intention. La valeur seuil de 4 ng/ml est classiquement retenue. Une valeur seuil du PSA total < à 4 ng/ml est proposée pour un âge inférieur à 70 ans ou pour les groupes à risque. Le seuil de 3 ng/ml est habituellement retenu dans les protocoles de dépistage (Niveau de preuve III-2).

Le dosage du PSA libre et le rapport PSA libre/PSA total ou du PSA complexé sont optionnels (Niveau de preuve III-2).

Biopsies prostatiques : la voie transrectale échoguidée est recommandée (Niveau de preuve IV-I). En cas de stade T1-2, le schéma de biopsies étendu de 10-12 biopsies postérieures est recommandé (Niveau de preuve III-2) : 6 biopsies latérales en sextant et 4-6 biopsies médio-lobaires. Des biopsies supplémentaires peuvent être réalisées : 2 à 4 biopsies dans la partie antérieure si le volume prostatique est > 50 ml et/ou biopsies dirigées sur une anomalie clinique ou à l'imagerie intra ou périprostatique (T3a, b) (Niveau de preuve III-2).

En cas de stade T3-T4 ou si un traitement à visée curative n'est pas envisagé, au moins une biopsie doit être réalisée.

Après une première série de biopsies négatives, différentes situations peuvent faire indiquer une deuxième série de biopsies soit immédiate, soit au cours de la surveillance en fonction du diagnostic d'atypie cellulaire, de la présence de PIN de haut grade ou de la persistance de tests de dépistage suspects.

2. Autres examens (optionnels)

• Débitmétrie urinaire

Echographie trans-rectale ou IRM pour mesurer le volume prostatique et détecter des zones suspectes.

Le bilan diagnostique d'un cancer de la prostate doit comporter :

I. LE TOUCHER RECTAL

L'examen clinique du patient doit comporter un toucher rectal. Toute anomalie du toucher rectal doit faire pratiquer une biopsie de prostate, même si la valeur du PSA est normale (8) (Niveau de preuve III).

II. LE PSA

Le taux de PSA total sérique suffit en première intention. La valeur seuil de 4 ng/ml est classiquement retenue. Une valeur seuil du PSA total < à 4 ng/ml est proposée pour un âge inférieur à 70 ans ou pour les groupes à risque. Le seuil de 3 ng/ml est communément retenu dans les protocoles de dépistage (8) (Niveau de preuve III-2).

Le dosage du PSA libre et le rapport PSA libre/PSA total ou du PSA complexé sont optionnels. Aucune valeur seuil du PSA libre n'est validée. Les dosages successifs doivent être réalisés selon la même méthode de dosage. Le dosage associé de la fraction libre du PSA n'est pas indiqué en routine (10) (Niveau de preuve III-2). Le rapport PSA libre/total est plus bas en cas de cancer qu'en cas d'hypertrophie bénigne de prostate. Un rapport supérieur à 25% permettrait d'éviter des biopsies inutiles, mais ne pas faire de biopsie dans ce cas entraîne un risque de 5 à 10 % de méconnaître un cancer. Le rapport PSA libre/total apporte cependant une aide en cas de première série de biopsies négatives pour indiquer de nouvelles biopsies notamment en cas de rapport < 10 à 15%.

L'Association Française d'Urologie recommande le dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA et un toucher rectal tous les ans entre 50 et 75 ans, dès 45 ans s'il existe un risque familial ou ethnique (Niveau de preuve IV-2) (14).

Le dosage du PSA peut être espacé avec un dosage 5 ans plus tard, à 45 ans si le taux est < 0,6 ng/ml (NCCN Guidelines) ou tous les 2 ans si le taux après 50 ans est < 1 ng/ml (1) (Niveau de preuve III-2).

Si le PSA total est au-dessus de la valeur normale du test ou si le toucher rectal est anormal, une consultation auprès d'un urologue est recommandée.

Une information concernant les limites, les bénéfices et les risques du dépistage et des éventuels traitements doit être donnée avant la réalisation de ces examens. (14) (Niveau de preuve IV-2).

III. LES BIOPSIES PROSTATIQUES

Elles sont nécessaires pour le diagnostic histologique de cancer de la prostate (type de cancer et grade). L'indication de biopsies prostatiques diagnostiques est posée sur la perception d'une anomalie évocatrice au toucher rectal ou une élévation suspecte du PSA.

L'objectif des biopsies, les modalités pratiques de leur réalisation et leurs risques doivent être expliqués au patient.

1. Informations avant la biopsie : une consultation avec information orale et écrite préalable est nécessaire avant l'acte de biopsie. Elle précise les modalités de l'acte pour améliorer la coopération du patient, recherche des contre-indications, oriente la préparation, explique les risques et les éléments de la surveillance, et précise la prise en charge en cas de complications. (Niveau de preuve III).

2. Le protocole de préparation à la biopsie en cas de première série comprend (11) :

- Une antibio-prophylaxie en prise unique est nécessaire avant l'examen (Niveau de preuve III). En cas de facteur de risque infectieux, la durée du traitement doit être prolongée (Niveau de preuve II).
- Un lavement rectal est recommandé (Niveau de preuve III).
- Les examens biologiques de bactériologie urinaire et de coagulation sanguine ne sont pas nécessaires en routine (Niveau de preuve II). En cas de traitement anticoagulant, celui-ci doit être arrêté avant l'examen (Niveau de preuve IV-2).

3. Technique de biopsie : une anesthésie locale avec de la Lidocaïne à 1% injectée sous contrôle échoguidé dans les espaces périprostatiques est recommandée pour améliorer la tolérance, quand le nombre de biopsies est > 6 (Niveau de preuve II-2). Une anesthésie générale peut être nécessaire dans une minorité de cas, pour des raisons anatomiques locales ou de préférence du patient. Il est recommandé de réaliser les ponctions prostatiques par voie transrectale et sous contrôle échoguidé, surtout en l'absence de lésion palpable (Niveau de preuve IV-1). L'examen commence par un toucher rectal et une analyse complète de l'échostructure de la glande qui permet de repérer des zones suspectes qui seront aussi ponctionnées.

4. Schéma de biopsies en fonction du stade :

- En cas de lésion palpable ou visible (stade T2 ou T3), au minimum six biopsies latérales en sextant transrectales échoguidées prélevant la zone glandulaire périphérique à la base, au milieu et à l'apex de chaque lobe ainsi qu'une biopsie dans une zone suspecte sont nécessaires pour la détection et la stadification du cancer. Chaque biopsie doit être repérée ou incluse séparément pour pouvoir être identifiée par le pathologiste (Niveau de preuve IV-1).
- En l'absence de lésion palpable ou visible (stade T1a,b,c), 4 à 6 biopsies supplémentaires médio-lobaires en sextant sont recommandées. (schéma à 12 biopsies). En cas de prostate de volume < 40-50 cm³, les deux biopsies médio-lobaires de l'apex peuvent ne pas être pratiquées (schéma à 10 biopsies) (Niveau de preuve III-2). En cas de prostate de volume > 40-50 cm³, les biopsies antérieures, (4 biopsies supplémentaires, schéma à 16 biopsies) antérieures prélevant la zone glandulaire d'hypertrophie bénigne) ne sont pas recommandées en routine (Niveau de preuve III-2).

- En cas de stade T4, une biopsie dans chaque lobe est suffisante pour le diagnostic de confirmation histologique (12) (Niveau de preuve III-2).

Des études complémentaires sont nécessaires pour valider le schéma de 12 ou 16 biopsies notamment en fonction du volume prostatique, du stade clinique et de la séquence de biopsies (première ou deuxième série).

5. Répétition des biopsies prostatiques

Après une première série de biopsies négative, la réalisation dans les 3 mois d'une nouvelle série de biopsies peut être proposée si un traitement à visée curative est envisagé. Cette nouvelle série de biopsie est proposée surtout dans les situations suivantes : un schéma de 6 biopsies a été utilisé, le PSA total est > 10 ng/ml, le PSA total est entre 4 et 10 ng/ml et le rapport libre/total est < 10 %. Le nombre de biopsies doit être augmenté (protocole étendu à 12 biopsies) (niveau de preuve II). Les prélèvements de la zone de transition (2 à 4 biopsies) sont optionnels. Le taux de détection varie de 20 % à 36 %. Dans les autres cas, le protocole de surveillance par dosage de PSA et TR est proposé dans l'année. En cas de test anormal avec suspicion de cancer (anomalie au toucher rectal, élévation du PSA > 0,75 ng/ml/an, ou en fonction d'arguments complémentaires comme le dosage du PSA libre (rapport libre/total < 10 %), une nouvelle série de biopsies (schéma étendu à 12 biopsies) est recommandée.

Il n'y a pas de protocole validé de surveillance pluriannuel et d'indication systématique de biopsies immédiate ou ultérieure en cas de persistance simple d'une élévation du PSA suspecte (Niveau de preuve IV-1).

Devant un **diagnostic d'atypie ou de doute**, malgré la réalisation d'immunomarquages complémentaires, une nouvelle série de biopsies est recommandée. Le taux de détection est de 42 à 49 % (2, 6, 5) (Niveau de preuve III-2).

Devant un **diagnostic de PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia) de haut grade**, la réalisation d'une nouvelle série de biopsie dans les trois mois est recommandée si un schéma de 6 biopsies a été utilisé. Plusieurs biopsies doivent être réalisées sur et en périphérie du site où existaient des lésions de PIN de haut grade (9) (Niveau de preuve II). Si un schéma étendu de biopsies a été utilisé, la réalisation d'une nouvelle série de biopsies est optionnelle, le taux de détection étant < 5 % (7) (Niveau de preuve III-2).

Les cancers détectés par une première ou une deuxième série de biopsies présentent des caractéristiques globalement identiques. Les cancers diagnostiqués par des séries de biopsies itératives (≥ 3) sont de volume, de grade et de stade moins élevés (1) (Niveau de preuve III-2).

La résection transurétrale de la prostate à visée diagnostique est d'indication rare, depuis l'utilisation généralisée des techniques de biopsies multiples systématisées sous contrôle échographique (11) (Niveau de preuve III-2). En effet, les biopsies peuvent explorer les zones antérieures de

la prostate prélevées lors de la résection (13). La résection transurétrale n'est donc pas recommandée dans ce contexte.

IV. AUTRES EXAMENS

Les examens suivants sont jugés optionnels pour le bilan diagnostique d'un cancer de la prostate :

- **La débitmétrie urinaire et l'échographie sus-pubienne et post-mictionnelle** évaluent le retentissement éventuel d'une obstruction prostatique. Une obstruction sévère est un critère clinique pouvant intervenir dans le choix du traitement.
- **L'échographie trans-rectale (ETR) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM)** ne sont pas utiles pour le dépistage du cancer de prostate. L'ETR est utile au moment de la biopsie dans certains cas pour visualiser une zone suspecte, intra-prostatique ou au niveau d'une extension tumorale péri-prostatique pour diriger des biopsies supplémentaires (Niveau de preuve III) (3). L'IRM est en cours d'évaluation pour la détection de zone suspectes intra-prostatiques pour diriger des biopsies supplémentaires en cas de première série négative (Niveau de preuve III) (13). La spectro-IRM est également en évaluation.

IV. BILAN D'EXTENSION DU CANCER DE LA PROSTATE

Recommandations pour le bilan d'extension

- Echographie rénale si stade clinique > T3.
- Scintigraphie osseuse si PSA sérique > à 10 ng/ml, présence de grade 4 (score ≥ 7), douleurs osseuses [Niveau de preuve II].
- IRM prostatique endorectale, en cas de suspicion biologique et/ou biopsique d'extension extra prostatique [Niveau de preuve III].
- Recherche d'adénopathie par TDM ou IRM si stade \geq T2a, PSA > 10 ng/ml, score de Gleason ≥ 7 (grade 4 majoritaire) [Niveau de preuve III].
- Lymphadénectomie :
 - 1 Est optionnelle en cas de tumeur localisée à faible risque [Niveau de preuve II].
 - 2 Est recommandée avant prostatectomie ou radiothérapie pour les tumeurs à risque intermédiaire ou élevé [Niveau de preuve II].
 - Elle sera ilio-obturatrice en cas de tumeur à risque intermédiaire.
 - Elle sera, au mieux, étendue aux lymphonœuds hypogastriques et présacrés en cas de fort risque d'atteinte ganglionnaire [Niveau de preuve III].
 - 3 L'examen extemporané des ganglions n'est pas recommandé lors de la prostatectomie radicale si stade < T2a, PSA < 10 ng/ml, score de Gleason < 7, pas de grade de Gleason = 4 et/ou ganglions macroscopiquement normaux [Niveau de preuve III].
 - 4 Peut être proposée en cas de forte suspicion d'atteinte ganglionnaire pour stadification, avant décision thérapeutique.

I. EVALUATION DE L'ESPERANCE DE VIE DU PATIENT

Les recommandations thérapeutiques des cancers de prostate se déterminent selon l'espérance de vie du patient estimée à partir des données de l'INSEE (tables d'espérance de vie de la population générale – recensement 1999 avec données provisoires pour 2002) et de la prise en compte des facteurs de co-morbidité du patient (morbidité compétitive) pouvant moduler son espérance de vie (33).

La prévalence exacte des pathologies associées à un cancer de prostate n'est pas connue. Aux USA, plusieurs « scores » ont été proposés pour l'évaluation de la morbidité compétitive en cancérologie et en chirurgie (score de Charlson, Index de Kaplan-Feinstein, Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), Index of Coexistent Disease (ICD)). Parmi ceux-ci, l'ICD semble l'outil le plus conforme pour mesurer la morbidité compétitive chez les patients présentant un cancer de prostate localisé. L'ICD prend en compte 14 maladies pouvant être associées. L'espérance de vie à 70 ans est de 14,8 années en l'absence de morbidité compétitive et de 8,4 années en cas de morbidités associées de grade 2, pour une moyenne à 12 années (22).

Espérance de vie par tranches d'âge, données INSEE 1999

Tranches d'âge	Espérance de vie (années)	Sans morbidité compétitive
35-39	40	
40-44	36	
45-49	32	
50-54	27	
55-59	23	
60-64*	19	
65-69	16	
70-74	12	14,8
75-79	9	
80-84	7	

*Les données provisoires de l'INSEE pour 2002 montrent une espérance de vie de 20,8 ans pour les hommes de 60 ans.

II. EVALUATION DE LA TUMEUR : LOCALE, REGIONALE ET A DISTANCE

Le bilan d'extension est réalisé pour distinguer les cancers prostatiques localisés, accessibles à un traitement à visée curative, des tumeurs avec extension régionale et pour déterminer les facteurs pronostiques.

Le toucher rectal sous-estime souvent l'extension tumorale prostatique extra capsulaire.

Un bilan d'extension ganglionnaire et métastatique est recommandé si un traitement curatif doit être proposé. Ce bilan est optionnel pour le groupe de patients qui présentent un faible risque d'extension ganglionnaire ou métastatique (PSA < 10 ng/ml, stade < T2a, score de Gleason < 7 ou score = 7 avec grade 3 de Gleason prédominant) (23, 30).

Les meilleures indications prédictives de la stadification tumorale locale pré-thérapeutique réelle sont obtenues par l'étude de l'ensemble des informations fournies par la valeur du PSA, le résultat des biopsies prostatiques (score de Gleason, présence de grade ≥ 4 , nombre de biopsies positives, longueur de tissu biopsique envahi par la tumeur, atteinte capsulaire) et le stade clinique local (23, 37).

1. Bilan d'extension locale

- L'évaluation du volume tumoral ou de l'extension tumorale péri prostatique par échographie endorectale ou TDM est peu fiable (Niveau de preuve III).
- Si les outils de prédiction (tables, nomogrammes, réseaux neuronaux artificiels), par l'existence d'un PSA élevé et/ou de données biopsiques péjoratives donnent un risque important d'extension extra capsulaire et/ou d'envahissement séminal, l'IRM prostatique endorectale peut permettre de visualiser un franchissement capsulaire significatif (4, 36). L'indication d'un traitement à visée radicale peut ainsi être précisée.

Des biopsies de vésicules séminales et des tissus péri-prostatiques n'ont aucun caractère obligatoire mais peuvent apporter une confirmation anatomo-pathologique à une suspicion d'extension extraprostatique évoquée par le toucher rectal, le PSA, l'IRM et/ou l'échographie (Niveau de preuve III) (11).

2. Bilan d'extension ganglionnaire

Bien que le risque d'envahissement ganglionnaire soit corrélé au stade tumoral, au grade et à la valeur de PSA, aucun paramètre clinique ne permet de certifier l'absence d'atteinte ganglionnaire (1, 18, 19).

Les tumeurs à faible risque d'extension ganglionnaire (risque $< 5\%$) sont les tumeurs de stade $< T2a$, avec PSA total < 10 ng/ml et score de Gleason ≤ 7 (pas de grade 4 majoritaire) (Niveau de preuve III).

La suspicion d'atteinte ganglionnaire est forte en cas d'image TDM suspecte, de stade T3 clinique, de PSA > 20 ng/ml ou de score de Gleason ≥ 8 .

La recherche d'adénopathie par TDM ou IRM est limitée par la faible sensibilité de ces examens. Elle n'est recommandée qu'en cas de stade $\geq T2a$, valeur de PSA > 10 ng/ml et de score de Gleason ≥ 7 (grade 4 majoritaire) (18).

Seule une lymphadénectomie avec analyse anatomopathologique des lymphonoeuds prélevés permet une stadification précise (24) (Niveau de preuve II).

- 1 Elle est optionnelle pour les tumeurs à faible risque : stade $< T2a$, PSA < 10 ng/ml, score de Gleason ≤ 7 (pas de grade 4 majoritaire) et imagerie des aires ganglionnaires non suspectes, sauf si la palpation des aires ganglionnaires en début d'intervention détecte une induration ou une adénomégalie suspecte. La lymphadénectomie est alors recommandée.

- 2 Pour les tumeurs localisées à risque intermédiaire : stade T2a ou PSA de 10 à 20 ng/ml ou score de Gleason = 7 sans grade 4 prédominant, une lymphadénectomie de stadification se limitant aux lymphonoeuds ilio-obturateurs droits et gauches peut suffire.

- 3 Les tumeurs localisées à haut risque ou pour les tumeurs localement avancées (T3), qui ont le risque d'envahissement ganglionnaire le plus élevé sont justifiables d'une lymphadénectomie étendue, prélevant les lymphonoeuds ilio-obturateurs, hypogastriques et présacraux. Cette technique, plus longue et plus morbide, permet de doubler le nombre de lymphonoeuds prélevés et d'adénopathies détectées. Pour BADER P. et al, 36% des adénopathies ne se trouvent pas dans la zone de lymphadénectomie ilio-obturatrice classique et 19% des adénopathies sont exclusivement trouvées en dehors de la zone ilio-obturatrice (Niveau de preuve III) (2).

Pour autant, la lymphadénectomie étendue n'a aucune valeur thérapeutique avec 76% de rechute biologique et 53% de rechute clinique à 45 mois en cas d'adénopathies (2).

La faisabilité du curage étendu par laparoscopie est en évaluation.

La place de la biopsie ganglionnaire sous guidage TDM, de la lympho IRM ou du prélèvement chirurgical du ganglion sentinelle repéré par immunoscintigraphie reste à déterminer. Ces techniques à terme pourraient remplacer les lymphadénectomies chirurgicales étendues (12,34).

En cas de métastases, l'évaluation ganglionnaire chirurgicale n'a pas d'intérêt.

Au cours d'une prostatectomie totale, l'examen extemporané des ganglions n'est recommandé que si ses résultats modifient la conduite de l'intervention (31).

Il est optionnel si la tumeur est cliniquement localisée à un seul lobe prostatique (stade $\leq T2a$), si le PSA total < 10 ng/ml et en cas d'absence de grade 4 ou score de Gleason < 7) et/ou quand les ganglions sont macroscopiquement normaux (1, 19) (Niveau de preuve III).

Le risque de faux négatifs en extemporané se situe entre 5 et 10% et concerne le plus souvent les micro-métastases ou les petits ganglions non examinés (6).

3. Bilan d'extension métastatique

Une scintigraphie osseuse est recommandée dans le bilan initial en cas de douleurs osseuses, de lésion localement avancée ($\geq T3$), de PSA sérique > 10 ng/ml ou de score de Gleason ≥ 7 (Niveau de preuve II).

L'incidence des métastases osseuses est faible (0 à 2%) pour des valeurs de PSA inférieures à 10 ng/ml; la scintigraphie osseuse peut ne pas être réalisée dans cette situation pour des lésions localisées bien différenciées, en l'absence de douleurs osseuses.

Une valeur de PSA supérieure à 100 ng/ml est le facteur prédictif majeur d'une atteinte métastatique osseuse (3) (niveau de preuve III).

La présence de métastases osseuses est un indicateur de mauvais pronostic indépendant (35) qui contre-indique un traitement radical. Le nombre (> 6), la topographie (os longs et côtes) et le volume tumoral métastatique osseux sont des facteurs réduisant la durée de survie (32).

L'urologue doit préciser au médecin de médecine nucléaire les données cliniques du patient (signes cliniques de douleurs osseuses, stade TNM et grade de Gleason, valeur de PSA) et les traitements antérieurs.

Des radiographies osseuses standards, complétées de clichés TDM ou IRM sont proposés en cas de doute scintigraphique ou dans le bilan d'éventuelles complications liées à l'atteinte osseuse.

La recherche d'autres sites métastatiques viscéraux fait l'objet de bilans spécifiques en cas de doute clinique (adénopathies rétropéritonéales et médiastinales, poumon, foie, cerveau et peau).

III. FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES PRE-THERAPEUTIQUES

Certains critères cliniques ou anatomopathologiques pré-thérapeutiques permettent d'estimer le résultat des traitements proposés à visée curative (21). Ils sont corrélés au risque de progression biologique ou clinique et peuvent être pris en compte pour le choix du traitement proposé.

Ces critères sont le *stade clinique* initial, la *valeur du PSA* pré-thérapeutique et le *score de Gleason* biopsique (Niveau de preuve II) (26, 37).

Sont également retenus : l'estimation indirecte du *volume tumoral* par le nombre de biopsies positives (25), la *longueur* ou le *pourcentage* de tissu tumoral sur les biopsies (8, 10, 29), la *présence de grade 4 ou 5*, le *pourcentage de la tumeur de grade ≥ 4* (17). La valeur pronostique de l'*envahissement vasculaire ou péri-nerveux* est plus discutée (Niveau de preuve III) (5).

Avant traitement radical, il est possible en utilisant différents types d'outils de prédiction reposant, soit sur des formules statistiques (tables, nomogrammes, graphiques), soit sur des réseaux neuronaux artificiels, d'évaluer le risque d'extension extra capsulaire ou ganglionnaire, le risque de progression après traitement voire même en cas de chirurgie, le risque de marges d'exérèse positives (13, 16) (niveau de preuve III).

Ces outils intègrent des paramètres de prédiction clinique, biologique et/ou biopsique divers.

Certains comme les tables de PARTIN ou les nomogrammes de KATTAN sont validés par d'autres équipes en dehors du centre promoteur (7, 9).

- 1 On peut individualiser des patients à faible risque de progression biologique après prostatectomie radicale (T1c, PSA < 10 ng/ml, score de Gleason ≤ 6), à risque intermédiaire (T2a ou PSA de 10 à 20 ng/ml ou score de Gleason = 7 sans grade 4 prédominant) ou risque élevé (T2b ou PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason ≥ 7) (avec grade 4 majoritaire) (15, 28).
- 2 Avant irradiation externe, les facteurs pronostiques de récurrence sont le stade clinique, le score de Gleason et la valeur pré-thérapeutique du PSA. Ainsi, les facteurs de bon pronostic sont : un stade $\leq T2$, un PSA < 10 ng/ml et un score de Gleason ≤ 6 (27, 38).
- 3 Avant curiethérapie, la prédiction de récurrence biologique à 5 ans combine plusieurs facteurs cliniques dont le stade clinique, le score de Gleason, la valeur du PSA pré thérapeutique. Les critères de bon pronostic sont un stade < T2b, un score de Gleason < 7 et un PSA < 10 ng/ml (14, 20).

V. CANCER DE LA PROSTATE AU STADE LOCALISÉ (T1-T2, N0, M0)

Tumeur localisée et espérance de vie > 10 ans (Niveau de preuve III)

- Traitement de référence : prostatectomie totale (+/- curage ganglionnaire selon le niveau de risque d'atteinte ganglionnaire)
- Autres traitements : radiothérapie externe conformationnelle, curiethérapie interstitielle si PSA < 10 ng/ml, score de Gleason ≤ 7 (3+4), ≤ T2a, volume glandulaire < 50 ml

Tumeur localisée et espérance de vie < 10 ans (Niveau de preuve IV)

- Surveillance + hormonothérapie différée
- Hormonothérapie isolée
- Radiothérapie (si risque évolutif local)
- HIFU

La prise en charge des cancers de la prostate au stade localisé est fonction de critères pronostiques liés à la tumeur (examen clinique, concentration de PSA pré-thérapeutique, résultats des biopsies prostatiques, imagerie prostatique), de l'espérance de vie du patient prenant en compte ses co-morbidités, de l'information donnée au patient et de ses préférences.

Les recommandations thérapeutiques dans les stades localisés se déterminent selon l'espérance de vie du patient estimée à partir des données de l'INSEE (tables d'espérance de vie de la population générale 1999 avec données prévisionnelles pour 2002) et avec la prise en compte des facteurs de morbidités compétitives pouvant limiter l'espérance de vie du patient (1, 46).

Un seuil d'espérance de vie de 10 années est retenu pour proposer un traitement à visée curative pour une tumeur prostatique localisée.

Les recommandations suivantes s'adressent aux patients présentant une espérance de vie supérieure à 10 ans sans morbidité associée limitante.

En effet, une attitude de surveillance n'est pas licite chez les patients de moins de 65 ans sans morbidité associée. La mortalité par cancer est de 75 % en l'absence de traitement curatif chez les hommes dont le cancer a été diagnostiqué avant 65 ans (1, 21, 48). L'âge au diagnostic est le facteur principal

intervenant sur la mortalité des patients présentant un cancer localisé traité par abstention-surveillance.

Il n'y a pas de traitement standard des cancers localisés de la prostate mais diverses options qui devront être envisagées en tenant compte de l'âge au diagnostic, des facteurs de morbidité compétitive, des diverses contre-indications et des préférences du patient.

I. ABSTENTION - SURVEILLANCE

La surveillance peut être envisagée chez les hommes ayant une espérance de vie de moins de 10 ans, une absence de signes cliniques et une tumeur de la prostate de faible volume avec un score de Gleason modéré (21, 48).

Une attitude de surveillance (abstention thérapeutique immédiate - surveillance - traitement différé) peut être proposée si la tumeur est localisée (stade tumoral T1c, T2) et de bas grade (grade < 3) ou en cas de faible volume tumoral (estimé sur les critères pronostiques des biopsies et la valeur du PSA initial) (9, 24) (Niveau de preuve III-1).

II. LA PROSTATECTOMIE TOTALE

La prostatectomie totale est le traitement de référence chez l'homme de moins de 70 ans, avec une espérance de vie supérieure à 10 ans. Elle assure en plus le contrôle local de la maladie (21) (Niveau de preuve IV-2).

Il s'agit d'une prostatectomie totale associée à l'exérèse bilatérale des vésicules séminales. Elle peut être réalisée par voie chirurgicale ouverte rétro-pubienne ou périnéale ou encore par voie laparoscopique trans- ou extrapéritonéale. (8, 17, 23, 42, 43, 50) (Niveau de preuve IV-1).

Le curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral associé est optionnel si le taux de PSA pré-opératoire est inférieur à 10 ng/ml et si le score de Gleason biopsique prostatique positive est inférieur à 7 (32, 52) (Niveau de preuve IV-1). Il n'est pas nécessaire de demander un examen extemporané de ce curage lorsque l'indication de prostatectomie totale ne sera pas influencée par le statut ganglionnaire, mais le bénéfice de la prostatectomie radicale en cas d'invasivité ganglionnaire n'a pas été démontré (16). La réalisation d'un curage ganglionnaire plus étendu incluant les axes iliaques externes et primitifs permet de découvrir des métastases ganglionnaires qui n'auraient pas été découvertes lors d'un curage ilio-obturateur standard, mais la valeur pronostique et thérapeutique d'un tel curage reste à être définie (5, 19).

La préservation des bandelettes neuro-vasculaires est envi-

sagée en fonction de l'information donnée au patient, de son désir de conservation des érections, de sa fonction sexuelle avant la chirurgie et des critères d'agressivité tumorale (examen clinique, taux de PSA pré-opératoire, résultats des biopsies prostatiques positives).

En cas d'exérèse des bandelettes neuro-vasculaires, la greffe nerveuse ne semble pas améliorer la puissance sexuelle post-opératoire (25, 54).

Pour une tumeur découverte à la suite d'une résection trans-urétrale de prostate (stades T1a-T1b), l'indication de la prostatectomie radicale qui dans ce cas peut être techniquement plus difficile, est avant tout fonction de l'espérance de vie du patient. Si le risque de progression est de 5% à 5ans et de 50% à 10 ans en cas de stade T1a, ce risque est plus élevé pour la plupart des tumeurs T1b. Dans ce cas, la prostatectomie radicale reste le traitement de référence pour les patients ayant une espérance de vie de plus de 10 ans. Le score de Gleason des copeaux atteints par la tumeur, le taux de PSA après résection de la prostate et l'existence de biopsies positives réalisées sur la prostate périphérique restante (coque résiduelle) aident à définir la conduite thérapeutique (28, 29.).

La préservation du col vésical lors de la prostatectomie radicale, si elle peut autoriser un retour plus précoce de la continence après chirurgie, n'améliore pas les taux de continence à plus long terme. L'influence de cette préservation du col sur le taux de marges chirurgicales positives est variable mais il ne semble pas y avoir de corrélation avec une augmentation de ce taux de marges en cas de préservation (6, 44, 47).

L'indication d'un traitement adjuvant après prostatectomie totale est discutée ainsi que ses modalités (traitement précoce fondée sur les résultats anatomo-pathologiques de la pièce opératoire ou traitement tardif lors de la ré-ascension du taux de PSA post-opératoire). Sont reconnus comme facteurs de risque de progression biologique après prostatectomie radicale, un score de Gleason supérieur à 7 (et en particulier avec grade 4 prédominant), le franchissement capsulaire, l'envahissement des vésicules séminales, l'atteinte ganglionnaire et l'atteinte des marges d'exérèse (12, 27, 33, 34).

L'importance des marges chirurgicales positives dans la progression biologique après prostatectomie totale est variable selon le stade pathologique. Plus que l'existence d'une marge d'exérèse positive, c'est leur nombre et leur étendue qui sont corrélés à la progression biologique (12, 27, 33, 34).

- La radiothérapie adjuvante améliore le contrôle local et diminue les risques de réascension du taux de PSA mais son influence sur la survie spécifique n'a pas été démontrée. Elle est peu efficace en cas d'envahissement des vésicules séminales et d'envahissement ganglionnaire; elle doit être effectuée lorsque le taux de PSA post-opératoire reste indétectable (2, 36, 55).
- L'hormonothérapie adjuvante peut être proposée de façon

précoce en cas d'envahissement ganglionnaire (16,30).

- La chimiothérapie adjuvante (Taxane) n'est pas recommandée en dehors d'essais cliniques.

Il n'y a pas de bénéfice à effectuer une hormonothérapie néo-adjuvante avant prostatectomie totale (4, 20, 45) (Niveau de preuve II).

III. LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE

La radiothérapie est proposée en alternative à la chirurgie notamment pour les patients de plus de 70 ans, avec une morbidité compétitive importante, s'il existe une contre-indication à la chirurgie ou selon la préférence du patient.

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle réalisée à partir de coupes scannographiques doit être utilisée préférentiellement à la radiothérapie conventionnelle : elle permet de restreindre plus précisément l'irradiation au volume cible, de diminuer le risque de complication tardive à dose égale et d'augmenter la dose délivrée à la prostate sans augmenter la toxicité (11, 18, 26, 20, 58) (Niveau de preuve II).

Le rayonnement utilisé doit faire appel aux photons de très haute énergie (> 10 Mv) d'un accélérateur linéaire.

La dose standard minimale est de 70 Gy en 35 fractions pour les cancers à faible risque (T1c-T2a, Gleason<7, PSA<10 ng/ml)(niveau de preuve II) (37). Les cancers de risque intermédiaire et de haut risque bénéficient d'une augmentation de dose (> 74 Gy) (Niveau de preuve II) (38, 39, 50).

L'augmentation de dose au-delà de 74 Gy nécessite une réduction du volume traité et impose des contrôles quotidiens du positionnement par ultra-sons ou au moyen de grains implantés radio-opaques (10, 59).

Les cancers à haut risque (PSA > 20ng/ml, Gleason > 7) peuvent justifier d'une irradiation ganglionnaire pelvienne complémentaire et d'une hormonothérapie androgéno-suppressive associée (Niveau de preuve II).

Une irradiation pelvienne antérieure, une maladie inflammatoire rectale active constituent des contre-indications à la radiothérapie externe. L'existence de symptômes obstructifs urinaires sévères augmente le risque de rétention vésicale pendant la radiothérapie et de complications ultérieures.

L'escalade de dose avec modulation d'intensité doit s'inscrire dans le cadre d'essais cliniques contrôlés ; elle ne semble pas nécessaire dans le groupe de patients à faible risque (38, 60).

Un traitement combiné radiothérapie + hormonothérapie est parfois proposé dans les tumeurs localisées s'il existe des facteurs pronostiques péjoratifs avec des résultats supérieurs à la radiothérapie conventionnelle isolée (56). Les modalités de prescription de l'hormonothérapie et notamment sa durée après l'irradiation ne sont pas encore précisément déterminées (22).

IV. LA CURIETHÉRAPIE

La curiethérapie exclusive utilise des implants permanents d'Iode 125 et doit être proposée en option dans des situations cliniques très précises de cancer de la prostate à faible risque évolutif : cancer localisé à un lobe (stade \leq T2a), bien différencié sans grade 4 de gleason prédominant et avec une concentration en PSA $<$ 10 ng/ml (3, 40).

Un volume prostatique supérieur à 50-60cm³ et/ou l'existence d'une hypertrophie du lobe médian, un antécédent de résection constituent des contre-indications. L'existence de symptômes obstructifs est une contre-indication relative (Niveau de preuve III); l'utilisation de questionnaires pour évaluer la fonction urinaire est recommandée (IPSS). L'information du patient doit comporter les recommandations sur la radioprotection.

Une échographie endo-rectale doit être réalisée préalablement ou lors du temps opératoire ; elle permettra une volumétrie prostatique et une dosimétrie prévisionnelle. L'implantation se fait par voie périnéale sous contrôle échographique au cours d'une anesthésie générale ou péridurale; une technique d'implantation périphérique modifiée est recommandée afin de limiter le risque de surdosage urétral. La dose efficace recommandée est de 140 Gy pour une curiethérapie exclusive utilisant l'Iode 125 (3, 31).

Une dosimétrie doit être réalisée sur coupes scannographiques un mois après l'implantation et permet de contrôler la qualité de l'implantation. Les données recueillies doivent comporter l'isodose couvrant 100% (D100), D90 et D80; une isodose 90% supérieure ou égale à la dose prescrite caractérise un implant de bonne qualité (3).

Le traitement des cancers plus évolués par curiethérapie (implants permanents ou temporaires à haut débit de dose) associée à la radiothérapie externe peut être proposé dans le cadre d'un essai thérapeutique contrôlé (35).

V. L'HIFU

Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) consiste à obtenir une nécrose tissulaire en délivrant un faisceau d'ultrasons focalisé par voie transrectale, sous contrôle échographique. Ce traitement est le plus souvent effectué après réalisation d'une résection transurétrale de la prostate pour diminuer le risque de rétention urinaire post-thérapeutique (14, 15, 52).

Les indications de traitement par HIFU du cancer de prostate ont été précisées par le CCAFU (41) sous 3 formes :

- Le traitement en première intention d'un cancer de la prostate localisé est proposé à des patients âgés de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est au moins de 7 ans (ou à des patients plus jeunes lorsqu'existent des co-morbidités). La tumeur doit être de stade clinique \leq T2, avec une valeur de PSA $<$ 15 ng/ml et un score de Gleason \leq 7 (3+4). Le volume prostatique doit être inférieur à 50 ml et

le volume tumoral limité (moins de 4 quadrants prostatiques atteints sur les 6 classiques).

- Re-traitement pour cancer résiduel après traitement HIFU de première intention.
- Traitement de rattrapage par HIFU d'un échec de radiothérapie externe : pour des patients traités initialement par radiothérapie en intention curative pour une tumeur T1-T2, dont la récurrence est prouvée histologiquement par biopsie et l'absence de métastases ou d'extension ganglionnaire vérifiée par scanner thoraco-abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse.

Les résultats publiés à moyen terme (5 ans) montrent que l'efficacité de ce traitement est comparable aux autres options thérapeutiques. Cependant, du fait de l'histoire naturelle du cancer de la prostate et du recul limité des essais cliniques, il est encore impossible de parler d'équivalence avec les autres techniques (qui bénéficient d'un recul de quinze ans).

Le traitement par HIFU va être évalué dans le cadre juridique du « Développement Concerté » des nouvelles technologies (impliquant CNAMTS, ANAES et AFU).

VI. L'HORMONOTHÉRAPIE

Une hormonothérapie isolée n'est pas recommandée en traitement de première ligne des cancers localisés (stade $<$ T2, N0-x, M0), en dehors d'une progression clinique ou biologique chez un patient en abstention-surveillance-traitement différé. Elle est parfois proposée en cas de contre-indications à un traitement à visée curative ou de refus du patient de ces traitements ou encore en association avec une radiothérapie externe (49).

Il n'y a pas d'indication à traiter un cancer de la prostate au stade localisé par hormonothérapie isolée en l'absence de signes d'évolution.

VI. LE STADE T3

Le cancer de la prostate de stade T3 correspond, aujourd'hui, à différentes entités de pronostic et de prise en charge différentes : le T3 clinique (a, b), le T3 anatomo-pathologique (pT3). Les propositions thérapeutiques doivent intégrer la notion d'espérance de vie du patient, modulée par d'éventuels facteurs de co-morbidité. L'impact sur la qualité de vie est aussi un facteur déterminant. Le choix d'une stratégie thérapeutique doit aussi tenir compte du profil évolutif de la maladie. En effet, le stade T3 (tumeur localement avancée, s'étendant au delà des limites de la glande, sans atteinte ganglionnaire et métastatique) est hétérogène et regroupe un ensemble de tumeurs aux risques évolutifs différents où interviennent le score histo-pronostique et le PSA initial.

Les principales options thérapeutiques sont :

- Traitement combinant radiothérapie et hormonothérapie
- Surveillance avec traitement hormonal différé
- Prostatectomie totale isolée ou combinée à un traitement adjuvant (radiothérapie, hormonothérapie)
- Hormonothérapie

I. T3 CLINIQUE N0M0

T3 clinique N0M0

Traitement à visée curative envisagé

- Une lymphadénectomie préalable ilio-obturatrice est recommandée devant une tumeur à risque métastatique élevé (Niveau de preuve III-2).
- L'association hormono-radiothérapie est le traitement de référence (Niveau de preuve II).
- La prostatectomie totale peut être proposée devant une tumeur T3 « limitée » et de bas grade avec un PSA < 20 ng/ml (Niveau de preuve III-2).
- Le bénéfice d'une hormonothérapie prolongée est admis pour les patients à risque évolutif élevé (Niveau de preuve III-2).

Traitement à visée curative non envisagé

- Une hormonothérapie immédiate isolée est possible devant une tumeur à profil évolutif élevé, d'autant plus que le patient est symptomatique (Niveau de preuve III-2).
- L'abstention-surveillance peut être proposée devant un patient asymptomatique, d'autant plus que le risque évolutif est faible (Niveau de preuve IV-2).

1. Association hormono-radiothérapie

C'est actuellement le traitement de référence dans les tumeurs localement avancées (T3), pour les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans.

L'hormonothérapie néoadjuvante réduit le volume tumoral et pourrait diminuer les effets secondaires de l'irradiation (Niveau de preuve III-2). L'hormonothérapie potentialiserait l'effet de la radiothérapie et améliore les résultats en terme de contrôle local et de survie sans rechute clinique et biologique (Niveau de preuve II-2) (6, 12, 27). Une irradiation ganglionnaire pelvienne associée à une hormonothérapie néoadjuvante et concomitante améliore la survie sans rechute biologique par rapport à une irradiation limitée à la loge prostatique (Niveau de preuve II-2) (6, 12, 27).

Dans les études de phase III, avec radiothérapie conventionnelle et conformationnelle, le rôle favorable d'une hormonothérapie adjuvante est maintenu (Niveau de preuve II), avec une augmentation de la survie spécifique, de la survie sans métastase, de la survie sans progression, du contrôle local et de la survie globale (6, 27).

Les études avec escalade de dose font appel préférentiellement à une technique conformationnelle et utilisent des photons de très haute énergie (supérieure à 10 Mv). L'escalade de dose au delà de 75 Gy donne une meilleure survie sans rechute biologique en cas de radiothérapie exclusive pour les tumeurs à risque intermédiaire (28). On ne dispose pas encore des données confirmant ou infirmant cet effet dose en association avec l'hormonothérapie. Les modalités de prescription de l'hormonothérapie sont encore discutées. Pour nombre d'auteurs, l'hormonothérapie doit être commencée au minimum un mois avant l'irradiation, mais la durée de son maintien après irradiation est discutée (Niveau de preuve IV-2) (3). Une hormonothérapie adjuvante prolongée est bénéfique aux patients à risque évolutif élevé (stade > T2, PSA > 20ng/ml, score de Gleason > 7) (Niveau de preuve II)(16).

Cependant la toxicité spécifique de l'association hormono-radiothérapie est désormais de plus en plus évoquée, indépendamment de la durée de la déprivation hormonale, pour les patients traités avec des doses élevées (75Gy) (39). Cette toxicité principalement urinaire, serait liée à une synergie de l'hormonothérapie et de la radiothérapie sur la zone de transition. D'autres études récentes émettent l'hypothèse d'une toxicité digestive accrue (9).

2. Prostatectomie totale

La prostatectomie seule n'est pas un traitement adapté au

stade T3 (71% de récurrence biologique à 5 ans) (Niveau de preuve III-2) (40, 41).

Cependant, elle peut être proposée devant une tumeur T3 « limitée » et de bas grade, avec un PSA < 20 ng/ml, ou devant une atteinte microscopique, unique des ganglions lors de l'examen extemporané du curage ganglionnaire lorsque l'espérance de vie est supérieure à 10 ans (Niveau de preuve III-2) (15, 21, 33, 40, 41).

Un des arguments pour défendre cette attitude tient au fait qu'après prostatectomie pour « T3 limité », 10 à 15% de ces cancers jugés « localement avancés » correspondent en réalité à l'examen histologique définitif à une tumeur intra-capsulaire pT2.

Une valeur du PSA initial supérieure à 20 ng/ml est un facteur pronostic défavorable quant au contrôle local par la prostatectomie totale (niveau de preuve III-2) (40, 41).

Une hormonothérapie néo-adjuvante n'est pas recommandée (Niveau de preuve III-3). Les études comparatives n'ont pas montré de gain certain en terme de réduction de l'incidence de marges positives (lecture anatomopathologique des spécimens difficile), ni d'effet bénéfique sur la progression biologique (34, 35).

3. Abstention-surveillance

Cette option peut être proposée à des patients âgés dont l'espérance de vie est inférieure ou égale à 5 ou 10 ans, asymptomatiques, ou refusant les effets secondaires des traitements et devant une tumeur peu évolutive (absence de grade de Gleason 4-5 sur les biopsies) (Niveau de preuve IV-2) (2).

Une hormonothérapie est proposée lors de la progression. Une surveillance régulière s'impose.

4. Hormonothérapie immédiate isolée

Initialement réservée au cancer de prostate métastatique, son usage dans les formes localement avancées est désormais l'objet d'un consensus professionnel pour des tumeurs à profil évolutif élevé (« large » T3, PSA > 20 ng/ml) (Niveau de preuve IV-2) (20).

Quelques publications ont montré que dans ces tumeurs localement avancées, l'hormonothérapie immédiate serait associée à une meilleure survie qu'un traitement différé (Niveau de preuve IV-1) (3, 38).

Il n'existe pas d'argument formel pour considérer qu'un blocage androgénique complet offre une meilleure garantie qu'une monothérapie (Niveau de preuve III-2). En effet si les méta-analyses semblent accorder au traitement combiné un léger avantage en terme de survie à 5 ans (3,5%) (31), mais essentiellement pour un sous groupe de patients à bon pronostic (32), les études randomisées sur de larges populations n'ont retrouvé aucune différence entre monothérapie et traitement combiné (13).

Les traitements par anti-androgènes ne sont pas validés en monothérapie devant un cancer localement avancé (Niveau de preuve IV-2) (5). Ils amélioreraient le maintien de la sexualité par rapport aux agonistes, mais les résultats à long terme sur la fonction sexuelle sont encore inconnus et leur morbidité reste élevée (26% d'abandon) (36).

II. T3 anatomo-pathologique (pT3) et maladie « résiduelle » après chirurgie (marges chirurgicales +, VS+)

pT3 anatomopathologique et maladie « résiduelle »

Le pronostic est fonction du PSA post-opératoire, de l'importance de l'extension tumorale, du nombre et de l'étendue des marges positives, et du score de Gleason (Niveau de preuve III-3).

Un traitement adjuvant s'impose (Niveau de preuve IV-3).

- si le PSA post-opératoire n'est pas nul
- et/ou s'il s'agit d'une tumeur à risque évolutif élevé (pT3b et/ou N1 et/ou Gleason > 7).

Un traitement adjuvant est optionnel dans les autres situations.

Il n'y a pas de différence entre une irradiation immédiate ou différée si le PSA post-opératoire est nul.

La radiothérapie adjuvante donne de meilleurs résultats pour un PSA post-opératoire < 1ng/ml (Niveau de preuve III-3).

Une hormonothérapie adjuvante peut être justifiée dans l'hypothèse de métastases occultes (Niveau de preuve IV-3), mais son bénéfice est controversé en dehors de son association à la radiothérapie (Niveau de preuve II).

Le stade T3 anatomo-pathologique (pT3 sur pièce de prostatectomie), représente 15 à 35 % des tumeurs considérées initialement T1c ou T2 (8, 26).

Le pronostic est fonction de l'importance de l'extension tumorale extra-capsulaire. Le franchissement capsulaire focal est associé à 66% de rémission complète, contre 57% en cas d'extension étendue et 25% en cas d'atteinte des vésicules séminales (Niveau de preuve III-3) (26).

Le taux de marges chirurgicales positives après chirurgie varie de 12 à 20% (8).

Dans la grande majorité des séries, le score de Gleason est l'élément essentiel du pronostic.

Dans le temps, la progression est une règle quasi constante même pour les tumeurs diploïdes et bien différenciées (25%

des T3), toutes deviennent aneuploïdes et peu différenciées dans les 7 ans (26).

S'il est logique de considérer que le stade pT3 expose à une récurrence, il est cependant des auteurs pour considérer que nombre de patients évalués comme pT3 lors de la chirurgie ne présentent pas de récurrence biologique pendant de nombreuses années, ne réservant un traitement adjuvant qu'aux seuls patients ayant un score de Gleason > 7, avec un PSA initial > à 10 ng/ml (18).

La valeur péjorative des marges positives est contestée (14, 24, 37), cependant des séries rétrospectives ont montré que le taux de récurrence était significativement augmenté en cas d'extension extra-capsulaire associée à de marges positives postéro-latérales et basales (Niveau de preuve III-3) (4, 23).

Certains auteurs identifient trois catégories de risque de progression (43) :

- *Groupe à haut risque* : pT3b et/ou N1 et/ou Gleason > 7
- *Groupe à risque modéré* : pT3a, N0 avec marges + et Gleason < ou = 7.
- *Groupe à faible risque* : PT3a, N0 avec marges – et Gleason ≤ 7.

Il existe un consensus (Niveau de preuve IV-3) pour recommander un traitement adjuvant pour le groupe à haut risque.

1. Quel traitement adjuvant ?

a) Radiothérapie. Une radiothérapie adjuvante peut être proposée en cas d'envahissement capsulaire et de marges positives. Jusqu'à une période très récente, seules des études rétrospectives non randomisées avaient été publiées, montrant qu'une telle irradiation était réalisable sans toxicité importante à la condition de respecter des contraintes techniques précises et rigoureuses (dose < 60 Gy, ne débutant pas avant 3 mois après chirurgie) (1).

Un stade pT3b, N1 et/ou Gleason > 7 sont des éléments péjoratifs quant à l'efficacité de la radiothérapie adjuvante (17). Cependant un essai contrôlé récemment publié, montre un bénéfice en survie sans récurrence biologique en faveur d'une radiothérapie post-opératoire pour les tumeurs avec envahissement capsulaire et marges positives ou envahissement des vésicules séminales et/ou N+ (Niveau de preuve II) (7).

Au moment de la rechute biologique, il existe des arguments pour considérer que la radiothérapie adjuvante donne de meilleurs résultats lorsque le PSA post opératoire est < 1 ng/ml et que sa vitesse est faible (temps de doublement < à 6 mois) (Niveau de preuve III-3) (1, 17). La radiothérapie est moins efficace dans les situations de PSA élevé post-opératoire, qui sont susceptibles de correspondre à la présence de métastases occultes (10).

Devant un PSA effondré en post-opératoire, il n'y a pas de différence selon que la radiothérapie est faite d'emblée après chirurgie ou lors de l'augmentation du PSA (si le PSA est <

1 ng/ml) (22). S'il est démontré que la radiothérapie adjuvante peut agir sur le PSA, les arguments pour considérer que ceci a une influence sur la survie des patients sont contradictoires (19, 25).

b) Hormonothérapie. Un des arguments en faveur du traitement hormonal adjuvant est que dans cette situation d'élévation du PSA post-opératoire, nombre de patients présentent déjà des métastases occultes (Niveau de preuve IV-3). Les bénéfices de cette option thérapeutique sont cependant controversés (42). Certaines études randomisées montrent un bénéfice en terme de progression biologique et de survie d'une hormonothérapie adjuvante (21, 29). Une étude randomisée européenne, chez des patients pT3, avec ou sans hormonothérapie adjuvante, avec un recul de trois ans, montre un bénéfice sur la survie sans récurrence en faveur du traitement hormonal adjuvant. Mais la différence est significative pour les patients avec un score de Gleason faible et sans atteinte des vésicules séminales (29).

c) Hormonothérapie combinée à une radiothérapie. Une étude du RTOG (RTOG 85-31) montre l'intérêt de combiner hormonothérapie et radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule comme traitement adjuvant après chirurgie pour les patients pT3a à haut risque (Niveau de preuve II) (11).

III. LES STRATÉGIES POUR LE T3 CLINIQUE ET LE T3 ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Elles dépendent des circonstances qui ont amené à faire le diagnostic de franchissement capsulaire par la tumeur.

1. Lorsque le diagnostic est porté avant toute démarche thérapeutique.

a) Espérance de vie < 10 ans , Index Coexistent Disease : 2-3.

PATIENT ASYMPTOMATIQUE :

- abstention surveillance.
- hormonothérapie en option si grade de Gleason 4 ou 5, et/ou PSA > 20 ng/ml , et/ou retentissement rénal.

PATIENT SYMPTOMATIQUE et/ou T3 volumineux, et/ou PSA supérieur à 20 ng/ml, et/ou grade de Gleason 4 ou 5.

- hormonothérapie.

b) Espérance de vie ≥10 ans , Index Coexistent Disease : 0-1.

- hormonothérapie-radiothérapie.
- lymphadénectomie pelvienne isolée recommandée si score de Gleason > 7 (4 + 3 ou % de grade 4 > 50%), et/ou PSA > 10 ng/ml et/ou imagerie suspecte, s'il est envisagé en cas de stade pN1, soit une extension du champ d'irradiation aux ganglions pelviens, soit de ne pas réaliser de radiothérapie.

- prostatectomie totale optionnelle si volume tumoral faible, PSA < 10 ng/ml et score biopsique de Gleason < 7, pN0 au curage.

2. Lorsque le diagnostic est porté sur pièce de prostatectomie totale.

a) Si le PSA est effondré :

Tumeur à risque élevé (pT3b et/ou N1 et/ou Gleason > 7), un traitement adjuvant est recommandé.

- radiothérapie exclusive, ou associée à une hormonothérapie.
- hormonothérapie seule.

Tumeur à risque modéré (pT3a, N0, Gleason < ou = 7, marges +), ou à faible risque (pT3a, N0, Gleason ≤ 7, marges -).

- surveillance de la **cinétique du PSA** qui décidera de l'indication d'un traitement adjuvant (une radiothérapie adjuvante a d'autant plus de chance d'être efficace que le PSA est inférieur à 1 ng/ml).

b) Si le PSA n'est pas effondré.

- Tumeur à risque élevé (pT3b et/ou N1 et/ou Gleason > 7)

traitement adjuvant radio-hormonothérapie.

- Tumeur à risque modéré (pT3a, N0, Gleason < ou = 7, marges +) ou à faible risque (pT3a, N0, Gleason < ou = 7, marges -).

surveillance de la cinétique du PSA :

- si le PSA évolue lentement une radiothérapie adjuvante peut être proposée (une radiothérapie adjuvante a d'autant plus de chance d'être efficace que le PSA est inférieur à 1 ng/ml).
- si le PSA progresse rapidement une hormonothérapie doit être initiée.

VII. LE STADE N1

La découverte d'une atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique primordial car ce stade correspond à une maladie potentiellement généralisée (Niveau de preuve III-2).

La prévalence de l'atteinte ganglionnaire est corrélée directement au stade tumoral, au PSA pré-thérapeutique et au grade histologique (5, 24, 25, 29). 5 à 10% des patients porteurs d'un cancer prostatique T1-T2 ont une atteinte ganglionnaire non détectée avant la pratique du curage pelvien (1, 11, 18, 26). Au stade T3, près de la moitié des patients ont un envahissement ganglionnaire (39).

Devant une forte présomption de stade N1 (imagerie ou lors du bilan de stadification initial)

- Le choix d'un traitement hormonal d'emblée est justifié car il n'y a pas de preuve qu'un traitement radical associé à l'hormonothérapie apporte un bénéfice au patient (**Niveau de preuve IV-2**).
- Une confirmation histologique de la nature pN1 par lymphadénectomie menée isolément est indiquée si le patient est jeune et en bon état général, classé T1-T2, M0, dans l'hypothèse d'un traitement à visée curative secondaire (si pN0 ou micrométastase à l'examen anatomopathologique définitif).

Devant une atteinte ganglionnaire de découverte anatomopathologique

Lorsqu'une procédure de prostatectomie totale est engagée, le diagnostic de stade pN1 repose sur les constatations de l'examen extemporané ; la décision de poursuivre ou non l'intervention dépend de l'aspect macroscopique des aires ganglionnaires et du degré d'envahissement histologique du prélèvement (bien que les conditions de l'exemporané se prêtent mal à une évaluation précise de ce dernier) (**Niveau de preuve IV-2**).

- Il est recommandé d'arrêter la procédure devant la confirmation d'un pN1.
- La prostatectomie totale est optionnelle si l'atteinte ganglionnaire est limitée (< 2 ganglions).

Un traitement hormonal adjuvant précoce (contemporain si radiothérapie) **est recommandé** lorsqu'un traitement à visée curative est réalisé (**Niveau de preuve III-1**).

I. SIGNIFICATION PRONOSTIQUE EN FONCTION DU DEGRÉ D'ATTEINTE GANGLIONNAIRE

La survie sans récurrence à 5 et 10 ans après prostatectomie totale dépend directement du degré d'atteinte ganglionnaire (Niveau de preuve IV-1).

CHENG, dans une étude récente portant sur 3463 prostatectomies dont 322 N+, (traitement hormonal adjuvant pendant 40 jours, suivi moyen de 6,3 ans), a pu établir un risque relatif de décès (Hazard Ratio) en fonction du nombre de ganglions métastatiques (10). D'autres auteurs constatent également une corrélation entre le nombre de ganglions atteints et le risque de progression (2, 13, 28, 33, 39). A l'opposé, d'autres publications n'ont pas confirmé une telle corrélation (12, 32). Seul le délai de progression métastatique paraît, pour certains, significativement prolongé pour les micro-métastases ganglionnaires (< à 2 mm) (54). SEAY a montré que le volume métastatique ganglionnaire était corrélé à la survie sans progression tumorale (en analyse multivariée) : la survie à 5 ans passe de 100% pour un volume inférieur à 0,02 cc à 78% pour un volume supérieur à 0,02 cc (30).

Il paraît exister une tendance à la dédifférenciation des métastases ganglionnaires par rapport au stade histologique de la tumeur mère (9). Cette dédifférenciation aurait une incidence significative sur le pronostic en étude uni-variée. Le score histologique des biopsies ou le degré de ploïdie apparaissent comme des facteurs pronostiques corrélés au risque d'évolution métastatique (Niveau de preuve III-3) (3, 7, 9, 38).

II. IMPACT DES TRAITEMENTS À VISÉE CURATIVE AU STADE N1

Il y a peu d'espoir de curabilité dès lors qu'il existe une atteinte ganglionnaire (Niveau de preuve IV-2) (36). La survie chez les patients présentant des métastases ganglionnaires est variable selon les études, avec une survie globale, se rapprochant de celle observée chez les patients T3 (34). Pour MARECHAL, même dans les cas sélectionnés de tumeur intra-prostatique avec atteinte ganglionnaire microscopique (négative à l'examen extemporané et positive à l'examen histologique définitif), la survie sans récurrence à 10 ans après prostatectomie ne dépasse pas un cas sur trois (19). Dans l'étude d'OEFELIN, aucune des modalités thérapeutiques curatives prises isolément au stade N1 (prostatectomie totale ou radiothérapie externe) ne permet d'obtenir des résultats

encourageants ; la survie spécifique à 10 ans des patients pTx N1 est de 55% contre 78% pour les pT3 N0 et 96% pour les pT2 N0 (23).

Quelques études rétrospectives non comparatives apportent cependant des résultats en contradiction avec cette vision pessimiste (Niveau de preuve III-3). Pour certains, ainsi, la chirurgie au stade de micro-métastase unique peut apporter un bénéfice en terme de contrôle local ainsi qu'en terme de survie relative, donnant au curage un caractère curatif (10, 13, 35) (Niveau de preuve IV-1). BURKHARD a même rapporté une survie prolongée chez les patients ayant eu une prostatectomie totale associée à un curage extensif en cas d'atteinte ganglionnaire extensive (2 et plus de 2 ganglions métastatiques) même en l'absence de traitement hormonal adjuvant (8).

Cependant, de nombreuses publications démontrent qu'un traitement hormonal adjuvant à la chirurgie apporte un gain en survie, comparé aux patients traités au moment de la reprise évolutive biologique (10, 16, 22) (Niveau de preuve III-1). De ce point de vue, l'étude ECOG 7887 est une référence incontournable (22). Dans cette étude prospective portant sur 98 patients prostatectomisés avec métastase ganglionnaire lors du curage, la survie globale à 7 ans est significativement meilleure chez ceux qui ont bénéficié d'un traitement hormonal immédiat par rapport à ceux traités tardivement lors de la progression.

De façon similaire, au stade N1, la radiothérapie externe en association à une hormonothérapie concomitante et adjuvante donne une meilleure survie sans progression (niveau de preuve I) (4, 6, 14, 15, 27), voire même une meilleure survie globale que la radiothérapie seule (Niveau de preuve II) (6, 14). L'étude 85-31 du RTOG portant sur 977 patients (T1-2, N+, T3 Nx), comparant radiothérapie seule à radiothérapie et hormonothérapie adjuvante a montré un gain significatif en faveur du traitement combiné en termes de progression locale, de progression métastatique et de survie sans récurrence. L'amélioration de la survie globale n'était significative que pour les cancers de haut grade (Gleason 8 à 10) (17). Dans l'étude prospective de GRANFORS, incluant 91 patients T1-4, pN0-3, comparant radiothérapie seule versus radiothérapie associée à une castration, la survie globale était significativement améliorée dans le groupe traitement combiné, essentiellement pour le sous-groupe « ganglions envahis » (14).

Il n'existe pas actuellement d'argument convaincant pour affirmer qu'un traitement radical associé à une hormonothérapie adjuvante apporte un bénéfice supplémentaire à une hormonothérapie seule pour ces patients N1, M0 (Niveau de preuve III-3) (37). Aucune étude de phase III prospective et comparative suffisamment puissante n'a été publiée.

L'option d'une hormonothérapie isolée dans la prise en charge thérapeutique d'un patient N1 M0 fait l'objet d'un consensus professionnel fort (Niveau de preuve IV-2). L'étude du Medical Research Council évaluant l'intérêt d'un trai-

tement immédiat par rapport à un traitement différé avait montré un gain significatif en termes de survie spécifique et de survie globale en faveur d'un traitement immédiat (20). Cette étude a fait l'objet de nombreuses critiques : défaut de recrutement, arrêt prématuré, manque d'uniformisation de la stadification . Une récente actualisation des résultats sur le long terme montre que bien que le traitement immédiat continue à améliorer la survie spécifique, aucune différence n'est constatée sur la survie globale (Niveau de preuve III-3) (21).

III. STRATÉGIES DEVANT UN STADE N1

1. Stade N1 à l'imagerie

Il n'y a pas de standard pour la prise en charge thérapeutique devant une suspicion d'atteinte ganglionnaire après bilan d'extension.

- **Si, chez un patient jeune, T1, T2, M0 (espérance de vie > 10 ans) en bon état général (Index CD), une intention curative demeure, l'exploration des ganglions pelviens est recommandée.**

Prostatectomie totale envisageable, lymphadénectomie (voie ouverte ou laparoscopique) isolément dans un premier temps ou synchrone (avec examen extemporané) s'il est prévu de ne pas réaliser de prostatectomie totale en cas de confirmation de l'envahissement ganglionnaire ou de procéder à la prostatectomie totale à la seule condition que l'envahissement ganglionnaire soit minime (< ou = à 2 ganglions).

Radiothérapie envisageable, lymphadénectomie par voie laparoscopique (ou ouverte) isolément dans un premier temps , s'il est envisagé en cas de stade pN1, soit une extension du champ d'irradiation aux ganglions pelviens, soit de ne pas réaliser de radiothérapie.

- **Radiothérapie prostatique et ganglionnaire pelvienne associée à une hormonothérapie.** (sans lymphadénectomie préalable).
- **Hormonothérapie exclusive et immédiate.**
- **Surveillance-traitement différé.** Chez un patient asymptomatique (choix du patient).

2. Stade pN1

Il n'y a pas de standard pour la prise en charge thérapeutique devant une tumeur T1-2 avec curage ganglionnaire positif.

- **Prostatectomie totale, si l'envahissement ganglionnaire est minime (< ou = à 2 ganglions).**
- **Radiothérapie externe** de la loge et du pelvis si envahissement ganglionnaire (confirmé après la lymphadénectomie menée isolément).
- **Une hormonothérapie adjuvante est recommandée** dans les deux options précédentes.
- **Surveillance-traitement hormonal différé.** Si c'est le choix du patient.

VIII. LE STADE MÉTASTATIQUE

Recommandations au stade métastatique

L'instauration du traitement hormonal doit être faite rapidement après le diagnostic chez les patients métastatiques symptomatiques (ou non) et les patients avec un envahissement ganglionnaire prouvé (N1) et une tumeur de haut grade, afin d'augmenter la durée de vie sans symptômes (**Niveau de preuve I**).

L'impact positif de l'hormonothérapie sur l'augmentation de la survie spécifique du cancer de la prostate est probable mais reste discuté (**Niveau de preuve II**). Dans certaines formes de bon pronostic (élévation du PSA après traitement radical du à une évolution métastatique, patients N1 avec une tumeur bien différenciée), les effets secondaires de l'hormonothérapie prolongée sur la qualité de vie du patient doivent être pris en compte avant l'instauration du patient (**Niveau de preuve II**). La surveillance avec hormonothérapie différée est alors une option thérapeutique envisageable (**Niveau de preuve IV-2**).

L'utilisation d'anti-androgènes non stéroïdiens en monothérapie est une option formellement déconseillée en cas de maladie métastatique avancée (**Niveau de preuve II**). Dans les autres cas, la monothérapie est une option dont les bénéfices sur la morbidité de l'hormonothérapie sont discutés (**Niveau de preuve II**). La qualité de vie dans les périodes sans traitement semble améliorée pour certains patients (**Niveau de preuve III-2**).

Le **blocage androgénique complet** (BAC) est recommandé pendant le premier mois d'instauration du traitement par analogues de la LH-RH pour limiter le risque de "flare-up" à la phase initiale de traitement des patients métastatiques symptomatiques (**Niveau de preuve IV-1**). Le BAC prolongé au-delà de 1 mois avec un anti-androgène non stéroïdien par rapport à une monothérapie par analogue ou castration chirurgicale apporte un effet significatif mais modeste (2 à 3%) sur la survie spécifique à 5 ans. Ce bénéfice doit être mis en balance avec la morbidité plus lourde du BAC (**Niveau de preuve I**). Les bénéfices d'un BAC prolongé au-delà de 1 mois avec un anti-androgène stéroïdien n'ont pas été démontrés (**Niveau de preuve I**).

Le **traitement hormonal intermittent** ne peut être recommandé en pratique courante (**Niveau de preuve IV-2**). La qualité de vie dans les périodes sans traitement semble améliorée (**Niveau de preuve III-2**).

Du fait de leur évolution clinique rapide, le traitement hormonal dans l'année qui suit le diagnostic est recommandé chez les patients métastatiques symptomatiques (Niveau de preuve I) [1, 25, 31].

Chez les patients avec un envahissement ganglionnaire prouvé (N1) et une tumeur de haut grade et chez ceux avec métastases asymptomatiques détectées radiologiquement (essentiellement osseuses), le traitement hormonal dans l'année qui suit le diagnostic doit rester le standard afin d'augmenter la survie sans progression (Niveau de preuve I) [6, 8, 33] [1, 21]. L'impact positif de l'hormonothérapie sur l'augmentation de la survie spécifique du cancer de la prostate est probable mais reste discuté (Niveau de preuve II) [1, 3, 21, 34]. Dans certaines formes de bon pronostic (élévation du PSA après traitement radical du à une évolution métastatique, patients N1 avec une tumeur bien différenciée), l'impact des effets de l'hormonothérapie prolongée sur la qualité de vie du patient doit être pris en compte avant l'instauration du patient (Niveau de preuve II) [10, 11, 18, 28]. La surveillance avec hormonothérapie différée est alors une option thérapeutique envisageable (Niveau de preuve IV-2) [34]. Dans ce cadre, aucun seuil de PSA pour débiter l'hormonothérapie n'est actuellement clairement défini dans la littérature.

La **castration de première ligne** peut être obtenue par orchidectomie ou pulpectomie bilatérale, injection mensuelle ou trimestrielle d'analogues de la LR-RH (leuproréline, buséreléline, triptoréline, goséreléline). L'orchidectomie reste le traitement le plus économique malgré le coût de l'intervention [30]. Ce traitement peut être éventuellement associée à un traitement per os par anti-androgènes non stéroïdien (flutamide 750 mg/jour en 3 prises, nilutamide (prise unique 150 mg/jour), bicalutamide (prise unique 50 mg/jour)) ou stéroïdien (acétate de cyprotérone 200 à 250 mg/jour en 2 prises). On parle alors de blocage androgénique complet.

L'**utilisation d'anti-androgènes non stéroïdiens en monothérapie** est une option [29]. Cette indication est formellement déconseillée en cas de maladie métastatique avancée (Niveau de preuve II). Dans les autres cas, la monothérapie semble possible, notamment chez des hommes jeunes présentant un volume tumoral métastatique limité (PSA < 100 ng/ml) [4, 32] ou en situation de récurrence biologique après traitement à visée curative, afin de diminuer la morbidité (notamment sexuelle et osseuse) du traitement hormonal [4, 17]. A ce jour, cependant, les bénéfices réels de cette modalité thérapeutique sur la morbidité sont discutés (Niveau de preuve II) [15, 29].

L'**utilisation d'un anti-androgène stéroïdien** comme l'acétate de cyprotérone en monothérapie est possible dans les dif-

férents tableaux de la maladie métastatique, en augmentant les doses à 300 mg/j.

L'oestrogénothérapie reste une option en traitement de deuxième ligne.

La place du traitement par distilbène (1mg) en monothérapie pourrait être reconsidérée chez les hommes justifiant d'un traitement hormono-suppresseur pour une durée estimée longue. Il aurait un effet protecteur de la résorption osseuse par son action oestrogénique [27].

Le **blocage androgénique complet (BAC)** est recommandé pendant le premier mois d'instauration du traitement par analogues de la LH RH pour limiter le risque de "flare-up" (début 5 jours avant la première injection, à prolonger pendant au moins un mois) et à la phase initiale de traitement des patients métastatiques symptomatiques (Niveau de preuve IV-1). Le BAC prolongé au-delà de 1 mois avec un anti-androgène non stéroïdien par rapport à une monothérapie par analogue ou castration chirurgicale apporte un effet significatif mais modeste (2 à 3%) sur la survie spécifique liée au cancer de la prostate à 5 ans. Ce bénéfice doit être mis en balance avec la morbidité plus lourde du BAC (Niveau de preuve I) [9, 12, 13] [2, 19].

Les bénéfices d'un BAC prolongé au-delà de 1 mois avec un anti-androgène stéroïdien n'ont pas été démontrés (Niveau de preuve I) [2].

Le traitement hormonal intermittent ne peut être recommandé en pratique courante (niveau de preuve IV-2). L'inclusion dans le cadre d'un protocole est souhaitable.

Aucune augmentation de la durée de vie ou de la période d'hormonosensibilité n'est démontrée à ce jour [16, 20, 24, 26]. La qualité de vie dans les périodes sans traitement semble améliorée avec, pour certains patients, la récupération des possibilités érectiles antérieures (Niveau de preuve III-2) [16, 20, 24, 26]. Les données sur l'amélioration de la qualité de vie dans les phases sans hormonothérapie sont cependant controversées [5, 7, 14].

L'hormonothérapie intermittente ne doit pas être proposée à des patients métastatiques symptomatiques du fait de la rapidité d'évolution prévisible de la maladie et du risque d'aggravation lors des phases sans traitement (Niveau de preuve IV-2).

Ce mode de traitement peut être proposé à des patients volontaires, bons répondeurs à la castration avec normalisation rapide du PSA (< 6 mois), au stade métastatique ou lors d'une récurrence tumorale biologique après traitement initial à visée curatrice si une hormonothérapie est envisagée.

La durée de prescription de l'hormonothérapie initiale par blocage androgénique complet est d'au moins 6 mois dans les différentes études publiées [5, 7, 14, 16, 20, 24, 26]. Elle doit rester inférieure à 9 mois-1 an pour ne pas pérenniser les effets cliniques de la castration biologique malgré l'interruption de la prise médicamenteuse [22].

La surveillance est clinique et biologique par dosage du PSA. Le seuil du PSA conduisant à une réintroduction du traitement n'est pas validé.

L'adjonction du finastéride à des protocoles de BAC ou de monothérapie par flutamide est en cours d'évaluation et ne peut être recommandé en pratique courante [23].

IX. LE CANCER DE LA PROSTATE EN ÉCHAPPEMENT HORMONAL

La compréhension des rôles et mécanismes des voies biologiques impliquées dans la progression du cancer de prostate devrait permettre de nouvelles approches thérapeutiques rationnelles. Deux traitements ont maintenant prouvé leur efficacité dans de larges études de phase III. Le zolédronate à la dose de 4 mg réduit les événements osseux chez les patients présentant des métastases osseuses (Niveau de preuve I). Le docetaxel combiné ou non avec le phosphate d'estrามustine a montré par rapport à l'association mitoxantrone/prednisone une amélioration de la médiane de survie globale de 2 mois, il doit être considéré comme le nouveau standard de chimiothérapie des cancers hormono-résistants (Niveau de preuve I).

Les connaissances récentes sur la biologie de l'hormono-résistance devraient ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans cette phase de maladie où les traitements étaient limités et se réduisaient jusqu'à récemment à des traitements symptomatiques, une radiothérapie conventionnelle ou métabolique (strontium, samarium).

L'hormono-résistance apparaît comme un phénomène multi-étapes et multiforme où différents facteurs peuvent être impliqués dans la progression tumorale. Le récepteur aux androgènes y joue un rôle-clé par le biais d'amplifications géniques, de mutations du récepteur, de surexpression de la 5 alpha-réductase ou de co-activateurs du récepteur, de « cross-talks » avec des récepteurs membranaires de facteurs de croissance (32). Plusieurs autres cibles moléculaires critiques pourraient servir à de nouvelles approches thérapeutiques : récepteurs à tyrosine kinase de facteurs de croissance (EGFR, HER2, IGF1), oncogènes et anti-oncogènes (bcl-2, p53), gènes de résistance à l'apoptose (proto-cadhérine-PC, clunienne). Il est probable que dans un avenir assez proche, il sera possible de viser de façon concomitante plusieurs de ces cibles ou une voie finale commune des signaux de prolifération.

Mais d'ores et déjà, l'utilisation du docetaxel (Taxotere*) va modifier très prochainement les pratiques en ce qui concerne l'utilisation de la chimiothérapie, car le docetaxel seul ou associé au phosphate d'estrามustine vient de montrer dans deux études de phase III un bénéfice en survie.

I. LA CHIMIOTHÉRAPIE

La chimiothérapie avait jusqu'à présent une place très limitée dans la prise en charge des cancers de la prostate au stade d'échappement hormonal, aucune drogue cytotoxique en monothérapie ou en combinaison n'avait pu montrer d'amélioration en terme de survie dans le cadre d'un essai contrôlé.

YAGODA dans une analyse rétrospective, publiée en 1993, des essais de la littérature ayant regroupé 3184 patients avait relevé un taux global de réponse objective de 6,5% avec seulement quelques drogues capables d'obtenir plus de 10% de réponses objectives (42). Depuis ces dernières années, la baisse de plus de 50% du PSA est devenue le critère de jugement consensuel pour définir une réponse objective biologique et les études de phase III se sont intéressées essentiellement à la qualité de vie. C'est à la suite de la démonstration d'une amélioration de la qualité par l'association de mitoxantrone et d'une corticothérapie à faibles doses (par rapport à la même corticothérapie) dans deux essais randomisés que ce schéma était devenue le standard des formes symptomatiques avec une AMM délivrée en 2000 (39, 22).

Depuis, les nouvelles approches thérapeutiques ont concerné surtout les poisons du fuseau, que ce soit les vinca-alcaloïdes dont le chef de file le plus moderne est la vinorelbine ou les taxanes (paclitaxel, docetaxel). Ils ont la propriété de présenter in vitro une action synergique avec le phosphate d'estrามustine au niveau du fuseau mitotique.

- La vinorelbine (Navelbine*) en monothérapie a permis dans deux essais de phase II (16,28) d'entraîner une réponse biologique dans 39 % et 32 % des cas. Un taux de réponse biologique de 71 % (sur seulement 21 patients évaluable) vient d'être publié très récemment avec une association de vinorelbine et de phosphate d'estrามustine (37). Une étude internationale de phase III évaluant l'intérêt de la vinorelbine chez 414 patients chimio-naïfs a montré que la vinorelbine prolongeait de façon modeste (3,8 mois versus 2,9 mois) la survie sans progression qui constituait le critère de jugement principal de l'étude, sans modifier la survie globale (1).
- Avec une association de paclitaxel et d'estrามustine, HUDES (21) a rapporté chez 34 patients un taux de réponse biologique de 53 %. La triple association de paclitaxel, d'estrามustine et de carboplatine chez 56 patients a permis d'obtenir un taux de réponse biologique de 67 % au prix d'une toxicité importante (23).

II. ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS MEMBRANAIRES DE FACTEURS DE CROISSANCE DE LA FAMILLE DE L'EGF

Les récepteurs de croissance membranaire peuvent être bloqués soit au niveau de leur partie extra-membranaire par des anticorps monoclonaux, soit par des petites molécules chimiques entrant en compétition avec le site de fixation de l'ATP nécessaire à l'activité tyrosine-kinase du récepteur. Deux traitements ciblés sur ces récepteurs font l'objet d'études dans les cancers de prostate en échappement hormonal :

- Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le produit du gène HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*). HER2 est surexprimé dans 15 à 25 % des cancers du sein mais aussi de nombreux autres cancers. Dans les cancers de prostate le taux de surexpression rapporté dans la littérature varie de façon importante. Les modifications en fonction de la progression de la tumeur (du stade localisé au stade métastatique, et de l'hormonosensibilité à l'hormonorésistance) restent encore à établir. CRAFT et coll (11) ont suggéré une action en phase d'hormono-résistance, alors que des modèles animaux ont montré une certaine efficacité en phase d'hormonodépendance (2). Une étude réalisée au Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York récemment publiée (26) a pu seulement montrer l'absence d'intérêt du trastuzumab pour les tumeurs n'exprimant pas HER2 et a fait conclure à ses auteurs qu'il ne peut y avoir de développement sans une identification fiable et reproductible des tumeurs HER2+ permettant de sélectionner les patients pouvant bénéficier potentiellement de ce traitement.
- Le gefitinib (Iressa®): le récepteur de l'EGF constitue un des principaux axes de recherche dans les cancers de prostate. Parmi les inhibiteurs de la famille des récepteurs à l'EGF, le gefitinib de la famille des quinazolines a déjà montré son efficacité dans des essais de phase II randomisés dans les tumeurs bronchiques. Dans des modèles de xénogreffes de tumeurs humaines de prostate, la combinaison de paclitaxel et d'Iressa s'est montrée efficace.

III. LES RÉTINOÏDES

Des données expérimentales ont montré que les rétinoïdes ont une influence sur les cellules tumorales prostatiques in vitro et in vivo (36, 12). Ils peuvent induire directement une différenciation ou une apoptose des cellules épithéliales prostatiques androgéno et non androgéno dépendantes (19). Leur activité peut bloquer la prolifération en réponse à des facteurs de croissance ou à la testostérone en réduisant l'activité de la 5-alpha réductase (21). Ils peuvent aussi diminuer le pouvoir invasif des cellules tumorales prostatiques et l'angiogenèse (41). Les résultats cliniques ont été très décevants jusqu'à présent. L'acide tout-trans-rétinoïque est incapable seule de donner des réponses thérapeutiques objectives dans

- Le docetaxel en monothérapie à la dose de 75 mg/m² a donné des taux de réponse biologique de 38 % et 46 % dans deux essais (18, 31). Avec un schéma hebdomadaire (36 mg/m²/semaine 6 semaines/8) les taux de réponse étaient similaires respectivement de 41 % et 46 % dans les essais de BERRY (7) et de BEER (6). Les taux de réponse rapportés des associations docetaxel, estramustine et dexaméthasone ont été globalement supérieurs: 45 %, 74% et 76 % dans les essais de SINIBALDI (35), PETRY-LAK (29), COPUR (10). Cette supériorité en terme de réponse biologique de l'association avec le phosphate d'estrामustine vient d'être confirmée dans une étude de phase II randomisée (14).

Trois études contrôlées ont montré la supériorité du docetaxel seul ou combiné au phosphate d'estrामustine sur le schéma de référence mitoxantrone-corticoïdes :

- *L'étude multicentrique française de phase II randomisée CP-2000-01* (27). Sur les 127 patients analysables, les deux combinaisons de docetaxel/estrामustine ont montré une plus grande efficacité en terme de réponse biologique (67 % et 62 % versus 17 % ; p = 0,00001), de durée médiane de progression du PSA (9,1 et 9,5 mois versus 1,7 mois, p = 0,00001), d'amélioration du bénéfice clinique (70 % et 50 % versus 32 %; p = 0,009).
- *L'étude internationale TAX-327*. Elle a inclus 1006 patients (30) et a servi à l'enregistrement récent du docetaxel par la FDA aux Etats-Unis. La survie globale qui constituait le critère de jugement principal était significativement augmentée dans le bras docetaxel 75 mg/m² tous les 21 jours (18,9 mois versus 16,4 mois, p = 0,009) alors qu'elle ne l'était pas pour le schéma hebdomadaire. (30 mg/m² 5 semaines sur 6). Cette amélioration de la survie en intention de traitement a été retrouvée quel que soit le groupe d'âge, l'existence ou pas de douleurs, l'indice de performance. Le docetaxel améliorait de plus le contrôle des douleurs (35% versus 22%, p = 0,01), la réponse biologique (45% versus 32%, p < 0,0005) et la qualité de vie.
- *L'étude SWOG Intergroup 99-16* (38). Elle avait également comme critère de jugement principal l'amélioration de la survie. Sept cent soixante-dix patients ont été inclus. La survie globale s'est montrée significativement meilleure dans le bras docetaxel-estrामustine (18 mois versus 16 mois, HR : 0,80, p = 0,01), de même que la survie sans progression (6 mois versus 3 mois, p < 0,0001) et le taux de réponse biologique (50% versus 27%, p < 0,0001).

Avec la démonstration pour la première fois, dans deux études de phase III, d'un bénéfice en survie, le docetaxel seul ou combiné au phosphate d'estrामustine a fait la preuve d'une chimiosensibilité potentielle du cancer de prostate. Le docetaxel à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines, qui entraîne une amélioration de la survie comparable avec moins de complications thrombo-emboliques que la combinaison avec le phosphate d'estrामustine, est devenu le nouveau standard de traitement des formes hormono-résistantes.

les formes hormono-résistantes (24). L'acide 13-cis rétinolique ayant montré en préclinique une activité antiproliférative sur des cellules de cancer de prostate, FERRARI et coll (16) ont testé son intérêt potentiel lors du traitement initial de cancers avancés hormonodépendants dans un essai de phase II randomisé comparant un blocage complet avec ou sans acide 13-cis rétinolique sans que soit retrouvé de modification de la courbe de décroissance du PSA.

IV. LES BISPHOSPHONATES

Une étude de phase III du MRC (13) n'a pu conclure sur l'intérêt potentiel d'un traitement par clodronate oral pour retarder la progression symptomatique des métastases osseuses. Trois cents onze patients présentant un cancer de la prostate avec métastases osseuses ont été inclus: 155 traités par clodronate (1600 mg/j), 156 recevant un placebo. Avec un suivi médian de 43,5 mois et une durée médiane de traitement de 23,6 mois dans le bras clodronate et de 19,3 mois dans le bras placebo, la réduction estimée de progression symptomatique qui représentait le critère de jugement principal a été de 8,5 %. Le but de l'étude était de détecter une différence de 11 % à 2 ans.

Le zolédronate (Zometa®), bisphosphonate de troisième génération, vient d'obtenir son AMM dans les cancers de la prostate avec métastases osseuses, au vu des résultats d'une étude randomisée (34), en double aveugle (zolédronate 4 mg toutes les 3 semaines : 214 patients) contre placebo (208 patients) montrant une réduction significative du nombre de patients présentant au moins un événement osseux (33 % versus 43 %, $p = 0,02$), un retard à l'apparition du premier événement osseux ($p = 0,011$), une diminution du score de douleur à 9 mois ($p = 0,03$). En revanche, la survie n'est pas modifiée.

V. INHIBITEURS DES MÉTALLOPRO-TÉINASES

Le prinomastat (AG 3340), un inhibiteur de métalloprotéinase avait montré en pré-clinique une efficacité dans un modèle de cancer de prostate PC-3. AHMANN a rapporté les résultats négatifs d'une étude de phase III, dans le cancer de la prostate hormono-réfractaire jamais traité par chimiothérapie (3). Cette étude comportait trois bras associés à une chimiothérapie combinant mitoxantrone et prednisone: prinomastat 5 mg deux fois par jour (148 patients), prinomastat 10 mg deux fois par jour (147 patients) ou placebo (158 patients). Il n'a été retrouvé aucune différence entre les trois bras que ce soit en terme de baisse du PSA, de temps jusqu'à progression du PSA, de survie sans progression symptomatique ou de survie globale.

VI. ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR A DE L'ENDOTHÉLINE I (ET-A)

L'endothéline I a des effets sur les vaisseaux (constriction), sur la prolifération (stimulation in vitro de la prolifération des cellules tumorales prostatiques), sur la synthèse de la matrice ainsi qu'un effet anti-apoptotique.

CARDUCCI et coll (9) ont rapporté que l'Atrasentan, un antagoniste sélectif de l'ET-A, disponible par voie orale, pouvait retarder la progression symptomatique dans les cancers de prostate dans une étude multicentrique internationale, randomisée, en double aveugle avec un bras de contrôle placebo. 288 patients atteints d'un cancer de prostate métastatique hormono-résistant asymptomatiques ont été randomisés, après vérification de l'absence, de syndrome de retrait, en trois bras : atrasentan 10 mg/j (89 patients), atrasentan 2,5 mg/jour (95 patients) ou placebo (104 patients). L'atrasentan a montré un bénéfice significatif en terme de temps jusqu'à progression clinique ($p = 0,021$), de temps jusqu'à progression du PSA ($p = 0,001$), de diminution des marqueurs biologiques de l'évolutivité osseuse (phosphatases acides et alcalines, LDH) ainsi qu'en terme d'amélioration de la qualité de vie. La tolérance a été bonne avec des effets secondaires (oedèmes périphériques, rhinites et céphalées) qui sont restés mineurs ou modérés. Une très vaste étude internationale de phase III rapportée très récemment ayant randomisé 809 patients (versus placebo) n'a pas permis de confirmer son intérêt chez les patients en échappement hormonal à la fois symptomatique et non symptomatique (8). D'autres études concernant d'autres inhibiteurs de l'ET-A sont en cours.

VII. COMBINAISONS DE TRAITEMENTS CIBLÉS AVEC LE DOCETAXEL

Le docetaxel offre des possibilités de combinaisons avec de nombreux agents (26) du fait de son activité et de son profil de tolérance. Des associations avec le calcitriol (la forme active de la vitamine D), un oligonucléotide antisens dirigé contre l'expression de bcl-2 (G 3139), l'exisulind (métabolite sulfone d'un anti-inflammatoire, le sulindac) ont fait l'objet d'études de phases I-II basées sur des rationnels expérimentaux (5, 33, 40). Un taux de réponse biologique de 81% vient d'être publié avec une combinaison hebdomadaire de docetaxel et de calcitriol à fortes doses (4). L'association de docetaxel hebdomadaire et de thalidomide (200 mg/j), un inhibiteur de l'angiogenèse, s'est montrée intéressante dans une étude de phase II randomisée ayant inclus 75 patients (17). Dans le bras combiné, il a été retrouvé un taux de réponse biologique de 50% contre 37 % dans le bras docetaxel seul.

Aspects anatomo-pathologiques et place des examens microscopiques extemporanés dans la prise en charge du cancer de prostate localisé T1-T2

L'exploration chirurgicale des ganglions pelviens apporte l'information la plus sûre quant au statut ganglionnaire du patient (Niveau de preuve III-1). Elle demeure une recommandation de bonne pratique clinique en routine et dans le cadre d'essais thérapeutiques. Il est actuellement reconnu que la stadification ganglionnaire est un indicateur puissant du risque évolutif (Niveau de preuve III-2) (2, 11, 13, 19, 21, 27).

La prévalence de l'atteinte ganglionnaire est corrélée directement au stade tumoral, au PSA pré-thérapeutique et au grade histologique (3, 4, 16, 17, 20). Plusieurs groupes de patients peuvent être définis, avec des probabilités différentes de présenter des métastases ganglionnaires (Niveau de preuve III-2). Plusieurs études ont permis de définir des sous groupes de patients :

- à faible risque de métastases : PSA pré thérapeutique < 10 ng/ml, une tumeur < T2a, un score de Gleason < 7 (3 + 4 ou % de grade 4 < 50%) et imagerie des aires ganglionnaires non suspecte.
- au haut risque de métastases : PSA pré thérapeutique > 10 ng/ml, et / ou ayant une tumeur > T2a ; et / ou un score de Gleason > 7 (3 + 4 ou % de grade 4 > 50%) et / ou une imagerie des aires ganglionnaires suspecte (1, 6, 7, 14).

Cependant l'exactitude de ces études comportant de tels modèles peut être influencée par la technique de la lymphadénectomie (curage standard, limité ou étendu) (18). La technique de curage standard ne prélève que les ganglions des chaînes iliaques externes et obturatrices, alors que pour être exhaustif et évaluer au mieux le statut ganglionnaire réel du patient il faudrait pouvoir étudier au moins une vingtaine de ganglions (par côté) (25). Plusieurs études ont montré qu'en réalisant des curages du groupe iliaque interne, le taux de détection des ganglions métastatiques passait de 12% pour la technique standard à près de 25% (2, 12, 22) (Niveau de preuve III-3). Les études portant sur la technique dite du ganglion sentinelle montrent que près d'un tiers des ganglions métastatiques se situeraient en dehors des sites habituellement intéressés par la zone d'exérèse (23, 26).

I. EXAMEN EXTEMPORANÉ DES GANGLIONS LYMPHATIQUES

Comme tout examen extemporané, celui-ci est réalisé dans le même temps opératoire que la prostatectomie totale, et uniquement si la décision de poursuivre l'intervention repose sur les résultats de l'analyse extemporanée des ganglions

prélevés. Il impose au clinicien de fournir un minimum de renseignements cliniques : stade clinique, taux des PSA, site et nombre de biopsies positives, score de Gleason (9, 15). Classiquement, la décision de poursuivre la prostatectomie totale repose sur le résultat de l'examen extemporané des ganglions lorsque le curage est réalisé dans le même temps opératoire (24).

L'examen extemporané est une technique lourde consommatrice de temps et d'un coût non négligeable qui n'identifie que 2/3 des atteintes ganglionnaires métastatiques (28). La sensibilité de l'examen extemporané, directement corrélée au groupe à risque du patient, est en moyenne de 66,5% (58,3 – 76,9%), la spécificité de 100%, le taux moyen de faux négatifs de 33,5% (27,1% - 41,7%) et la valeur prédictive négative moyenne est de 86,8% (81,4% - 96,1%) (8). Les faux négatifs correspondent à des micrométastases retrouvées sur des coupes adjacentes à celles effectuées extemporanément, ou sur des fragments de ganglions non intéressés par l'examen extemporané (8). Pour ces raisons beaucoup d'auteurs ne recommandent plus la pratique d'un examen extemporané devant un patient à faible risque de métastase ganglionnaire: Score de Gleason < 7 et stade tumoral ≤ T2a et ganglions macroscopiquement normaux (21) (Niveau de preuve IV).

II. LA PRATIQUE DES EXAMENS EXTEMPORANÉS SUR LES BANDELETTES ET AU NIVEAU DE L'APEX.

L'étude en examen extemporané des bandelettes sur la pièce de prostatectomie radicale pour évaluer le statut des marges d'exérèse nécessite d'avoir une technique faisant appel à un cryostat pour être fiable, difficilement compatible avec la pratique des examens extemporanés faits en ville (10)

Technique : la pièce de prostatectomie radicale doit être repérée par le chirurgien à l'aide de fil sur les zones à examiner. Un prélèvement tissulaire vertical est effectué sur la bandelette à examiner, après enclavage sur sa face capsulaire, de la base vers l'apex sur 0,5cm de large. 1 à 4 coupes réalisées sur un cryostat sont colorées à l'hématéine-éosine et au bleu de méthylène. La pièce de prostatectomie radicale est ensuite suturée le long des berges de résection, afin de ne pas compromettre l'analyse des autres marges après fixation. En cas de marge positive à l'examen extemporané, la bandelette neuro vasculaire correspondante doit être réséquée. Cet examen est actuellement en cours de validation.

La pratique des examens extemporanés sur les bandelettes et au niveau de l'apex, est une technique en cours d'évaluation. Cette technique, comme tout examen extemporané, est une technique lourde, consommatrice de temps qui ne peut s'envisager que dans des centres ou le département de pathologie est sur place (10)

RECOMMANDATIONS

1. La lymphadénectomie est recommandée si un traitement curatif est envisagé devant un cancer de la prostate considéré comme localisé à la glande.
2. La pratique d'un examen extemporané au décours d'un curage ganglionnaire, chez un patient atteint d'un cancer de la prostate, n'est justifié que s'il est susceptible de modifier la prise en charge du patient (Niveau de preuve IV. Accord d'expert).

L'indication d'une lymphadénectomie ilio-obturatrice bilatérale avec l'examen extemporané chez un patient ayant un cancer de prostate de stade T1-T2 se définit en fonction du risque potentiel de métastases.

La pratique des examens extemporanés sur les bandelettes et au niveau de l'apex, est une technique en cours d'évaluation.

RÉFÉRENCES

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DE PROSTATE

1. BAUVIN E., REMONTET L., GROSCLAUDE P., FRANCIM et CépiDc. : Incidence et mortalité du cancer de prostate en France : tendances évolutives entre 1978 et 2000. *Prog. Urol.*, 2003, 13, 1334-1339.
2. BOYLE P., SEVERI G., GILES G.G. : The epidemiology of prostate cancer. *Urol. Clin. North Am.*, 2003, 30, 209-217.
3. CHERIE-CHALLINE L., MOUQUET M.C., MARESCAUX C. : Incidence et traitement chirurgical des cancers. Direction de la recherche des études et de l'évaluation des résultats. *Etudes et résultats* N° 199, Octobre 2002.
4. CHIRPAZ E., COLONNA M., MENEGOZ F., GROSCLAUDE P., SCHAFFER P., ARVEUX P., LESECH J.M., EXBRAYAT C., SCHAERER R. : Incidence and mortality trends for prostate cancer in 5 French areas from 1982 to 1996. *Int. J. Cancer*, 2002, 97, 372-376.
5. DE KONING H.J., AUVINEN A., BERENQUER SANCHEZ A., CALAIS DA SILVA F., CIATTO S., DENIS L., GOHAGAN J., HAKAMA M., HUGOSSON J., KRANSE R., NELEN V., PROKOK P.C., SCHRÖDER F.H. : Large-scale randomised prostate cancer screening trials; program performances in the ERSPR- and PLCO-trials (European Randomised Screening for Prostate Cancer – and Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trials). *Int. J. Cancer*, 2002, 97, 237-244.
6. FERLAY J., PARKIN D.M., PISANI P. *GLOBOCAN Data Base : Cancer Incidence and Mortality Worldwide*. IARC, 1999.
7. FEUER E.J., MARIOTTO A., MERRILL R. : Modeling the impact of the decline in distant stage disease on prostate carcinoma mortality rates. *Cancer*, 2002, 95, 870-880.
8. GREENLEE R.T., HILL-HARMON M.B., MURRAY T., THUN M. : Cancer statistics, 2001. *Cancer J. Clin.*, 2001, 51, 15-36.
9. GROSCLAUDE P., MENEGOZ F., SCHAFFER P., MACE LESECH J., ARVEUX P., LE MAB G., SOULIE M., VILLERS A. : Dépistage du cancer de la prostate (II) : Le cancer de la prostate est-il un problème de santé publique? Actualisation des chiffres d'incidence et de mortalité en France de 1982 à 1990. 1997. *Prog. Urol.*, 1998, 7, 647-654.
10. MENEGOZ F., COLONNA M., EXBRAYAT C., MOUSSEAU M., ORFEUVRE H., SCHAERER R. : A recent increase in the incidence of prostatic carcinoma in a French population: role of ultrasonography and prostatic specific antigen. *Eur. J. Cancer*, 1995, 1, 55-58.
11. OLIVER S. E., MAY M.T., GUNNEL D. : International trends in prostate cancer mortality in the "PSA era". *Int. J. Cancer*, 2001, 92, 893-898.
12. PARKIN D.M., WHELAN S.L., FERLAY J., RAYMOND L., YOUNG J. : *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol VIII. IARC Scientific Publications, n° 155, 2003.
13. QUAGLIA A., PARODI S., GROSCLAUDE P., MARTINEZ-GARCIA C., COEBERGH J.W., VERCELLI M. : Differences in the epidemic rise and decrease of prostate cancer among geographical areas in Southern Europe. An analysis of differential trends in incidence and mortality in France, Italy and Spain. *Eur. J. Cancer*, 2003, 39, 654-665.
14. REBILLARD X., VILLERS A., RUFFION A., BEUZEBOC P., SOULIE M., RICHAUD P., BARRE B., ESCHWEGE P., FONTAINE E., MOLINIE V., MOREAU J.L., PENEAU M., RAVERY V., STAERMAN F. et le Comité de Cancérologie de l'AFU. : Recommandations 2002 sur le cancer de prostate. *Prog. Urol.*, 2002, 12, suppl. 2, 31-67.
15. REBILLARD X., TRETARRE B., VILLERS A. : Epidémiologie du cancer de la prostate. *Rev. Prat.*, 2003, 53, 2224-2228.
16. REMONTET L., ESTEVE J., BOUVIER A.M., GROSCLAUDE P., LAUNOY G., MENEGOZ F., EXBRAYAT C., TRETARE B., CARLI P.M., GUIZARD A.V., TROUSSARD X., BERCELLI P., COLONNA M., HALNA J.M., HEDELIN G., MACE-LESECH J., PENG J., BUEMI A., VELTEN M., JOUGLA E., ARVEUX P., LE BODIC L., MICHEL E., SAUVAGE M., SCHVARTZ C., FAIVRE J. : Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev. Epidemiol. Santé Publique*, 2003, 51, 3-30.
17. SOULIE M., VILLERS A., GROSCLAUDE P., MENEGOZ F., SCHAFFER P., MACE-LESECH* J., SAUVAGE-MACHELARD M., MOLINIER L., GRAND A. Le cancer de la prostate en France: résultats de l'enquête CCAFU-FRANCIM. : *Prog Urol.*, 2001, 11, 478-485.
18. SOULIE M., VILLERS A., RICHAUD P., PRAPOTNICH D., RUFFION A., GROSCLAUDE P. : La morbidité compétitive et son impact sur l'espérance de vie: évaluation et prise en compte dans la décision thérapeutique du cancer localisé de la prostate. *Prog Urol*, 2001, 11, 1195-1204.
19. TRETARRE B., REBILLARD X., DAURES J.P., IBORRA F., CRISAP-LR, ARCOU. : Les cancers urologiques dans le département de l'Hérault. Quatorze ans d'enregistrement continu. *Prog. Urol.*, 2003, 13, 394-403.

II. DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE : QUELLES NOUVEAUTES DEPUIS 2 ANS ?

1. BABAIAAN R.J., JOHNSTON D.A., NACCARATO W, AYALA A., BHADKAMBAR V.A., FRITSCH H.A, Jr. : The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2-5 and 4.0 ng/ml: Relationship to biopsy strategy. *J. Urol.*, 2001, 165, 757-760.
2. BARTSCH G., HORNINGER W., KLOCKER H., REISSIGL A., OBERAIGNER W., SCHONITZER D., SEVERI G., ROBERTSON C., BOYLE P., Tyrol Prostate Cancer Screening Group : Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology*, 2001, 58, 417-424.
3. BAUVIN E., REMONTET L., GROSCLAUDE P., FRANCIM et CEPIDC. : Incidence et mortalité du cancer de prostate en France : tendances évolutives entre 1978 et 2000. *Prog. Urol.*, 2003, 13, 1334-1339.
4. CARTER H.B. : Rationale for earlier and less frequent prostate cancer screening. *Urology*, 2001, 58, 639-641.
5. DE KONING H.J., AUVINEN A., BERENQUER SANCHEZ A., CALAIS DA SILVA F., CIATTO S., DENIS L., GOHAGAN J., HAKAMA M., HUGOSSON J., KRANSE R., NELEN V., PROKOK P.C., SCHRÖDER F.H. : Large-scale randomised prostate cancer screening trials; program performances in the ERSPR- and PLCO-trials (European Randomised Screening for Prostate Cancer – and Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trials). *Int. J. Cancer*, 2002, 97, 237-244.
6. DE KONING H.J., BLOM J., MERKELBACH J.W., RAAIJMAKERS R., VERHAEGEN H., VAN VLIET P., NELEN V., COEBERGH J.W., HERMANS A., CIATTO S., MÄKINEN T. : Determining the cause of death in randomized screening trial(s) for prostate cancer. *BJU Int.*, 2003, 92, (Suppl. 2), 71-78.
7. DE KONING H.J., LIEM M.K., BAAN C.A., BOER R., SCHRÖDER F.H., ALEXANDER F.E. : Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in

- the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Int. J. Cancer*, 2002, 98, 268-273.
- 8 DRAISMA G., BOER R., OTTO S.J., VAN DER CRUIJSEN I.W., DAMHUIS R.A., SCHRÖDER F.H., DE KONING H.J. : Lead times and overdetected due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J.N.C.I.*, 2003, 18, 95, 868-878.
 - 9 HANKEY B.F., FEUER E.J., CLEGG L., HAYES R.B., LEGLER J.M., PROROK P.C., RIES L.A., MERRILL R.M., KAPLAN R.S.: Cancer surveillance series : Interpreting trends in prostate cancer – Part I : Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1999, 91, 1017-1024.
 - 10 HOEDEMAEKER R.F., RIETBERGEN J.B., KRANSE R., SCHRÖDER F.H., VAN DER KWAST T.H. : Histopathological prostate cancer characteristics at radical prostatectomy after population based screening. *J. Urol.*, 2000, 164, 411-415.
 - 11 HOEDEMAEKER R.F., VAN DER KWAST T.H., SCHRÖDER F.H. : The clinical significance of a small focus of well-differentiated carcinoma at prostate biopsy *BJU Int.*, 2003, 92, (Suppl. 2), 92-96
 - 12 HORNINGER W., BERGER A.P., ROGATSCH H., GSCHWENDTNER A., STEINER H., NIESCHER M., KLOCKER H., BARTSCH G. : Characteristics of prostate cancers detected at low PSA level. *Prostate*, 2004, 58, 232-237.
 - 13 IPSTEG : Rationale for randomized trials of prostate cancer screening. The International Prostate Screening Trial Evaluation Group. *Eur. J. Cancer*, 1999, 35, 262-271.
 - 14 KRUMHOLTZ J.S., CARVALHAL G.F., RAMOS C.G., SMITH D.S., THORSON P., YAN Y., HUMPHREY P.A., ROEHL K.A., CATALONA W.J. : Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathological tumor features. *Urology*, 2002, 60, 469-474.
 - 15 LABRIE F., CANDAS B., DUPONT A., CUSAN L., GOMEZ J.L., SUBURU R.E., DIAMOND P., LEVEQUE J., BELANGER A. : Screening decreases prostate cancer death : first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*, 1999, 38, 83-91.
 - 16 LODDING P., AUS G., BERGDAHL S., FRÖSING R., LILJA H., PIHL C.G., HUGOSSON J. : Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/ml. Prostate specific antigen. *J. Urol.*, 1998, 159, 899-903.
 - 17 MÄKINEN T., TAMMELA T.L., HAKAMA M., STENMAN U.H., RANNIKO S., ARO J., JUUSELA H., MÄÄTTANEN L., AUVINEN A. : Tumor characteristics in a population-based prostate cancer screening trial with prostate-specific antigen. *Clin. Cancer Res.*, 2003, 9, 2435-2439.
 - 18 PROROK P.C., ANDRIOLE G.L., BRESALIER R.S., BUYS S.S., CHIA D., CRAWFORD E.D., FOGEL R., GELMANN E.P., GILBERT F., HASSON M.A., HAYES R.B., JOHNSON C.C., MANDEL J.S., OBERMAN A., O'BRIEN B., OKEN M.M., RAFLA S., REDING D., RUTT W., WEISSFELD J.L., YOKOCHI L., GOHAGAN J.K. : Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team.: Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control. Clin. Trials*, 2000, 21, (Suppl 6), 273S-309S.
 - 19 QUAGLIA A., PARODI S., GROSCLAUDE P., MARTINEZ-GARCIA C., COEBERGH J.W., VERCELLI M. : Differences in the epidemic rise and decrease of prostate cancer among geographical areas in Southern Europe. An analysis of differential trends in incidence and mortality in France, Italy and Spain. *Eur. J. Cancer*, 2003, 39, 654-665.
 - 20 REBILLARD X., TRETARRE B., VILLERS A. : Epidémiologie du cancer de la prostate. *Rev. Prat.*, 2003, 53, 2224-2228.
 - 21 REBILLARD X., VILLERS A., RUFFION A., BEUZEBOC P., SOULIE M., RICHAUD P., BARRE B., ESCHWEGE P., FONTAINE E., MOLINIE V., MOREAU J.L., PENEAU M., RAVERY V., STAERMAN F. et le Comité de Cancérologie de l'AFU. Recommandations 2002 sur le cancer de prostate. *Prog. Urol.*, 2002, 12, (Suppl. 2), 31-67.
 - 22 SCHRÖDER F.H., DENIS L.J., ROOBOL M., NELEN V., AUVINEN A., TAMMELA T., VILLERS A., REBILLARD X., CIATTO S., ZAPPA M., BERENQUER A., PAEZ A., HUGOSSON J., LODDING P., RECKER F., KWIATKOWSKI M., KIRKELS W.J., ERSPC : The story of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int.*, 2003, 92, (Suppl 2), 1-13.
 - 23 SOULIE M., REBILLARD X., VILLERS A. Dépistage du cancer de prostate. *Prog. Urol.*, 2003, 13, 1272-1275.
 - 24 TÖRNBLM M., ERIKSSON H., FRANZEN S., GUSTAFSSON O., LILJA H., NORMING U., HUGOSSON J. : Leadtime associated with screening for prostate cancer *Int. J. Cancer*, 2004, 108, 122-129.
 - 25 VILLERS A., REBILLARD X., SOULIE M., DAVIN J.L., COLOBY P., MOREAU J.L., MEJEAN A., IRANI J., COULANGE C., MANGIN P. : Dépistage du cancer de la prostate – Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie. *Prog. Urol.*, 2003, 13, 209-214.
 - 26 VILLERS A., MALAVALD B., RÉBILLARD X., BATAILLE V., IBORRA F. : ERSPC Tarn-Hérault. Features and preliminary results of France. *BJU Int.*, 2003, 92, (Suppl 2), 27-29.

III. RECOMMANDATIONS DIAGNOSTIQUES

- 1 BABAIAN R. : Prostate Cancer Early Detection. National Comprehensive Cancer Network NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.1.2004.
- 2 CHAN T.Y., EPSTEIN J.I. : Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer. *Urology*, 1999, 53, 351-355.
- 3 CORNUD F, HAMIDA K, FLAM T, HELENON O, CHRETIEN Y, THIOUNN N, CORREAS JM, CASANOVA JM, MOREAU JF.: Endorectal color doppler sonography and endorectal MR imaging features of nonpalpable prostate cancer: correlation with radical prostatectomy findings. *Am. J. Roentgenol.*, 2000, 175, 1161-1168.
- 4 DJAVAN B., RAVERY V., ZLOTTA A., DOBRONSKI P., DOBROVITS M., FAKHARI M., SEITZ C., SUSANI M., BORKOWSKI A., BOCCON-GIBOD L., SCHULMAN C.C., MARRBERGER M.. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4 : when should we stop ? *J. Urol.*, 2001, 166, 1679-1683.
- 5 ICZKOWSKI K.A., BASSLER TJ, SCHWOB VS, BASSLER I.C., KUNNEL B.S., OROZCO B.E., BOSTWICK D.G. : Diagnosis of "suspicious malignancy" in prostate biopsies: Predictive value for cancer. *Urology*, 1998, 51, 749-758.
- 6 ICZKOWSKI K.A., MACLENNAN G.T., BOSTWICK D.G. : Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1997, 21, 1489-1495.
- 7 LEFKOWITZ G.K., TANEJA S.S., BROWN J., MELAMED J., LEPOR H. : Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J. Urol.*, 2002, 168, 1415-1418.
- 8 RESNICK MI, GOSPODAROWICZ M., BOCCON-GIBOD L.,

- BONO A., BRAWER M., ELHILALI M., KATTAN M., LILJA H., MURA M., O'SULLIVAN B., SANCHEZ-ORTIZ R.F., TURKES A., WEIN A. : Markers and prognostic factors. In 3d international consultation on prostate cancer. Ed Khoury S, Paris 2003.
- 9 RUFFION A, VILLERS A, MOLINIE V. : Prise en charge en cas de lésions précancéreuses de prostate isolées (HG-PIN) découvertes sur les biopsies. *Prog. Urol.*, 2003, 13, 1268-1271.
 - 10 VILLERS A., CHAUTARD D. : PSA libre : l'utilisation en routine est prématurée pour le dépistage du cancer de prostate. *Prog. Urol.*, 2000, 10, 618-621.
 - 11 VILLERS A., MOUTON D., REBILLARD X., CHAUTARD D., RUFFION A., STAERMAN F., CORNUD F., et le sous-comité de prostate du CCAFU. : Conditions de réalisation et schéma de ponctions lors d'une première série de biopsies prostatiques. *Prog. Urol.*, 2004, 14, 144-145.
 - 12 VILLERS A, POMMIER P, BATAILLARD A, FERVERS B, BACHAUD JM, BERGER N, BERTRAND AF, BOUVIER R, BRUNE D, DAVER A, FONTAINE E, HAILLOT O, LAGRANGE JL, MOLINIE V, MURATET JP, PABOT DU CHATELARD P, PENEAU M, PRAPOTNICH D, RAVERY V, RICHAUD P, ROSSI D, SOULIE M. : Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with nonmetastatic prostate cancer (2001). *Br. J. of Cancer*, 2003, 89, (Suppl 1), S50-S58.
 - 13 VILLERS A., PONCELET E., BALLEREAU C., PUECH P., LEMAITRE L., BISERTE J. : Etude des cancers de prostate antérieurs par IRM Dynamique . description et corrélation anatomopathologique. *Prog. Urol.*, 2004, (Supp nov.), (sous presse).
 - 14 VILLERS A., REBILLARD X., SOULIE M., DAVIN J.L., COLOBY P., MOREAU J.L., MEJEAN A., IRANI J., COULANGE C., MANGIN P. : Dépistage du cancer de la prostate. Recommandations de l'Association Française d'Urologie. *Prog. Urol.*, 2003, 13, 209-214.

IV. BILAN D'EXTENSION DU CANCER DE LA PROSTATE

1. ALAGIRI M, COLTON MD, SEIDMON EJ, GREENBERG RE, HANNO PM. The staging pelvic lymphadenectomy: implications as an adjunctive procedure for clinically localized prostate cancer. *Br J Urol*, 1997; 80(2):243-246.
2. BADER P, BURKHARD FC, MARKWALDER R, STUDER UE : Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure ? *J Urol*, 2003 ;169 :849-854.
3. CHYBOWSKI FM, KELLER JJ, BERGSTRAHL EJ, OESTERLING JE. : Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other parameters. *J Urol*, 1991; 145: 313-318.
4. D'AMICO AV, WHITTINGTON R, MALKOWICZ SB, SCHULTZ D, SCHNALL M, TOMASZEWSKI JE et al. Critical analysis of the ability of the endorectal coil magnetic resonance imaging scan to predict pathologic stage, margin status, and postoperative prostate-specific antigen failure in patients with clinically organ-confined prostate cancer. *J Clin Oncol*, 1996; 14(6):1770-1777.
5. D'AMICO AV, WU Y, CHEN MH, NASH M, RENSHAW AA, RICHIE JP et al. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2001;165(1) :126-129.
6. DAVIS GL. : Sensitivity of frozen section examination of pelvic lymph nodes for metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 76(4):661-668.
7. EASTHAM JA, KATTAN MW, SCARDINO PT : Nomograms as predictive models. *Sem Urol Oncol*, 2002;20 :108-115.
8. FREEDLAND SJ, CSATHY GS, DOREY F, ARONSON WJ et al. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol*, 2002;167(2 Pt 1) :516-520.
9. GRAEFEN M, KARAKIEWICZ PI, CAGIANNOS I, KLEIN E, KUPELIAN PA, QUINN DI, HENSHALL SM, GRYGIEL JJ, SUTHERLAND RL, STRICKER PD, DE KERNION J, CANGIANO T, SCHRÖDER FH, WILDHAGEN MF, SCARDINO PT, KATTAN MW : Validation study of the accuracy of a postoperative nomogram for recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2002 ;20 :951-956.
10. GROSSKLAUS DJ, COFFEY CS, SHAPPELL SB, JACK GS, CHANG SS, COOKSON MS et al. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol*, 2002;167(5) :2032-2035 ; discussion 2036.
11. GUILLONNEAU B, DEBRAS B, VEILLON B, BOUGARAN J, CHAMBON E, VALLANCIEN G et al. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. *Eur Urol*, 1997; 32(2):160-165.
12. HARISINGHANI MG, BARENTSZ J, HAHN PF, DESERNO WM, TABATABAEI S, HULSBERGEN VAN DE KAA C, DE LA ROSETTE J, WEISSLEDER R. : Noninvasive detection in clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003 ;348(25) :2491-2499.
13. KATTAN MW, EASTHAM JA, STAPLETON AMF, WHEELER TM, SCARDINO PT : A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *JNCI*, 1998 ; 90 :766-771.
14. KATTAN MW, L POTTERS, JC BLASKO, DC BEYER, P FEARN, W CAVANAGH, S LEIBEL, PT SCARDINO et al. Pre-treatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology*, 2001; 58(3) :393-399.
15. KATTAN MW, WHEELER TM, SCARDINO PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1499-1507.
16. KATTAN MW, ZELEFSKY MJ, KUPELIAN PA, SCARDINO PT, FUKS Z, LEIBEL SA : Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2000 ;18 :3352-3359.
17. LAU WK, BLUTE ML, BOSTWICK DG, WEAVER AL, SEBO TJ, ZINCKE H et al. Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer : differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. *J Urol*, 2001;166(5) :1692-1697.
18. LEVRAN Z, GONZALEZ JA, DIOKNO AC, JAFRI SZ, STEINERT BW. Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? *Br J Urol*, 1995; 75(6):778-781.
19. LINK RE, MORTON RA et al. Indications for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer. *Urol Clin N Am*, 2001; 28(3) : 491-498.
20. NAG S, BEYER D, FRIEDLAND J et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 789-799.
21. NELSON CP, RUBIN MA, STRAWDERMAN M, MONTIE JE, SANDA MG et al. Preoperative parameters for predicting early prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Urology*, 2002; 59(5) :740-746.

22. NEWSCHAFER CJ, OTANI K, MCDONALD MK, PENBERTHY LT. : Causes of death in elderly prostate cancer patients and in a comparison nonprostate cancer cohort. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(8):613-621.
23. PARTIN AW, MANGOLD LA, LAMM DM, WALSH PC, EPSTEIN JI, PEARSON JD et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*, 2001;58(6) :843-848.
24. PENEAU M., VILLERS A., MOLINIER V., THEIS D., SOULIE M. et les membres du sous comité Cancer de la Prostate du CCAFU. : Indications de la lymphadénectomie ilio-obturatrice dans le cancer de la prostate cliniquement localisé. *Prog Urol*, 2004; sous presse.
25. RAVERY V, SZABO J, TOUBLANC M, BOCCON-GIBOD LA, BILLEBAUD T, HERMIEU et al. A single positive prostate biopsy in six does not predict a low- volume prostate tumour. *Br J Urol*, 1996; 77(5):724-728.
26. REES MA, RESNICK MI, OESTERLING JE. Use of prostate-specific antigen, Gleason score, and digital rectal examination in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urol Clin N Am*, 1997;24(2):379-388.
27. ROACH M, LU J, PILEPICH MV, ASBELL SO, MOHIUDDIN M, TERRY R et al. Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):313. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(3):609-615.
28. ROBERTS WW, BERGSTRALH EJ, BLUTE ML, SLEZAK JM, CARDUCCI M, HAN M, EPSTEIN JI, EISENBERGER MA, WALSH PC, PARTIN AW. Contemporary identification of patients at high risk of early prostate cancer recurrence after radical retropublic prostatectomy. *Urology*, 2001 Jun;57(6):1033-1037.
29. ROSS PL, GERIGK C, GONEN M, YOSSEPOWITCH O, CAGIANNOS I, SOGANI PC, SCARDINO PT, KATTAN MW. Comparisons of nomograms and urologists' predictions in prostate cancer. *Semin Urol Oncol*, 2002;20(2):82-88.
30. ROSS PL, SCARDINO PT, KATTAN MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol*, 2001;165(5):1562-1568.
31. SGRIGNOLI AR, WALSH PC, STEINBERG GD, STEINER MS, EPSTEIN JI. Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. *J Urol*, 1994;152(4):1077-1081.
32. SOLOWAY MS, HARDEMAN SW, HICKEY D, RAYMOND J, TODD B, SOLOWAY S, MOINUDDIN M. : Stratification of patient with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*, 1988; 61: 195-202.
33. SOULIE M, VILLERS A, RICHAUD P, PRAPOTNICH D, RUFION A, GROSCLAUDE P. : Competitive morbidity and its impact on life expectancy should be evaluated and taken into account in the treatment decision for localized prostate cancer. *Prog Urol*, 2001;11(6) :1195-1204.
34. WAWROSCHEK F, H VOGT, D WECKERMANN, T WAGNER, M HAMM, R HARZMANN et al. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *J. Urol*, 2001;166(5) :1715-1719.
35. WOLFF JM, ITTEL TH, BORCHERS H et al. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999; 19(4A): 2653-2655.
36. YU KK, HRICAK H, ALAGAPPAN R, CHERNOFF DM, BACCHETTI P, ZALOUDEK CJ. Detection of extracapsular extension of prostate carcinoma with endorectal and phased-array coil MR imaging: multivariate feature analysis. *Radiology*, 1997; 202(3):697-702.
37. ZAGARS GK, POLLACK A, VON ESCHENBACH AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1370-1380.
38. ZIETMAN AL, COEN JJ, SHIPLEY WU, WILLETT CG, EFIRD JT. Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: the initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome. *J Urol* 1994; 151(3):640-645.

V. STADE LOCALISE (T1-T2, N0, M0)

- ALBERTSEN P.C., WALTERS S., HANLEY J.A. : A comparison of cause of death determination in men previously diagnosed with prostate cancer who died in 1985 or 1995. *J. Urol.*, 2000, 163, 519-523.,
- ANSCHER MS, ROBERTSON CN, PRONITZ LR. Adjuvant radiotherapy for pathologic T3/T4 adenocarcinoma of the prostate: ten-year update. *Int J. Radiat. Oncol Biol. Phy* 1995 ; 33 : 37-43.
- ASH D, FLYNN A, BATTERMANN J, DE REIJEKE T, LAVAGNINI P, BLANK L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57:315-321
- AUS G, ABRAHAMSSON PA, AHLGREN G, HUGOSSON J, LUNDBERG S, SCHAIN M, SCHELIN S, PEDERSEN K. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int*. 2002;90:561-566.
- BADER P, BURKHARD FC, MARWALDER R, STUDER UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer ? *J. Urol*. 2002 ; 168 : 514-518.
- BIANCO FJ, GRIGNON DJ, SAKR WA, SHEKARRIZ B, UPADHYAY J, DORNELLES E, PONTES JE. Radical prostatectomy with bladder neck preservation: impact of a positive margin *Eur Urol*. 2003;43:461-466.
- BLUTE ML, BOSTWICK DG, BERGSTRALH EJ, SLEZAK JM, MARTIN SK, AMLINGCL, ZINCKE H. Anatomic site specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy *Urology* 1997 ; 50 : 733-739.
- CATHELINEAU X, CAHILL D, WIDMER H, ROZET F, BAUMERT H, VALLANCIEN G. Transperitoneal or extraperitoneal approach for laparoscopic radical prostatectomy: a false debate over a real challenge. *J Urol*. 2004;171:714-716.
- CHODAK GW, THISTED RA, GERBER GS JOHANSSON JE, ADOLFSSON J, JONES GW ET AL. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 242-248.
- CORN BW, HANKS GE, SCHULTHEISS TE, HUNT MA, LEE WR, COIA LR. Conformal treatment of prostate cancer with improved targeting: superior prostate-specific antigen response compared to standard treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:325-330.
- DEARNALEY DP, KHOO VS, NORMAN AR, MEYER L, NAHUMA, TAIT D ET AL. Quality assurance in conformal radiotherapy: DYNARAD consensus report on practice guidelines. *Radiother Oncol* 1997; 45:217-223.
- EPSTEIN JI, PARTIN AW, SAUVAGEOT J, WALSH PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathl*. 1996 ; 20 : 286-292.
- FESSEHA T, SAKR W, GRIGNON D, BANERJEE M, WOOD

- DP, PONTES JE. Prognostic implications of a positive apical margin in radical prostatectomy specimens. *J. Urol.* 1997 ; 158 : 2176-2179
14. GELET A, CHAPELON JY, BOUVIER R, PANGAUD C, LASNE Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy : preliminary results. *J. Urol.* 1999 ; 161: 156-162.
 15. GELET A, CHAPELON JY, BOUVIER R, ROUVIERE O, LYONNET D, DUBERNARD JM. Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: factors influencing the outcome. *Eur Urol.* 2001;40:124-129.
 16. GHAVAMIAN R, BERGSTRALH EJ, BLUTE ML, SLEZAK J, ZINCKE H. Radical retropubic prostatectomy plus orchidectomy versus orchidectomy alone for pTxN+ prostate cancer : a matched comparison. *J. Urol.* 1999 ; 161 : 1223-1227.
 17. GUILLONNEAU B, EL-FETTOUH H, BAUMERT H, CATHELINEAU X, DOUBLET JD, FROMONT G, VALLANCIEN G. " Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. " *J Urol.* 2003;169:1261-1266.
 18. HANKS GE, SCHULTHEISS TE, HANLON AL. Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 543–550.
 19. HEIDENREICH A, VARGA Z, VON KNOBLOCH R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy : high incidence of lymph node metastasis. *J. Uol.* 2002 ; 167: 1681-1686
 20. HELLSTROM M, HAGGMAN M, PEDERSEN K, BUSCH C, BRANDSTEDT S. A 3-year follow-up of patients with localized prostate cancer operated on with or without pre-treatment with the GnRH-agonist triptorelin. *Br J Urol.* 1996;78:432-436.,
 21. HOLMBERG L, BILL-AXELSON A, HELGESEN F, SALO JO, FOLMERZ P, HAGGMAN M, ANDERSSON SO, SPANGBERG A, BUSCH C, NORDLING S, PALMGREN J, ADAMI HO, JOHANSSON JE, NORLEN BJ; SCANDINAVIAN PROSTATIC CANCER GROUP STUDY NUMBER 4. " A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. " *N Engl J Med.* 2002 ;347:781-789.
 22. HORWITZ EM, WINTER K, HANKS GE, LAWTON CA, RUSSELL AH, MACHTAY M. Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long- term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:947-956.
 23. ISELIN CE, ROBERTSON JE, PAULSON DF. Radical perineal prostatectomy: oncological outcome during a 20-year period. *J Urol.* 1999;161:163-168.
 24. JOHANSSON JE, ADAMI HO, ANDERSSON SO ET AL. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992; 267: 2191–2196.
 25. KIM ED, NATH R, SLAWIN KM, KADMON D, MILES BJ, SCARDINO PT. Bilateral nerve grafting during radical retropubic prostatectomy: extended follow-up. *Urology.* 2001;58:983-987.
 26. KOLITSI Z, DAHL O, VAN LOON R, DROUARD J, VAN DIJK J, RUDEN BI ET AL. Quality assurance in conformal radiotherapy: DYNARAD consensus report on practice guidelines. *Radiation Oncol* 1997; 45:217-223.
 27. KUPELIAN PA, BUSCHSBAUM JC, REDDY CA, KLEIN EA. Stage T1-2 prostate cancer : a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int. J. Radit. Oncol. Biol. Phys.* 1997 ; 37 : 1043-1052
 28. LOWE BA, LISTROM MB. Management of stage A prostate cancer with a high probability of progression. *J Urol.* 1988 ;140:1345-1347.
 29. LOWE BA, LISTROM MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol.* 1988;140:1340-1344.
 30. MESSING EM, MANOLA J, SAROSDY M, WILDING G, CRAWFORD ED, TRUMP D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999 ; 341 : 1781-1788
 31. NAG S, BICE W, DEWYNGAERT K, PRESTIDGE B, STOCK R, YU Y. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:221-230.
 32. NARAYAN P, FOURNIER G, GAJENDRAN V, LEIDICH R, LO R, WOLF JS JR, JACOB G, NICOLAISEN G, PALMER K, FREIHA F. Utility of preoperative serum prostate-specific antigen concentration and biopsy Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Urology.* 1994;44:519-24.
 33. OHORI M, WHEELER TM, KATTAN MW, GOTO Y, SCARDINO PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens *J. Urol.* 1995 ; 154 : 1818-1824.
 34. PAULSON DF, MOUL JW, WALTHER PJ. Radical prostatectomy for clinical stage T1-T2N0M0 prostatic adenocarcinoma : long-term results. *J. Urol.* 1990 ; 144 : 1180-1184.
 35. PENEAU M. Radiotherapie interstitielle et cancer prostatique. Analyse de la litterature. Sous-Comite Cancer de Prostate du CCAFU. *Prog Urol* 1999; 9: 440–451.
 36. PETROVICH Z, LIESKOVSKY G, LANGHOLZ B, FORMENTI S, BAERT L, STREETER O, SKINNER DG. Radical prostatectomy and postoperative irradiation in patients with pathological stage C (T3) carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncolo. Biol. Phys.* A998 ; 40 : 139-147.
 37. PINOVER WH, HANLON AL, HORWITZ EM, HANKS GE. Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA < or = 10 ng/mL prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:649-654.)
 38. POLLACK A, SMITH LG, VON ESCHENBACH AC. External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:507-512.
 39. POLLACK A, ZAGARS GK, STARKSCHALL G, ANTOLAK JA, LEE JJ, HUANG EET AL. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-1105.
 40. RAGDE H, KORB LJ, ELGAMAL AA, GRADO GL, NADIR BS. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer* 2000; 89:135-141.
 41. RÉBILLARD X, DAVIN JL, SOULIÉ M et CCAFU. Traitement par HIFU du cancer de la prostate : revue de la littérature et indications de traitement. *Progrès en Urologie* (2003), 13, 1428-1457
 42. ROEHL KA, HAN M, RAMOS CG, ANTENOR JA, CATALONA WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol.* 2004;172:910-914.
 43. RUIZ L, SALOMON L, HOZNEK A, VORDOS D, YIOU R, DE LA TAILLE A, ABBOU CC. Comparison of early oncologic results of laparoscopic radical prostatectomy by extraperitoneal versus transperitoneal approach. *Eur Urol.* 2004;46: 50-54.

44. SELLI C, DE ANTONI P, MORO U, MACCHIARELLA A, GIANNARINI G, CRISCI A. Role of bladder neck preservation in urinary continence following radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38:32-37.
45. SOLOWAY MS, PAREEK K, SHARIFI R, WAJSMAN Z, MCLEOD D, WOOD DP JR, PURAS-BAEZ A; LUPRON DEPOT NEOADJUVANT PROSTATE CANCER STUDY GROUP. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol*. 2002;167:112-166.
46. SOULIE M, VILLERS A, RICHAUD P, PRAPOTNICH D, RUFFION A, GROSCLAUDE P ET AL. Competitive morbidity and its impact on life expectancy should be evaluated and taken into account in the treatment decision for localized prostate cancer. *Progres en Urologie*, 2001, 11 : 1195-1204
47. SROUGI M, NESRALLAH LJ, KAUFFMANN JR, NESRALLAH A, LEITE KR. Urinary continence and pathological outcome after bladder neck preservation during radical retropubic prostatectomy: a randomized prospective trial. *J Urol*. 2001 Mar;165:815-818.
48. STEINBERG GD, BALES GT, BRENDLER CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998; 159: 1431-1436
49. STEPHENSON AJ, AG APRIKIAN, L SOUHAMI, H BEHLOULI, AI JACOBSON, LR BEGIN, S TANGUAY ET AL. Utility of PSA doubling time in follow-up of untreated patients with localized prostate cancer. *Urology*. 2002 ;59 :652-656.
50. STOLZENBURG JU, TRUSS MC, RABENALT R, DO M, PFEIFFER H, BEKOS A, NEUHAUS J, STIEF CG, JONAS U, DORSCHNER W. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. Results after 300 procedures *Urologie A*. 2004;43:698-707
51. STOREY MR, POLLACK A, ZAGARS G, SMITH L, ANTOLAK J, ROSEN I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:635-642.
52. TEICHMAN JM, REDDY PK, HULBERT JC. Laparoscopic pelvic lymph node dissection, laparoscopically assisted seminal vesicle mobilization, and total perineal prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1995 ; 5 : 823-830.
53. THUROFF S, CHAUSSY C, VALLANCIEN G, WIELAND W, KIEL HJ, LE DUC A, DESGRANDCHAMPS F, DE LA ROSETTE JJ, GELET A. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol*. 2003;17:673-677.
54. TURK IA, DEGER S, MORGAN WR, DAVIS JW, SCHELLHAMMER PF, LOENING SA. Sural nerve graft during laparoscopic radical prostatectomy. Initial experience. *Urol Oncol*. 2002;7:191-194.
55. VALENTI RK, GOMELLA LG, ISMAIL M, STRUP SE, MUHOLLAND SG, DICKER AP, PETERSEN RO, NEWSCHAFER CJ. The efficacy of early adjuvant therapy for pT3N0 prostate cancer : a matched-pair analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998 ; 40 : 139-147
56. VALICENTI R, LU J, PILEPICH M, ASBELL S, GRIGNON D. Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. *J Clin Oncol*. 2000;18:2740-2746.
57. WATSON RB, CIVANTOS F, SOLOWAY MS. Positive margins with radical prostatectomy : detailed pathological analysis and prognosis. *Urology* 1996 ; 48 : 80-90.
58. ZELEFSKY MJ, ASCHKENASY E, KELSEN S, LEIBEL SA. Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:327-333.
59. ZELEFSKY MJ, LEIBEL SA, GRAUDIN PB ET AL. Dose escalation with three dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 491-500.
60. ZELEFSKY MJ, Z FUKS, HJ LEE, D LOMBARDI, CC LING, VE REUTER, ES VENKATRAMAN, SA LEIBEL ET AL. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J. Urol*, 2001;166:876-881

V. LE STADE T3

- 1 ASTRO. Consensus statement : guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1997, 37, 1035-1041.
- 2 AUS G, ABBOU C C, PACIK D, SCHMID H P, VAN POPPEL H, WOLFF J M, ZATTONI F : EAU Working Group on Oncological Urology. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur. Urol.*, 2001, 40, 97-101.
- 3 AUS G, HUGOSSON J, NORLÉN L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995; 154: 460-465.
- 4 BLUTE M L, BOSTWICK D G, SEAY T M, MARTIN SK, SLEZAK J M, BERGSTRALH E J, ZINCKE H. Pathologic classification of prostate carcinoma: the impact of margin status. *Cancer* 1998; 82: 902-908.
- 5 BOCCON-GIBOD L, BERTACCINI A, BONO A V, DEV SARMAH B, HÖLTL W, MOTTET N, TUNN U, ZAMBOGLOU N. Management of locally advanced prostate cancer: a european consensus. *IJCP* 2003; 57 (3): 1-8.
- 6 BOLLA M, COLLETTE L, BLANK L, WARDE P, DUBOIS J B, MIRIMANOFF R O, STORME G, BERNIER J, KUTEN A, STERNBERG C, MATTELAER J, LOPEZ TORECIILLA J, PFEFFER J R, LINO CUTAJAR C, ZURLO A, PIERART M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103-108.
- 7 BOLLA M, VAN POPPEL H, VAN CANGH P, VEKEMANS K, RIGATT P, DE REIJKJE T, VERBAEYS A, BOSSET J F, COLLETTE L . Does post-operative radiotherapy (P-RXT) after radical prostatectomy (Px) improve progression-free survival (PFS) in pT3N0 prostate cancer (PC)? (EORTC 22911) *J Clin Oncol* 2004; 22 (14S): 4504.
- 8 Cancer de la prostate non métastatique, Standards, Options et Recommandations, Ed. John Libbey Eurotext, France, Montrouge, 2002.
- 9 CHEUNG R, TUCKER S L, YE J S, DONG L, LIU H, HUANG E, MOHAN R, KUBAN D. Characterization of rectal normal tissue complication probability after high-dose external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (5): 1513-1519.
- 10 CHOO R, HRUBY G, HONG J, HONG E, DEBOER G, DANJOUX C, MORTON G, KLOTZ L , BHAK E, FLAVIN A. Positive resection margin and/or pathologic T3 adenocarcinoma of prostate with undetectable postoperative prostate-specific antigen after radical prostatectomy: to irradiate or not? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 52: 674-680.
- 11 CORN B W, WINTER K, PILEPICH M V. Does androgen suppression enhance the efficacy of post-operative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85-31. Radiation therapy Oncology Group. *Urology* 1999; 54: 495-502.

- 12 D'AMICO A V, MANOLA J, LOFFREDO M, RENSHAW A A, DELLACROCE A, KANTOFF P W. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (7): 821-827.
- 13 EISENBERGER M A, BLUMENSTEIN B A, CRAWFORD E D, MILLER G, MCLEOD D G, LOEHRER P J, WILDING G, SEARS K, CULKIN D J, THOMPSON I M JR, BUESCHEN A J, LOWE B A. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1036-1042.
- 14 FESSEHA T, SAKR W, GRIGNON D, BANERJEE M, WOOD D P, PONTES J E. Prognostic implications of a positive apical margin in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1997; 158: 2176-2179.
- 15 GHAVAMIAN R, BERGSTRALH E J, BLUTE M L, SLEZAK J, ZINCKE H. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTx Nx prostate cancer : a matched comparison. *J Urol* 1999; 161(4): 1223-1227.
- 16 LAWTON C A, WINTER K, MURRAY K, MACHTAY M, MESIC J B, HANKS G E, COUGHLIN C T, PILEPICH M V. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavourable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2001; 49: 937-946.
- 17 LEIBOVICH B C, ENGEN D E, PATTERSON D E, PISANSKY T M, ALEXANDER E E, BLUTE M L, BERGSTRALH E J, ZINCKE H. Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. *J Urol* 2000; 163(4): 1178-1182.
- 18 LOWE B A, LIEBERMAN S F. Disease recurrence and progression in untreated pathologic stage T3 prostate cancer: selecting the patients for adjuvant therapy. *J Urol* 1997; 158: 1452-1456.
- 19 MEIER R, MARK R, ST ROYAL L, TRAN L, COLBURN G, PARKER R. Postoperative radiation therapy after radical prostatectomy for prostate carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 1960-1966.
- 20 MENG M V, GROSSFELD G D, SADETSKY N, MEHTA S S, LUBECK D P, CARROLL P R. Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer. *Urology* 2002; 60(suppl 3A): 7-12.
- 21 MESSING E M, MANOLA J, SAROSDY M, WILDING G, CRAWFORD E D, TRUMP D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 34(24): 1781-1788.
- 22 NUDELL D M, GROSSFELD G D, WEINBERG V K, ROACH M, CARROLL P R. Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999; 54: 1049-1057.
- 23 OBEK C, SADEK S, LAI S, CIVANTOS F, RUBINOWICZ D, SOLOWAY M S. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology* 1999; 54: 682-688.
- 24 OHORI M, WHEELER T M, KATTAN M W, GOTO Y, SCARDINO P T. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimen. *J Urol* 1995; 154: 1818-1824.
- 25 PAULSON D F, MOUL J W, ROBERTSON J E, WALTHER P J. Postoperative radiotherapy of the prostate for patients undergoing radical prostatectomy with positive margins, seminal vesicle involvement and/or penetration through the capsule. *J Urol* 1990; 143: 1178-1182.
- 26 PÉNEAU M, PIÉCHAUD T, CARIOU G, RAGNI E, FONTAINE E, FOURNIER G. Cancer de prostate de stade T3 clinique : Histoire naturelle, les choix thérapeutiques et leurs résultats. *Progrès en Urologie* (1998), 8, 977-993.
- 27 PILEPICH M V, WINTER K, JOHN M J, MESIC J B, SAUSE W, RUBIN P, LAWTON C, MACHTAY M, GRIGNON D. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1243-1252.
- 28 POLLACK A, ZAGARS G K, SMITH L G, LEE J, VON ESCHENBACH A C, ANTOLAK J A, STARKSHALL G, ROSEN I. Preliminary results of a randomised radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (23): 3904-3911.
- 29 PRAYER-GALETTI T, ZATTONI F, DE ZORZI L, CASTELLUCCI E, FULCOLI V, PAGANO F. Adjuvant treatment in patients with locally advanced prostate cancer at radical prostatectomy. A multicentric randomised prospective study. *Eur Urol* 1999; 35(suppl 2): 13 (abst 50).
- 30 Prostate Cancer. 2nd International Consultation on Prostate Cancer (1999), Ed. Murphy G, Khoury S, Partin A, Denis L, Paris.
- 31 Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355: 1491-1498.
- 32 SAMSON D G, SEIDENFELD J, SCHMITT B, HASSELBLAD V, ALBERTSEN P C, BENNETT C L, WILT T J, ARONSON N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 361-376.
- 33 SCHMID H P, MIHATSCH M J, HERING F, RUTISHAUSER G. Impact of minimal lymph node metastasis on long-term prognosis after radical prostatectomy. *European Urology* 1997; 31(1): 11-16.
- 34 SCHULMAN C C, DEBRUYNE F M, FOSTER G, SELVAGGI F P, ZLOTTA A R, WITJES W P. Four-year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 706-713.
- 35 SCOLIERI M J, ALTMAN A, RESNICK M I. Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated? *J Urol* 2000; 164(5): 1465-1472.
- 36 SEE W A, WIRTH M P, MCLEOD D G, IVERSEN P, KLIMBERG I, GLEASON D, CHODAK G, MONTIE J, TYRRELL C, WALLACE D M, DELAERE K P, VAAGE S, TAMMELA T L, LUK-KARINEN O, PERSSON B E, CARROLL K, KOLVENBAG G J; Casodex Early Prostate Cancer Trialist Group. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program. *J Urol* 2002; 168: 429-435.
- 37 STAMEY T A, MCNEAL J E, YEMOTO C M, SIGAL B M, JOHNSTONE I M. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *Jama* 1999; 281: 1395-1400.
- 38 The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer : initial results of the Medical Research Council Trial. *British J Urol* 1997; 79: 235-246.
- 39 VALICENTI R K, WINTER K, COX J D, SANDLER H M, BOSCH W, VIJAYAKUMAR S, MICHALSKI J, PURDY J. RTOG 94-06: is the addition of neoadjuvant hormonal therapy to dose escalated 3D conformal radiation therapy for prostate cancer

- associated with treatment toxicity? *IJROBP* 2003; 57 (3): 614-620.
- 40 VAN DEN OUDEN D, HOP W, SCHRÖDER F H. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998; 160: 1392-1397.
- 41 VAN POPPEL H, GOETHUYS H, CALLEWAERT P, VANUYTSEL L, VAN DE VOORDE W, BAERT L. Radical prostatectomy can provide cure for well selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 372-379.
- 42 WALSH P C, DEWEESE T L, EISENBERGER M A. A structured debate: immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer-evidence for deferred treatment. *J Urol* 2001; 166 (2): 508-515; discussion 515-516.
- 43 ZLOTTA A R, ROUMEGUERE T, SCHULMAN CC. Récidive biologique après traitement radical : interprétation et prise en charge. In Ravery V. *Cancer de prostate*. Ed. Springer-Verlag, France, Paris, 2002.

VI. LE STADE N1

- 1 ALAGIRI M., COLTON M.D., SEIDMON E.J., GREENBERG R.E., HANNO P.M. : The staging pelvic lymphadenectomy : implications as an adjunctive procedure for clinically localized prostate cancer. *Br. J. Urol.*, 1997, 80, 243-246.
- 2 BADER P., BURKHARD F.C., MARKWALDER R., STUDER U.E. : Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J. Urol.*, 2003, 169, 849-854.
- 3 BAZINET M., HAMDY S.M., BEGIN L.R., STEPHENSON R.A., FAIR W.R. : Prognostic significance and antigenic heterogeneity Gleason grade, and ploidy of lymph node metastases in patients with prostate cancer. *Prostate*, 1992, 20, 311-326.
- 4 BEISSNER R.S., STRICKER J.B., SPEIGHTS V.O., COFFIELD K.S., SPIEKERMAN A.M., RIGGS M. : Frozen section diagnosis of metastatic prostate adenocarcinoma in pelvic lymphadenectomy compared with nomogram prediction of metastasis. *Urology*, 2002, 59, 721-725.
- 5 BLUESTEIN D.L., BOSTWICK D.G., BERGSTRALH E.H., OESTERLING J.E. : Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J. Urol.*, 1994, 151, 1315-1320.
- 6 BOLLA M., COLLETTE L., BLANK L., WARDE P., DUBOIS J.B., MIRIMANOFF R.O., STORME G., BERNIER J., KUTEN A., STERNBERG C., MATTELAER J., TORECILLA J.L., PFEFFER J.R., LINO-CUTAJAR C., ZURLO A., PIERART M. : Long-term results with intermediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet*, 2002, 360, 103-108.
- 7 BRAUN P., KUHL D., JOHNSON C., PANDYA P., McCORD R. : Stage D1 prostate carcinoma the histologic appearance of nodal metastases and its relationship to survival. *Cancer*, 1990, 65, 538-543.
- 8 BURKHARD F., BADER P., STUDER U.E. : Survival of lymph node positive patients after radical prostatectomy. *Eur. Urol.*, 2001, 39 (suppl.): Abstr 136.
- 9 CHENG L., SLEZAK J., BERGSTRALH E.J., CHEVILLE J.C., SWEAT S., ZINCKE H., BOSTWICK D.G. : Dedifferentiation in the metastatic progression of prostate carcinoma. *Cancer*, 1999, 86, 657-663.
- 10 CHENG L., ZINCKE H., BLUTE M.L., BERGSTRALH E.J., SCHERER B., BOSTWICK D.G. : Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*, 2001, 91, 66-73.
- 11 DANELLA J.F., DEKERNION J.B., SMITH R.B., STECKEL J. : The contemporary incidence of lymph node metastases in prostate cancer : implications for laparoscopic lymph node dissection. *J.Urol.*, 1993, 149, 1488-1491.
- 12 GERVASI L.A., MATA J., EASLEY J.D., WILBANKS J.H., SEALE-HAWKINS C., CARLTON C.E., SCARDINO P.T. : Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J. Urol.*, 1989, 142, 332-336.
- 13 GOLIMBU M., PROVET J., AL ASKARI S., MORALES P. : Radical prostatectomy for stage D1 prostate cancer. Prognostic variables and results of treatment. *Urology*, 1987, 30, 427-435.
- 14 GRANFORS T., MODIG H., DAMBER J.E., TOMIC R. : Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomised study. *J. Urol.*, 1998, 159, 2030-2034.
- 15 HAESE A., EPSTEIN J.I., HULAND H., PARTIN A.W. : Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*, 2002, 95, 1016-1021.
- 16 KUEFER R., LOEFFLER M., RUBIN M.A. : Do patients with locally advanced prostate cancer and high Gleason score as negative predictive marker benefit from radical prostatectomy ? *J. Urol.*, 2002, 167, (suppl. 4), Abstr 696.
- 17 LAWTON C.A., WINTER K., MURRAY K., MATCHTAY M., MESIC J.B., HANKS G.E., COUGHLIN C.T., PILEPICH M.V. : Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiatio therapy for unfavourable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, 15, 937-946.
- 18 LEVRAN Z., GONZALEZ J.A., DIOKNO A.C., JAFRI S.Z.H., STEINERT B.W. : Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer ? *Br. J. Urol.*, 1995, 75, 778-781.
- 19 MARECHAL J.M.: La prostatectomie radicale : résultats et perspectives. Rapport du 88e Congrès de l'AFU, Paris. *Prog. Urol.*, 1994, 4, 729-817.
- 20 Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group : immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council. *Br. J. Urol.*, 1997, 79, 235-246.
- 21 Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group : immediate versus deferred hormone therapy for prostate cancer. *Br. J. Urol.*, 2000, 86, 220.
- 22 MESSING E.M., MANOLA J., SAROSDY M., WILDING G., CRAWFORD E.D., TRUMP D. : Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 1781-1788.
- 23 OEFELEIN M.G., SMITH N.D., GRAYHACK J.T., SCHAEFFER A.J., MC VARY K.T. : Long-term results of radical retropubic prostatectomy in men with high grade carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 1997, 158, 1460-1465.
- 24 PARTIN A.W., KATTAN M.W., SUBONG E.N.P., WALSH P.C., WOJNO K.J., OESTERLING J.E. , SCARDINO P.T., PEARSON J.D. : Combination of prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*, 1997, 277, 1445-1451.

25 PARTIN A.W., YOO J., CARTER H.B., PEARSON J.D., CHAN D.W., EPSTEIN J.I., WALSH P.C. : The use of prostate specific antigen clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J. Urol.*, 1993, 150, 110-115.

26 PETROS J.A., CATALONA W.J. : Lower incidence of unsuspected lymph node metastases in 521 consecutive patients with clinically localized prostate cancer. *J. Urol.*, 1992, 147, 1574-1575.

27 PILEPICH M.V., CAPLAN R., BYHARDT R.W., LAWTON C.A., GALLAGHER M.J., MESIC J.B., HANKS G.E., COUGHLIN C.T., PORTER A., SHIPLEY W.U., GRIGNON D. : Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, 1013-1021.

28 PROUT G.R., HEANEY J.A., GRIFFIN P.P., DALY J.J., SHIPLEY W.U. : Nodal involvement as a prognostic indicator in patients with prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 1980, 124, 226-231.

29 PUPPO P., PERACHINO M. : Clinical stage, prostate specific antigen and Gleason grade to predict extracapsular disease or nodal metastasis in men with newly diagnosed, previously untreated prostate cancer. A multicenter study. *Eur. Urol.*, 1997, 32, 273-279.

30 SEAY T.M., BLUTE M.L., ZINCKE H. : Long-term outcome in patients with pT_xN₊ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation. *J. Urol.*, 1998, 159, 357-364.

31 SGRIGNOLI A.R., STEINER M., WALSH P.C., EPSTEIN J.I. : Histologic parameters at the time of frozen section detection of prostate cancer nodal metastases to identify patients unlikely to benefit from radical prostatectomy. *Mod. Pathol.*, 1993, 6, 69 a.

32 SGRIGNOLI A.R., WALSH P.C., STEINBERG G.D., STEINER M.S., EPSTEIN J.I. : Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer : identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. *J. Urol.*, 1994, 152, 1077-1081.

33 SMITH J.A., MIDDLETON R.G. : Implications of volume of nodal metastasis in patients with adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 1985, 133, 617-619.

34 Standards Options et Recommandations. Cancer de la prostate non métastatique. (ed.) John Libbey, EUROTEXT, 2002.

35 STEINBERG G.D., EPSTEIN J.I., PIANTADOSI S., WALSH P.C. : Management of stage D1 adenocarcinoma of the prostate. The Johns Hopkins experience 1974 to 1987. *J. Urol.*, 1990, 144, 1425-1432.

36 WALSH P.C. : Radical prostatectomy : a procedure in evolution. *Semin. Oncol.*, 1994, 21, 662-671.

37 ZAGARS G.K., SANDS M.E., POLLACK A., VON ESCHENBACH A.C. : Early androgen ablation for stage D1 (N1 to N3, M0) prostate cancer: prognostic variables and outcome. *J. Urol.*, 1994, 151, 1330-1333.

38 ZINCKE H., BERGSTRALH E.J., LARSON-KELLER J.J., FARROW G.M., MYERS R.P., LIEBER M.M., BARRETT D.M., RIFE C.C., GONCHOROFF N.J. : Stage D1 prostate cancer treated by radical prostatectomy and adjuvant hormonal treatment. Evidence for favorable survival in patients with DNA diploid tumors. *Cancer*, 1992, (suppl) 70, 311-323.

39 ZINCKE H., UTZ D.C., TAYLOR W.F. : Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy for clinical stage C prostatic cancer : role of adjuvant treatment for residual cancer and in disease progression. *J. Urol.*, 1986, 135, 1199-1205.

VII. LE STADE METASTATIQUE

1. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol*, 1997, 79, 235-246.
2. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group [see comments]. *Lancet*, 2000, 355, 1491-1498.
3. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obst*, 1967, 124, 1011-1017.
4. BOCCON-GIBOD L., FOURNIER G., BOTTET P., MARECHAL J.M., GUITER J., RISCHMAN P., HUBERT J., SORET J.Y., MANGIN P., MALLO C., FRAYSSE C.E.: Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol*, 1997, 32, 391-395; discussion 395-396.
5. BOUCHOT O., LENORMAND L., KARAM G., PRUNET D., GASCHIGNARD N., MALINOVSKY J.M., BUZELIN J.M.: Intermittent androgen suppression in the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur. Urol.*, 2000, 38, 543-549.
6. CHENG L., ZINCKE H., BLUTE M.L., BERGSTRALH E.J., SCHERER B., BOSTWICK D. G.: Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*, 2001, 91, 66-73.
7. CHERRIER M.M., ROSE A.L., HIGANO C.: The effects of combined androgen blockade on cognitive function during the first cycle of intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer. *J Urol*, 2003, 170, 1808-1811.
8. CONROY T., MALISSARD L., DARTOIS D., LUPORSI E., STINES J., CHARDOT C.: [Natural history and development of bone metastasis. Apropos of 429 cases]. *Bull. Cancer*, 1988, 75, 845-857.
9. CRAWFORD E.D., EISENBERGER M.A., MCLEOD D.G., SPAULDING J.T., BENSON R., DORR F.A., BLUMENSTEIN B.A., DAVIS M.A., GOODMAN P. J.: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 419-424.
10. DANIELL H.W.: Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J. Urol.*, 1997, 157, 439-444.
11. DANIELL H.W., DUNN S.R., FERGUSON D.W., LOMAS G., NIAZI Z., STRATTE P.T.: Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J. Urol.*, 2000, 163, 181-186.
12. DENIS L.J., KEUPPENS F., SMITH P.H., WHELAN P., DE MOURA J.L., NEWLING D., BONO A., SYLVESTER R.: Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. *Eur. Urol.*, 1998, 33, 144-151.
13. DIJKMAN G.A., JANKNEGT R.A., DE REIJKKE T.M., DEBRUYNE F.M.: Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. *J. Urol.*, 1997, 158, 160-163.
14. GARDINER R.A., NICOL D.L., GREEN H.J., YAXLEY J., WATSON R., MACTAGGART P., HEADLEY B.C., SWANSON C., PAKENHAM K.I.: Re: The effects of combined androgen blockade on cognitive function during the first cycle of intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer. *J. Urol.*, 2004, 172, 774; author reply 774-775..
15. GREEN H.J., PAKENHAM K.I., HEADLEY B.C., YAXLEY J., NICOL D.L., MACTAGGART P.N., SWANSON C., WATSON R.B., GARDINER R.A.: Altered cognitive function in men treated

- for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int.*, 2002, 90, 427-432.
16. GROSSFELD G.D., CHAUDHARY U.B., REESE D.M., CARROLL P.R., SMALL E.J.: Intermittent androgen deprivation: update of cycling characteristics in patients without clinically apparent metastatic prostate cancer. *Urology*, 2001, 58, 240-245.
 17. IVERSEN P., TYRRELL C.J., KAISARY A.V., ANDERSON J.B., VAN POPPEL H., TAMMELA T.L., CHAMBERLAIN M., CARROLL K., MELEZINEK I.: Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J. Urol.*, 2000, 164, 1579-1582.
 18. KARLING P., HAMMAR M., VARENHORST E.: Prevalence and duration of hot flushes after surgical or medical castration in men with prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 1994, 152, 1170-1173.
 19. KLOTZ L., SCHELLHAMMER P., CARROLL K.: A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int.*, 2004, 93, 1177-1182.
 20. KLOTZ L.H., HERR H.W., MORSE M.J., WHITMORE W.F., Jr.: Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer*, 1986, 58, 2546-50.
 21. MESSING E. M., MANOLA J., SAROSDY M.: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 1781-1788.
 22. NEJAT R.J., RASHID H.H., BAGIELLA E., KATZ A.E., BENSON M.C.: A prospective analysis of time to normalization of serum testosterone after withdrawal of androgen deprivation therapy. *J. Urol.*, 2000, 164, 1891-1894.
 23. OH W.K., MANOLA J., BITTMANN L., BRUFISKY A., KAPLAN I. D., SMITH M.R., KAUFMAN D.S., KANTOFF P.W.: Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. *Urology*, 2003, 62, 99-104.
 24. PETHER M., GOLDENBERG S.L., BHAGIRATH K., GLEAVE M.: Intermittent androgen suppression in prostate cancer: an update of the Vancouver experience. *Can. J. Urol.*, 2003, 10, 1809-1814.
 25. POUND C.R., PARTIN A.W., EISENBERGER M.A., CHAN D.W., PEARSON J.D., WALSH P.C.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 1999, 281, 1591-1597.
 26. RASHID M.H., CHAUDHARY U.B. : Intermittent androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Oncologist*, 2004, 9, 295-301.
 27. SCHERR D., PITTS W.R., Jr., VAUGHN E.D., Jr. : Diethylstilbestrol revisited : androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. *J. Urol.*, 2002, 167, 535-538.
 28. SCHRODER F.H., COLLETTE L., DE REIJKJE T.M., WHELAN P. : Prostate cancer treated by anti-androgens: is sexual function preserved? EORTC Genitourinary Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br. J. Cancer*, 2000, 82, 283-290.
 29. SCHRODER F. H., WHELAN P., DE REIJKJE T. M., KURTH K. H., PAVONE-MACALUSO M., MATTELAER J., VAN VELTHOVEN R. F., DEBOIS M., COLLETTE L.: Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur. Urol.*, 2004, 45, 457-464.
 30. SEIDENFELD J., SAMSON D. J., ARONSON N., ALBERTSON P. C., BAYOUMI A. M., BENNETT C., BROWN A., GARBER A., GERE M., HASSELBLAD V., WILT T., ZIEGLER K.: Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ)*, 1999, 5, i-vii, 1-246, 11-36.
 31. SEIDENFELD J., SAMSON D. J., HASSELBLAD V., ARONSON N., ALBERTSEN P. C., BENNETT C. L., WILT T. J.: Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132, 566-577.
 32. SERRETTA V., DARICELLO G., DISPENZA N., ALLEGRO R., PAVONE C. and PAVONE-MACALUSO M.: Long-term outcome of antiandrogen monotherapy in advanced prostate carcinoma: 12-year results of a phase II study. *BJU Int.*, 2003, 92, 545-549; discussion 549-550.
 33. SGRIGNOLI A. R., WALSH P. C., STEINBERG G. D., STEINER M. S., EPSTEIN J. I.: Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. *J. Urol.*, 1994, 152, 1077-1081.
 34. WALSH P. C., DEWEESE T. L., EISENBERGER M. A.: A structured debate: immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer-evidence for deferred treatment. *J. Urol.*, 2001, 166, 508-515; discussion 515-516.

VIII. LE CANCER DE LA PROSTATE EN ECHAPPEMENT HORMONAL

1. ABRATT RP, BRUNE D, DIMOPOULOS MA, KLIMENT J, BREZA J, SELVAGGI P, BEUZEOC P, DEMKOW T, OUDARD S. Randomized phase III study of iv vinorelbine plus hormonotherapy versus hormonotherapy alone in hormone-refractory prostate cancer. *Ann. Oncol.*, 2004, (sous presse).
2. AGUS DB, SCHER HI, HIGGINS B, FOX WD, HELLER G, FAZZARI M, CORDON-CARDO C, GOLDE DW. Response of prostate cancer to anti-HER-2/neu antibody in androgen dependent and independent human xenograft models. *Clin. Cancer Res.*, 1999, 59, 4761-4764.
3. AHMANN FR, SAAD F, MERCIER R, ET AL. Interim results of a phase III study of the matrix metalloprotéinase inhibitor Prinomastat in patients having metastatic, hormone refractory prostate cancer. *Proc. ASCO*, 2001, Abst. 692.
4. BEER TM, EILERS KM, GARZOTTO M, EGORIN MJ, LOWE BA, HENNER WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, 123-128.
5. BEER TM, HOUGH KM, GARZOTTO M, LOWE BA, HENNER WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in advanced prostate cancer. *Seminars Oncol.*, 2001, 28, 4, suppl 15: 49-55.
6. BEER TM, PIERCE WC, LOWE BA, HENNER WD. Phase II study of weekly docetaxel in symptomatic androgen independent prostate cancer. *Ann Oncol* 2001; 12 (9):1273-1279
7. BERRY W, DAKHIL S, GREGURICH MA, ASMAR L. Phase II trial of single-agent weekly docetaxel in hormone-refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. *Seminars Oncol* 2001; 28, 4, suppl 15: 8-15
8. CARDUCCI M, NELSON JB, SAAD F, SCHULMAN C, DEARNALEY DP, STEEP DJ, HULTING SM, ISAACSON JD, ALLEN AR, NISEN P. Effects of atrasentan on disease progression and biological markers in men with metastatic refractory prostate cancer: phase III study. *Proc ASCO* 2004, Abstr 4508
9. CARDUCCI MA, PADLEY RJ, BREUL J, VOGELZANG NJ, ZONNENBERG BA, DALIANI DD, SCHULMAN CC, NABULSI AA, HUMERICKHOUSE RA, WEINBERG MA, SCHMITT

- JL, NELSON JB. Effect of endothelin-A receptor blockade with atrasentan on tumor progression in men with hormone-refractory prostate cancer: a randomized, phase II, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21(4):679-89.
10. COPUR MS, LEDAKIS P, LYNCH J, HAUKE R, TARANTOLO S, BOLTON M, NORVELL M, MUHVIC J, HAKE L, WEND J. Weekly docetaxel and estramustine in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Seminars Oncol* 2001; 28, 4, suppl 15: 16-21.
 11. CRAFT N, SHOSTAK Y, CAREY M, SAWYERS CL. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2 tyrosine kinase. *Nat Med* 1999; 5: 280-285
 12. DAHIYA R, BOYLE B, PARK HD, KURHANEWICZ J, MACDONALD JM, NARAYAN P, DAHIYA R, BOYLE B, PARK HD ET AL. 13- cis-retinoic-mediated growth inhibition of Du-145 human prostate cancer cells. *Biochem Mol Biol Int* 1994; 32:1-12.
 13. DEARNALEY DP, SYDES MR, MASON MD, STOTT M, POWELL CS, ROBINSON AC, THOMPSON PM, MOFFAT LE, NAYLOR SL, PARMAR MK; MRC PR05 COLLABORATORS. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC Trial). *J Natl Cancer Inst.* 2003 Sep 3;95(17):1300-11.
 14. EYMARD JC, JOLY F, PRIOU F, ZANETTI A, RAVAUD A, KERBRAT P, MOUSSEAU M, PAULE B, TOUZE F, ECSTEIN-FRAISSE E. Phase II randomized trial of docetaxel plus estramustine versus docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Proc ASCO* 2004, Abstr 4603.
 15. FERRARI AC, STONE N, STOCK R, BEDNAR M, ESSESSE I, SINGH H, BALDWIN Y, MANDELI J. 13-cis retinoic acid and complete androgen blockade in advanced hormone-naïve prostate cancer patients: report of a phase II randomized study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 538-544
 16. FIELDS-JONES S, KOLETSKY A, WILDING G, O'ROURKE M, O'ROURKE T, ECKARDT J, YATES B, MCGUIRT C, BURRIS HA. Improvements in clinical benefit with vinorelbine in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: a phase II trial. *Ann Oncol* 1999; 10: 1307-1310
 17. FIGG WD, DAHUT W, DURAY P, HAMILTON M, TOMPKINS A, STEINBERG SM, JONES E, PREMKUMAR A, LINEHAN WM, FLOETER MK, CHEN CC, DIXON S, KOHLER DR, KRUGER EA, GUBISH E, PLUDA JM, REED E. A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1888-1893
 18. FRIEDLAND D, COHEN J, MILLER R JR, VOLOSHIN M, GLUCKMAN R, LEMBERSKY B, ZIDAR B, KEATING M, REILLY N, DIMITT B. A phase II trial of docetaxel (taxotere) in hormone-refractory prostate cancer: correlation of antitumor effect to phosphorylation of Bcl-2. *Sem Oncol* 1999; 26 (suppl 17): 19-23
 19. GAO M, OSSOWSKI L, FERRARI A. Activation of Rb and decline in androgen receptor protein precede retinoic acid-induced apoptosis in androgen-dependant LNCaP cells and their androgen-independent derivative. *J Cell Physiol* 1999: 336-346
 20. HALGUNSET J, SUNDE A, LUNDMO PI. Retinoic acid (RA): an inhibitor of 5 alpha-reductase in human prostatic cancer cells. *J Ster Biochem* 1987; 28: 731-736
 21. HUDES GR, NATHAN F, KHATER C, HAAS N, CORNFIELD M, GIANTONIO B, GREENBERG R, GOMELLA L, LITWIN S, ROSS E, ROETHKE S, MCALEER C. Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3156-3163
 22. KANTOFF PW, HALABI S, CONAWAY M, PICUS J, KIRSHNER J, HARS V, TRUMP D, WINER EP, VOGELZANG NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in patients with hormone refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study (9182). *J Clin Oncol* 1999 ;17: 2506-2513
 23. KELLY WK, CURLEY T, SLOVIN S, HELLER G, MCCAFFREY J, BAJORIN D, CIOLINO A, REGAN K, SCHWARTZ M, KANTOFF P, GEORGE D, OH W, SMITH M, KAUFMAN D, SMALL EJ, SCHWARTZ L, LARSON S, TONG W, SCHER H. Paclitaxel, Estramustine phosphate, and carboplatin in patients with advanced prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, 44-53.
 24. KELLY WK, OSMAN I, REUTER VE, CURLEY T, HESTON WD, NANUS DM, SCHER HI. The development of biologic endpoints in patients treated with differentiation agents: an experience of retinoids in prostate cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2000; 6, 838-846.
 25. LOGOTHETIS CL. Docetaxel in the treatment of prostate cancer: opportunities for combinations regimens and challenges to development. *Seminars Oncol.* 2001, 28, 4, suppl 15, 1-2.
 26. MORRIS MJ, REUTER VE, KELLY WK, SLOVIN SF, KENNESON K, VERBEL D, OSMAN I, SCHER HI. HER-2 profiling and targeting in prostate carcinoma. A phase II trial of trastuzumab alone and with paclitaxel. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 94, 980-986.
 27. OUDARD S, BANU E, BEUZEBOC P, VOOG E, DOURTHE LM, HARDY-BESSARD C, LINASSIER C, SCOTTE F, COSCAS Y, GUINET F, ANDRIEU JM FOR THE ARTIC GROUP. Superior activity of docetaxel, estramustine and rednisonne regimens versus mitoxantrone and prednisone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* (à paraître).
 28. OUDARD S, CATY A, HUMBLET Y, BEAUDUIN M, SUC E, PICCART M, ROLLAND F, FUMOLEAU P, BUGAT R, HOUYAU P, MONNIER A, SUN X, MONTCUQUET P, BREZA J, NOVAK J, GIL T, CHOPIN D. Phase II study of vinorelbine in patients with androgen-independent prostate cancer. *Ann. Oncol.*, 2001, 12, 847-852.
 29. PETRYLAK DP, MACARTHUR R, O'CONNOR J, SHELTON G, WEITZMAN A, JUDGE T, ENGLAND-OWEN C, ZUECH N, PFAFF C, NEWHOUSE J, BAGIELLA E, HETJAN D, SAWCZUK I, BENSON M, OLSSON C. : Phase I of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, 958-967.
 30. PETRYLAK DP, TANGEN CM, HUSSAIN MH, LARA PN JR, JONES JA, TAPLIN ME, BURCH PA, BERRY D, MOINPOUR C, KOHLI M, BENSON MC, SMALL EJ, RAGHAVAN D, CRAWFORD ED. : Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 351, 1513-1520.
 31. PICUS J, SCHULTZ M. : Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results. *Semin. Oncol.*, 1999, 26, 5, 14-18.
 32. RAHMAN M, MIYAMOTO H, CHANG C. : Androgen receptor coregulators in prostate cancer: mechanisms and clinical implications. *Clin. Cancer Res.*, 2004, 10, 2208-2219.
 33. RYAN CW, STADLER WM, VOGELZANG NJ. : Docetaxel and exisulind in hormone-refractory prostate cancer. *Seminars Oncol.*, 28, (suppl 15), 56-61.
 34. SAAD F, GLEASON DM, MURRAY R, TCHEKMEDIYAN S, VENNER P, LACOMBE L, CHIN JL, VINHOLES JJ, GOAS JA, CHEN B. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002, 94, 1458-1468.

35. SINIBALDI VJ, CARDUCCI MA, MOORE-COOPER S, LAUFER M, ZAHURAK M, EISENBERGER MA. : Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma. *Cancer*, 2002, 94, 1457-1465.
36. STEARNS ME, WANG M, FUDGE K. : Liarozole and 13-cis-retinoic acid anti-prostatic tumour activity. *Cancer Research*, 1993, 53, 3073-307.
37. SWEENEY CJ, MONACO FJ, JUNG SH, WASIELEWSKI MJ, PICUS J, ANSARI RH, DUGAN WM, EINHORN LH. : A phase II Hoosier Oncology Group study of vinorelbine and estramustine phosphate in hormone-refractory prostate cancer. *Ann. Oncol.*, 2002, 13, 435-440.
38. TANNOCK IF, DE WIT R, BERRY WR, HORTI J, PLUZANSKA A, CHI KN, OUDARD S, THEODORE C, JAMES ND, TURESSON I, ROSENTHAL MA, EISENBERGER MA., TAX 327 INVESTIGATORS. : Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, 1502-1512.
39. TANNOCK I.F., OSOBA D., STOCKLER M.R., ERNST D.S., NEVILLE A.J., MOORE MJ, ARMITAGE GR, WILSON JJ, VENNER PM, COPPIN CM, MURPHY KC. : Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone and low dose prednisone in patients with hormonally resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 1556-1564.
40. TOLCHER A.W. : Preliminary phase I results of G3139 (anti-sense oligonucleotide) therapy in combination with docetaxel in hormone-refractory prostate cancer. *Seminars Oncol.*, 2001, 28, 4, (suppl 15), 67-70.
41. WEBBER M., WAGHRAY A. : Urokinase-mediated extracellular matrix degradation by human prostatic carcinoma cells and its inhibition by retinoic acid. *Clin. Cancer Res.*, 1995, 7, 755-761.
42. YAGODA A., PETRYLAK D. : Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer. *Cancer*, 1993, 71, 1098-1109.

IX. ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES ET PLACE DES EXAMENS MICROSCOPIQUES EXTEMPORANES DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE PROSTATE LOCALISE T1-T2

1. ALAGIRI M, COLTON MD, SEIDMON EJ, GREENBERG RE, HANNO PM. The staging pelvic lymphadenectomy: implications as an adjunctive procedure for clinically localized prostate cancer. *Br J Urol*, 80: 243-246, 1997.
2. BADER P, BURKHARD FC, MARKWALDER R, STUDER UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer ? *J Urol*, 168: 514-518, 2002.
3. BEISSNER R S, STRICKER J B, SPEIGHTS V O, COFFIELD K S, SPIEKERMAN A M, RIGGS M. Frozen section diagnosis of metastatic prostate adenocarcinoma in pelvic lymphadenectomy compared with nomogram prediction of metastasis. *Urology*, 59: 721-725, 2002.
4. BHATTA-DHAR N, REUTHER AM, ZIPPE C, KLEIN EA. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. *Urology* 2004; 63:528-31.
5. BORLEY N, FABRIN K, SRIPRASAD S, et al. Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more accurate staging in "high-risk" prostate cancer compared to MRI or CT. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37:382-6.
6. BURKHARD F, BADER P, STUDER U E. Survival of lymph node positive patients after radical prostatectomy. *Eur Urol*, suppl., 39: Abstr 136, 2001.
7. CRAWFORD E D, BATUELLO J T, SNOW P et al. The use of artificial intelligence technology to predict lymph node spread in men with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*, 88: 2105-2109, 2000.
8. DAVIS G L. Sensitivity of frozen section examination of pelvic lymph nodes for metastatic prostate carcinoma. *Cancer* , 76 : 661-668, 1995.
9. DENOUEX Y, BLANC-VINCENT MP, SIMONY-LAFONTAINE J, VERRIELE-BEURRIER V, BRIFFOD M, VOIGT JJ. : Standards, Options et Recommandations 2002 bonnes pratiques de l'acheminement et de la prise en charge initiale d'un prélèvement en anatomie et cytologie pathologiques en cancérologie. *Ann Pathol* 2003; 23 : 266-273.
10. FROMONT G, BAUMERT H, CATHELIN X, ROZET F, VALIDIRE P, VALLANCIEN G. Intraoperative frozen section analysis during nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1843-6.
11. GIL-VERNET J.M. : Prostate cancer: anatomical and surgical considerations. *Br J Urol*, 78 (2): 161-168, 1996.
12. HEIDENREICH A., VARGA Z, VON KNOBLOCH R. : Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J. Urol.*, 2002, 167, 1681-1686.
13. HERRELL S.D., TRACHTENBERG J., THEODORESCU D. : Staging pelvic lymphadenectomy for localized carcinoma of the prostate: a comparison of 3 surgical techniques. *J. Urol.*, 1997, 157, 1337-1339.
14. KUEFER R, LOEFFLER M, RUBIN MA. : Do patients with locally advanced prostate cancer and high Gleason score as negative predictive marker benefit from radical prostatectomy ? *J. Urol.*, 2002, 167 (suppl. 4), Abstr 696.
15. MOLINIE V, VIEILLEFOND A, COCHAND-PRIOU B, DAUGE-GEFFROY MC, LEFRERE-BELDA MA, DE FROMONT M, LESOURD A, TOUBLANC M, BERGER N, BOUVIER R, VILLERS A : Recommandations pratiques pour les prélèvements prostatiques. *Ann. Pathol.* 1999, 19, 549- 56.
16. NOGUCHI M, STAMEY T A, McNEAL JE, YEMOTO CM. : Preoperative serum prostate specific antigen does not reflect biochemical failure rates after radical prostatectomy in men with large volume cancer. *J. Urol.*, 2000, 164, 1596-1600.
17. PARTIN A.W., YOO J., CARTER H.B., PEARSON J.D., CHAN D.W., EPSTEIN J.I., WALSH P.C. : The use of prostate specific antigen clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J. Urol.*, 1993, 150, 110-115.
18. PENEAU M, VILLERS A, MOLINIE V, THEIS D, SOULIE M. : Indications de la lymphadénectomie ilio-obturatrice dans le cancer de la prostate cliniquement localisé. *Prog. Urol.*, 2004, 14 : 287-294.
19. PLAWKER MW, FLEISHER JM, VAPNEK EM, MACCHIA R.J. : Current trends in prostate cancer diagnosis and staging among United States urologists.. *J. Urol.*, 1997, 158, 1853-1858.
20. PROUT GR, HEANEY JA, GRIFFIN PP, DALY JJ, SHIPLEY WU. : Nodal involvement as a prognostic indicator in patients with prostatic carcinoma . *J. Urol.*, 1980, 124, 226-231.
21. SGRIGNOLI AR, WALSH PC, STEINBERG GD, STEINER MS, EPSTEIN JI. Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer : identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. *J. Urol.*, 1994, 152, 1077-1081.
22. STONE NN, STOCK RG, UNGER P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J. Urol*, 1997, 158, 1891-1894.

23. TAKASHIMA H, EGAWA M, IMAO T, FUKUDA M, YOKOYAMA K, NAMIKI M. Validity of sentinel lymph node concept for patients with prostate cancer. *J. Urol.*, 2004; 171, 2268-2271.
24. VILLERS A, POMMIER P, BATAILLARD A, FERVERS B, BACHAUD JM, BERGER N, BERTRAND AF, BOUVIER R, BRUNE D, DAVER A, FONTAINE E, HAILLOT O, LAGRANGE JL, MOLINIE V, MURATET JP, PABOT DU CHATELARD P, PENEAU M, PRAPOTNICH D, RAVERY V, RICHAUD P, ROSSI D, SOULIE M; FNCLCC; AFU. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with nonmetastatic prostate cancer (2001). *Br. J. Cancer*, 2003, 89, Suppl 1:S50-8.
25. WEINGARTNER K, RAMASWAMY A, BITTINGER A, GERHARZ EW, VOGEL D, RIEDMILLER H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J. Urol.*, 1996, 156, 1969-1971.
26. WAWROSCHEK F, VOGT H, WECKERMANN D, WAGNER T, HAMM M, HARZMANN R. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *J. Urol.*, 2001, 166 1715-1719.
27. WILKINSON E J, HAUSE E. Probability in lymph node sectioning. *Cancer*, 1974, 33, 1269-1274.
28. YOUNG M P, KIRBY RS, O'DONOGHUE EP, PARKINSON MC. Accuracy and cost of intra operative lymph node frozen sections at radical prostatectomy. *J. Clin. Pathol.*, 1999, 52, 925-927.