



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate

French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Prostate cancer

F. Rozet^{a,b,*}, C. Hennequin^{a,c}, J.-B. Beauval^{a,d},
P. Beuzeboc^{a,e}, L. Cormier^{a,f}, G. Fromont-Hankard^{a,g},
P. Mongiat-Artus^{a,h}, G. Ploussard^{a,i}, R. Mathieu^{a,j},
L. Brureau^{a,k}, A. Ouzzane^{a,l}, D. Azria^{a,m},
I. Brenot-Rossi^{a,n}, G. Cancel-Tassin^{a,o}, O. Cussenot^{a,p},
X. Rebillard^{a,q}, T. Lebret^{a,e}, M. Soulié^{a,r},
R. Renard Penna^{a,o,s}, A. Méjean^{a,t}

^a Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie, groupe prostate, maison de l'urologie, 11, rue Viète, 75017 Paris, France

^b Service d'urologie, institut mutualiste Montsouris, université René-Descartes, 42, boulevard Jourdan, 75674 Paris, France

^c Service de radiothérapie, Saint-Louis Hospital, AP-HP, 75010 Paris, France

^d Service d'urologie, oncologie médicale, institut universitaire du cancer Toulouse-Oncopole, CHU Rangueil, 31100 Toulouse, France

^e Service d'urologie, hôpital Foch, 92150 Suresnes, France

^f Service d'urologie, CHU François-Mitterrand, 21000 Dijon, France

^g CHU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

^h Service d'urologie, hôpital Henri-Mondor, 31, rue du Parc, 94000 Créteil, France

ⁱ Service d'urologie, clinique La Croix du Sud-Saint-Jean Languedoc, institut universitaire du cancer, 31100 Toulouse, France

^j Service d'urologie, hôpital de Rennes, 2, rue Henri-le-Guilloux, 35033 Rennes cedex 9, France

^k Inserm, U1085, IRSET, 97145 Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

^l Service d'urologie, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, rue Michel-Polonovski, 59000 Lille, France

^m Inserm U1194, ICM, université de Montpellier, 34298 Montpellier, France

ⁿ Institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

^o GRC n° 5 ONCOTYPE-URO, institut universitaire de cancérologie, Sorbonne université, 75020 Paris, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francois.rozet@imm.fr (F. Rozet).

^p Service d'urologie, hôpital Tenon, AP-HP, Sorbonne université, 75020 Paris, France

^q Service d'urologie, clinique mutualiste Beau-Soleil, 119, avenue de Lodève, 34070 Montpellier, France

^r Centre hospitalier universitaire Rangueil, 31059 Toulouse, France

^s Service de radiologie, hôpital Tenon, AP-HP, 75020 Paris, France

^t Service d'urologie, hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris Descartes, Assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP), 75015 Paris, France

Reçu le 10 août 2018 ; accepté le 14 août 2018

Disponible sur Internet le 2 novembre 2018

MOTS CLÉS

Cancer de la prostate ;
Diagnostic ;
Traitement ;
Recommandations

Résumé

Objectif. — Le but du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie est de proposer une mise à jour des recommandations dans la prise en charge du cancer de la prostate.

Méthodes. — Une revue systématique (Medline) de la littérature de 2016 à 2018 a été conduite par le CCAFU concernant les éléments du diagnostic, les options de traitement et la surveillance du cancer de la prostate, en évaluant les références avec leur niveau de preuve.

Résultats. — Les recommandations précisent la génétique, l'épidémiologie et les moyens diagnostiques du cancer de la prostate. L'IRM, examen d'imagerie de référence du cancer localisé, est recommandée avant la réalisation de biopsies prostatiques. Le score de Gleason est redéfini par l'ISUP en 5 groupes pronostiques. Les moyens thérapeutiques sont détaillés, puis recommandés en fonction des situations cliniques. La surveillance active est une option thérapeutique de référence pour les tumeurs de faible risque évolutif. La chirurgie reste une solution thérapeutique majeure du cancer de la prostate localisé. Elle doit être envisagée dans un cadre multimodal pour les formes à haut risque. La radiothérapie doit utiliser une technique conformationnelle tridimensionnelle si possible en modulation d'intensité à une dose ≥ 76 Gy. L'hypofractionnement modéré apporte un contrôle biochimique équivalent sans augmentation majeure de la toxicité. L'hormonothérapie courte peut être associée à l'irradiation pour les tumeurs de risque intermédiaire « fort ». Pour les formes à haut risque, l'association à une hormonothérapie longue reste la référence. L'hormonothérapie est le traitement de fond au stade métastatique. La prévention des effets secondaires de l'hormonothérapie est fondamentale. L'hormono-chimiothérapie de première ligne pour le traitement des cancers de la prostate métastatiques hormono- et chimio-naïfs est un traitement standard en cas de cancer d'emblée métastatique chez les patients dont l'état de santé est compatible avec l'usage de docétaxel. Dans cette situation, l'association de l'hormonothérapie à l'abiratérone devient également un nouveau standard thérapeutique. Chez les patients présentant un cancer de prostate résistant à la castration (CPRC), l'apport des nouvelles thérapies qui ont émergé ces dernières années, aide à mieux contrôler la progression tumorale et à améliorer la survie.

Conclusion. — Cette actualisation des recommandations françaises doit contribuer à améliorer la prise en charge des patients porteurs d'un cancer de la prostate.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Prostate cancer;
Diagnosis;
Treatment;
Guidelines

Summary

Objective. — The purpose of the guidelines national committee ccAFU was to propose updated French guidelines for prostate cancer.

Methods. — A Medline search was achieved between 2016 and 2018, as regards diagnosis, options of treatment and follow-up of prostate cancer, and to evaluate the different references specifying their levels of evidence.

Results. — Epidemiology, classification, staging systems, diagnostic evaluation of prostate cancer are reported. Disease management options are detailed. Recommendations are reported according to the different clinical situations. Active surveillance is a major option in low risk PCa. Radical prostatectomy remains a standard of care of localized PCa. The three-dimensional conformal radiotherapy is the technical standard. A dose of ≥ 76 Gy is recommended. Moderate hypofractionation provides short-term biochemical control comparable to conventional fractionation. In case of intermediate risk PCa, radiotherapy can be combined with short-term androgen deprivation therapy (ADT). In case of high-risk disease, long-term ADT remains the standard of care. ADT is the backbone therapy of metastatic disease. In men with metastases

at first presentation, upfront chemotherapy combined with ADT should be considered as a standard. In this situation, the combination of ADT and abiraterone acetate also becomes a new standard. In case of metastatic castration-resistant PCa (mCRPC), new hormonal treatments and chemotherapy provide a better control of tumor progression and increase survival.

Conclusion. — These updated French guidelines will contribute to increase the level of urological care for the diagnosis and treatment for prostate cancer.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Préambule

Les grades des niveaux de preuve des recommandations sont désormais symbolisés par un code couleur comme expliqué ci-dessous :

Recommandations	Grade
Bleu foncé : niveau de preuve élevé / recommandation incontournable / grade A	
Bleu moyen : niveau de preuve robuste / recommandation solide / grade B	
Bleu clair : niveau de preuve faible / Avis d'expert / grade C	

Génétique

Il existe deux types de prédisposition génétique au cancer de la prostate (CaP) : l'hérédité monogénique, rare (5 % des cas), et l'hérédité polygénique, prédominante (95 % des cas).

L'hérédité monogénique répond à des critères établis de longue date, devant être recherchés systématiquement à l'interrogatoire : nombre de cas de cancers de la prostate ou du sein dans la famille, leur répartition dans une branche familiale et leur âge de survenue (Tableau 1). Les gènes en cause sont le plus souvent *BRCA2* (et *BRCA1*) et *HOXB13* (variant *G84E*), bien que d'autres gènes aient pu être incriminés de façon isolée (*ATM*, *BRIP1*, *MUTYH*, *PALB2*, *FLII*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*) [1,2]. La caractéristique des cancers héréditaires monogéniques est un âge de survenue précoce, les cancers *BRCA2* mutés et *HOXB13* mutés étant aussi marqués par une grande agressivité.

L'hérédité polygénique est délicate à analyser. Si 20 % des cas de cancers de prostate sont associés à un antécédent familial, plus d'une centaine de variants génétiques ont été associés à une augmentation du risque de cancer de la prostate dans des populations d'origines ethniques diverses [3].

Devant une histoire familiale de cancer du sein héréditaire (\pm de l'ovaire héréditaire), il est recommandé d'adresser le patient en consultation d'oncogénétique pour rechercher une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Devant un cancer de la prostate agressif (score de Gleason élevé ou stade localement avancé ou métastatique) chez un patient de moins de 50 ans, il est recommandé d'adresser le patient en consultation d'oncogénétique pour

rechercher une mutation des gènes *BRCA2* et *HOXB13* (niveau de preuve 2a).

Il serait souhaitable de disposer d'une stratégie de suivi adapté au risque de chaque patient. Il est recommandé de proposer aux patients à risque élevé une surveillance étroite et de les adresser dans un centre référent (niveau de preuve 4).

Recommandations	Grade
Une consultation d'onco-génétique doit être proposée aux patients : - de familles de cancer du sein et de l'ovaire - ayant eu un cancer de la prostate agressif avant 50 ans	
Il est souhaitable que les patients ayant un risque génétique élevé de cancer de la prostate aient une surveillance spécialisée	

Épidémiologie

Épidémiologie

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers en France : 16 % des cas incidents de l'ensemble des cancers et 28 % des cas chez l'homme. Le nombre de nouveaux cas observés en 2011 s'élevait à 53 917 (<http://www.lesdonnees.ecancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/19-epidemiologie-cancer-prostate-france-metropolitaineessentielles.html#ind4>).

Après une forte augmentation de l'incidence entre 1980 (20 000 cas — 24,8/100 000 hommes-années) et 2005 (64 457 cas — 124,5/100 000) du fait de l'usage large du PSA et de l'amélioration des moyens diagnostiques, on a observé une baisse très nette de celle-ci en 2011 (53 917 cas — 97,7/100 000). Cette diminution d'incidence s'est faite sentir initialement sur les classes d'âges les plus élevées. L'âge moyen au diagnostic est actuellement de 70 ans. Toute projection d'incidence est hasardeuse étant donné les fluctuations à court terme. Elles sont essentiellement liées aux évolutions récentes et rapides des pratiques médicales (diminution du nombre de dosages de PSA et du nombre de biopsies). L'estimation pour l'année 2012 (56 841 nouveaux cas) est fondée sur une hypothèse de stabilité de l'incidence [4–6].

Le cancer de la prostate se situe au cinquième rang des décès par cancer tous sexes confondus. Il représente 7,5 % de l'ensemble des décès par cancer et se situe au troisième rang de décès par cancer chez l'homme [5]. En France,

Tableau 1 Critères des formes héréditaires de cancer de la prostate.

Trois cas de cancer de la prostate chez des apparentés du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel)

Deux cas de cancer de la prostate, diagnostiqués avant l'âge de 55 ans, chez des apparentés du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième (neveux, oncles du côté maternel ou paternel)

8893 décès par cancer de la prostate sont ainsi survenus en 2011. Le taux de mortalité augmente avec l'âge. Plus de trois quarts des décès surviennent après 75 ans, avec un âge médian de 83 ans [4–6]. L'évolution de la mortalité est très différente de celle de l'incidence puisqu'on observe sa baisse régulière depuis la fin des années 1990 (de 18/100 000 en 1990 à 10,5/100 000 en 2011). Cette baisse s'est particulièrement et initialement faite sentir chez les sujets jeunes. Elle est attribuée à deux facteurs principaux. Premièrement, la pratique d'une détection précoce permettant de diagnostiquer les cancers dans leur fenêtre de curabilité et dans des présentations de bon pronostic, à moindre risque létal [4]. Deuxièmement, à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, notamment des formes métastatiques résistant à la castration [7].

Aux Antilles françaises, l'incidence du cancer de la prostate et sa mortalité sont plus élevées qu'en France métropolitaine (50 % des cas incidents masculins — 140/100 000), à l'inverse de toutes les autres localisations des cancers (tant chez l'homme que chez la femme). Ceci est en lien avec l'origine ethnique africaine de la majorité de cette population insulaire et probablement la pollution environnementale au chlordécone [8].

Chimioprévention

Les essais de prévention du cancer de la prostate ont essentiellement consisté en des tentatives de chimioprévention. La chimioprévention du cancer de la prostate par le sélénium, la vitamine E ou l'aspirine n'est pas recommandée. L'incidence du cancer de la prostate est probablement plus élevée en cas de prise de vitamine E [9]. La diminution d'incidence du cancer de la prostate obtenue par l'usage de finastéride ou de dutastéride ne porte que sur les cancers détectés par biopsies réalisées systématiquement et non selon les règles actuelles qui guident le diagnostic précoce. Nous ne disposons pas de données suffisantes sur les effets à long terme de ces molécules utilisées à fin de prévention (niveau de preuve 1b) [10,11].

Aucune modalité de prévention du cancer de la prostate ne peut être recommandée actuellement

réduction de la mortalité spécifique et le maintien, ou l'amélioration de la qualité de vie de la population dépistée, éventuellement ajustée aux coûts de la démarche. Il s'agit d'une mesure de santé publique réalisant la synthèse de données scientifiques et de priorités de politique de santé publique dans un territoire donné.

La détection précoce du CaP consiste à rechercher la maladie chez un patient asymptomatique considéré individuellement. Son évaluation se fonde sur l'analyse de l'état de santé de cet individu avec un objectif spécifique individuel. Il s'agit d'une pratique médicale réalisant la synthèse de données scientifiques et des objectifs de santé propres à ce patient, issue d'un colloque singulier entre un médecin et ce patient.

Le dépistage du cancer de la prostate reste controversé. Cette polémique a été renforcée par les résultats des mortalités spécifiques apparemment contradictoires des 2 plus grosses études randomisées : PLCO et ERSPC [12,13].

Si à ce jour, aucune étude n'a établi de bénéfice du dépistage du CaP pour l'état de santé de la population dépistée, en revanche, le dépistage du CaP a prouvé sa capacité à diminuer la mortalité spécifique de la maladie. Parmi les essais randomisés de dépistage, seules restent valides les données de l'ERSPC qui objectivent un gain de survie spécifique de 21 % à 13 ans [14] et de l'étude de Goteborg dont le gain en survie spécifique est de 42 % [15]. Avec l'augmentation du suivi de l'étude ERSPC, on observe non seulement une diminution persistante de la mortalité, mais aussi une diminution du nombre de patients à dépister (781 à 13 ans) et à traiter (27 à 13 ans) pour obtenir ce résultat. En revanche, l'étude PLCO qui a rapporté une absence de bénéfice sur la mortalité spécifique s'est révélée totalement invalide : le taux de contamination du bras témoin était majeur, proche de 90 % (les hommes du bras témoin avaient ainsi eu plus de tests PSA que ceux du bras dépistage [16]). Cet essai est donc biaisé et ses résultats sont inexploitables pour établir des recommandations de pratique. Une analyse récente des données de PLCO en calant artificiellement sa méthodologie sur celle de l'ERSPC et en corrigeant ses biais montre que le bénéfice en survie spécifique aurait dû être semblable entre ces deux études, mais cette analyse s'appuie sur un calcul mathématique complexe [17].

L'étude randomisée CAP, menée en amont de l'étude ProtecT, consistait à proposer par des généralistes à 408 825 hommes de 50 à 69 ans soit une surveillance standard, soit un dosage unique de PSA. Un PSA supérieur ou égal à 3 ng/mL conduisait à la réalisation de 10 à 12 biopsies écho-guidées [18]. La mortalité par cancer de la prostate n'a pas été différente entre les deux groupes, témoignant d'un taux de mortalité spécifique faible proche de 1 %. Les cancers de haut grade et de stade non localisé étaient identifiés en même proportion dans les deux groupes. Cette étude présente cependant des faiblesses méthodologiques.

Diagnostic

Dépistage—diagnostic individuel précoce

Le dépistage du CaP consiste à rechercher la maladie de façon systématique dans une population asymptomatique. Son évaluation se fonde sur l'analyse de l'état de santé de l'ensemble de cette population avec pour objectif la

Tableau 2 Les points clés de la stratégie de la détection précoce du CaP.

Procédure s'adressant exclusivement aux hommes en bon état fonctionnel et à la probabilité de survie prolongée
 Procédure précédée d'une information non ambiguë indispensable
 Procédure reposant sur la recherche de facteurs de risque (familiaux et ethniques), le toucher rectal et le dosage du PSA
 Procédure initiée à 50 ans en absence de facteur de risque, à 45 ans en cas de facteur de risque familial ou ethnique
 Procédure interrompue à 75 ans généralement
 Procédure à répéter probablement tous les deux ans en cas de facteur de risque, mais intervalle optimal encore non établi (pas de nécessité de répéter la procédure annuellement sauf exception)
 Procédure nécessitant une évaluation

Tableau 3 Densité et cinétique du PSA.

PSA	Unité	Interprétation	Utilisation
Densité	PSA/volume échographique de la prostate	Améliore la valeur diagnostique du PSA dans la tranche de 2,5 à 10 ng/mL	Diagnostic
Temps de doublement (PSADT)	Mois	Augmentation exponentielle	Suivi après traitement du PSA
Vélocité (PSAV)	ng/mL/an	Augmentation linéaire du PSA	Suivi après traitement total dans le temps

L'immense majorité des recommandations nationales et internationales, dont les avis renouvelés de l'INCa, de la CNAMTS et de la HAS, propose d'informer de façon éclairée les hommes avant de leur prescrire un dosage du PSA. Cette information doit porter sur les bénéfices, les incertitudes et les effets secondaires de la détection précoce et doit permettre une décision partagée. Il s'agit donc, non plus d'un dépistage appliqué à une classe d'âge de la population masculine sans discernement, mais d'une détection précoce, éclairée, issue d'un colloque singulier entre un patient et un médecin. L'U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), qui s'était opposée à la prescription de dosage du PSA dans un objectif de diagnostic précoce, vient de modifier ses recommandations [19,20]. Elle recommande de ne pas dépister un patient qui n'exprime pas son souhait de l'être (après avoir reçu une information à ce sujet), sans plus s'opposer à la prescription du PSA pour un diagnostic précoce de cancer de la prostate (recommandations de grade C). En revanche, elle continue de ne pas recommander le dépistage basé sur le PSA chez les hommes de plus de 70 ans (recommandation de grade D).

La stratégie de détection précoce proposée par l'AFU se fonde sur l'information des hommes à tous les temps de leur prise en charge (identification, diagnostic, traitement, gestion des effets secondaires, suivi) et sur la définition d'une stratégie individualisée en fonction des facteurs de risque et de la valeur du PSA ([Tableau 2](#)).

La détection précoce ne s'adresse qu'aux patients ayant un bon état fonctionnel et une probabilité de survie prolongée (10–15 ans) (grade B).

L'échange d'informations non ambiguës est indispensable auprès de tous ces hommes afin qu'ils puissent décider de s'engager ou pas dans une démarche concertée de détection précoce. Il est donc non recommandé de réaliser un dosage du PSA sans avoir préalablement informé le patient (grade

B). Cette information doit porter sur les facteurs de risque, les bénéfices et les incertitudes de la détection précoce, la pertinence de réaliser une biopsie, le risque de surdiagnostic, les options de prise en charge des cancers révélés au premier rang desquelles se place la surveillance active. La concertation pluridisciplinaire (RCP) valide la décision proposée, les effets secondaires potentiels des traitements et leurs prises en charge.

La détection précoce du CaP repose sur l'identification des facteurs de risque, le toucher rectal et le dosage du PSA. Les facteurs de risque reconnus de CaP sont l'âge (augmentation constante du risque), l'ethnie (risque majoré dans les ethnies d'Afrique Noire) et les antécédents familiaux de cancer de la prostate et du sein. La place exacte des nouveaux biomarqueurs, des calculateurs de risque (ERSPC, PCPT) et de l'IRM restent encore à établir et ne peuvent faire l'objet de recommandations.

En cas de facteur de risque (antécédents familiaux de cancer de la prostate ou du sein, origine ethnique africaine ou afro-caribéenne) le dialogue doit s'instaurer dès 45 ans (grade A).

La période de diagnostic précoce s'étend de 50 à, généralement, 75 ans (grade B).

Il n'y a pas de bénéfice à débuter la détection précoce avant 40 ans. Certains préconisent un premier dosage du PSA à 40 ans qui permettrait de déterminer le risque futur de développer un cancer de la prostate agressif [21]. En l'absence de validation, cette pratique ne peut être recommandée actuellement.

Il n'y a pas d'intervalle strictement défini entre deux procédures de détection précoce.

Il n'y a cependant pas de nécessité à reproduire les tests de PSA annuellement (grade B). L'intervalle entre les procédures était de 4 ans dans ERSPC et de 2 ans dans l'étude de Göteborg. Un rythme de 2 ans est probablement indiqué lorsque la valeur du PSA est supérieure à 1 ng/mL à 40 ans

Tableau 4 Conclusions du groupe de travail ICF-uro [24].

PHi	Test sanguin PHI = (-2)pro-PSA/PSA libre x √PSA total Approbation : EMA et FDA Marquage CE - 2009	Pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une biopsie prostatique (BP), à une surveillance active ou à une prostatectomie totale (PT) (niveau de preuve élevé) Valeur ajoutée par rapport aux paramètres conventionnels (PSA, cliniques) (niveau de preuve élevé). Intérêt pronostique dans la pratique clinique à considérer au regard de sa valeur discriminante (OR : 3–5)
4Kscore	Test sanguin Combinaison dans un algorithme de résultats de 4 kallikréines et de données cliniques En attente d'accréditation CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendment)	Pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une BP (niveau de preuve élevé). Permettrait la prédition de l'agressivité tumorale sur pièce de PT (niveau de preuve intermédiaire) Pouvoir discriminant similaire à celui de l'index PHI et supérieur à celui du PSA total. Intérêt en pratique clinique limité en raison de l'absence de données suggérant l'indépendance du 4Kscore par rapport aux variables clinicopathologiques conventionnelles Chez les patients candidats à une PT : valeur pronostique de métastases tardives, supérieure au PSA total (niveau de preuve faible)
MiPS (PCA3 + T2 score)	Test urinaire (massage prostatique) Score PCA3 : concentration de l'ARN du PCA3/PSA T2 score : concentrations des ARNm TMPRSS2 : ERG/PSA PCA3 : approbation FDA T2 score : accréditation CLIA	Pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une BP (niveau de preuve faible). Valeur discriminante élevée et valeur ajoutée par rapport aux variables conventionnelles (niveau de preuve faible) Impact clinique limité car le caractère « indépendant » par rapport aux autres variables conventionnelles n'a pas été évalué Chez les patients potentiellement candidats à une PT : prédition de cancer agressif, sans que le caractère « indépendant » de cette valeur soit démontré
Oncotype DX (GPS)	Test tissulaire (PT ou BP) Signature moléculaire de 17 gènes (12 spécifiques du cancer et 5 de référence) Accréditation CLIA et CAP (College of American Pathologists). Non approuvé par la FDA	Permettrait la reclassification des patients candidats à une surveillance active (SA). Cette valeur discriminante est indépendante des variables cliniques conventionnelles (niveau de preuve intermédiaire) et pourrait conférer une valeur ajoutée à ces mêmes variables (niveau de preuve faible) Valeur pronostique de la progression biochimique après prostatectomie totale (niveau de preuve faible)
Prolaris	Test tissulaire (PT ou BP) Signature moléculaire de 46 gènes (31 spécifiques du cancer et 15 de référence) Accréditation CLIA et CAP Marquage CE	Permettrait de prédire la progression biochimique à 10 ans après prostatectomie, chez les patients à risque clinique faible (niveau de preuve intermédiaire) Valeur pronostique de la mortalité spécifique du cancer de la prostate à 10 ans après traitement conservateur
Decipher	Test tissulaire (PT) Signature moléculaire de 22 gènes Accréditation CLIA	Valeur pronostique indépendante en termes de survenue de métastases après PT ou après progression biochimique ou après radiothérapie adjuvante (niveau de preuve faible). Permettrait de prédire la progression biochimique et la mortalité spécifique du cancer de la prostate (niveau de preuve faible). L'impact clinique est toutefois limité par la faible amplitude de cette discrimination et par l'absence de données ayant démontré sa valeur ajoutée par rapport aux variables conventionnelles et par rapport aux nomogrammes existants

ou supérieur à 2 ng/mL à de 60 ans (niveau 3 – grade B) [21,22].

S'il n'y a pas d'intérêt à répéter la procédure de détection précoce (en particulier le PSA) après, généralement, 75 ans, cette interruption doit être expliquée à l'initiation de la démarche et ultérieurement de façon répétée. Il reste cependant nécessaire d'intégrer le toucher rectal dans l'examen clinique des hommes âgés, afin de ne pas les priver du diagnostic d'un CaP qui se manifesteraient cliniquement.

Les risques associés à la détection précoce sont, directement, d'exposer le patient aux complications de la procédure diagnostique, c'est à dire des biopsies. Les risques sont aussi indirects, liés aux complications de la prise en charge retenue (surveillance active ou traitement curatif) ou liés aux conséquences psychologiques et sociales du diagnostic de cancer.

Parallèlement, la stratégie de détection précoce doit être évaluée conjointement par l'AFU et les agences de santé. Il s'agit de relever les hétérogénéités de pratiques et de permettre, si nécessaire, l'ajustement de la pertinence et de la qualité à chaque étape de la prise en charge : diagnostic, traitement et prise en charge des effets secondaires induits. L'information des hommes, la concertation pluridisciplinaire, la remise d'un Programme personnalisé de soins et la participation aux programmes d'évaluation des pratiques font partie des éléments contribuant à limiter les inégalités des soins.

Diagnostic

TR

Le TR est recommandé préalablement à la prescription du dosage du PSA total [23]. Un TR suspect est associé à un risque plus élevé de tumeur indifférenciée, et est une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA.

PSA

Le PSA est caractéristique de l'épithélium prostatique et non du CaP. Le risque de CaP augmente avec la valeur du PSA total. Le PSA libre n'a que d'exceptionnelles indications et, celles-ci sont réservées aux patients n'ayant pas encore de diagnostic de CaP. Son apport est faible, il permet d'affiner l'indication de biopsies de la prostate dans des cas spécifiques appréciés par l'urologue. La densité du PSA peut aider à poser l'indication d'une première série de biopsies de la prostate. La cinétique du PSA est utile au suivi des patients après traitement (Tableau 3).

Autres biomarqueurs

De nombreux biomarqueurs sanguins, urinaires ou tissulaires ont été développés afin de répondre à la nécessité d'adapter la prise en charge des patients et de distinguer, au sein d'une population atteinte de cancer de la prostate les formes agressives des formes non agressives [24]. De nouveaux marqueurs sont régulièrement proposés dont le positionnement doit être précisé (Tableau 4).

Tableau 5 Facteurs de risque de résistance aux quinolones.

Facteur de risque de résistance	Risque relatif
Voyage en pays endémique < 6 mois [27]	2,7
Prise de quinolone < 6 mois [28]	2,1
Antécédent de prostatite [28]	1,7
Hospitalisation < 3 mois [29]	1,3
Vie en institution [30]	3,4
Diabète [31]	2,6
Présence de sonde vésicale [29]	1,3
Antécédent de remplacement valvulaire cardiaque [32]	3
Comorbidités (indice de Charlson) [33]	1,3

Biopsies

Bilan prébiopsies

Cette étape a un double objectif : informer le patient et diminuer le risque de complications. L'information du patient doit être préalable à la réalisation des biopsies et doit préciser l'objectif, les modalités de réalisation et les complications éventuelles des biopsies. La recherche de facteurs de risque de complications allergiques (latex, Lidocaïne®, antiseptiques, antibiotiques), hémorragiques (troubles innés ou acquis de la coagulation par prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires) ou infectieuses (antécédents de prostatites, infection symptomatique de l'appareil urinaire ou génital, facteurs de risque de résistance aux quinolones) repose sur l'interrogatoire.

Le risque hémorragique lié au traitement anticoagulant par antivitamine K peut être considéré comme élevé. L'aspirine à faible dose au long cours n'est pas une contre-indication à la réalisation des biopsies (niveau de preuve 2). Les risques sous clopidogrel, ticagrélor, dabigatran et rivaroxaban n'ont pas été étudiés et il est recommandé de les arrêter ou les substituer en vue des biopsies (accord professionnel).

Il est recommandé d'éliminer, par un interrogatoire ciblé, une possible infection urinaire. L'utilité d'un ECBU systématique n'est pas scientifiquement prouvée. Son seul intérêt reste médicolégal.

Antibioprophylaxie

Une antibioprophylaxie est recommandée avant la réalisation de biopsies prostatiques. Les fluoroquinolones systémiques (ofloxacine 400 mg ou ciprofloxacine 500 mg) sont recommandées en une prise unique par voie orale, une à deux heures avant la réalisation de l'acte (niveau de preuve 2). En cas d'allergie, d'intolérance ou de résistance aux quinolones, l'option alternative est la céftriaxone [1]. En cas de facteur de risque de résistance aux quinolones (Tableau 5), l'antibioprophylaxie adaptée au prélèvement rectal semble diminuer le risque d'infection [25,26]. Cependant, aucune comparaison à grande échelle n'a été réalisée entre l'antibioprophylaxie probabiliste et adaptée à l'écouvillonnage rectal. L'écouvillonnage rectal préalable à la réalisation des biopsies n'est pas recommandé en routine. L'antibioprophylaxie de l'endocardite n'est plus systématique en cas d'interventions urologiques [1]. Il n'y a

pas d'indication à traiter systématiquement par antibiotique plusieurs jours un patient ayant une biopsie de prostate.

Anesthésie

Une anesthésie locale par bloc péri-prostatique de lidocaïne à 1 % est recommandée (niveau de preuve 1) [7]. La voie endorectale échoguidée avec l'utilisation d'une aiguille 22 G est la technique de choix. L'instillation intrarectale de gel anesthésiant est moins efficace que le bloc périprostatique (niveau de preuve 1). L'analgésie au MEOPA est possible, avec un personnel soignant formé et une salle équipée, dans un environnement médicalisé.

Une anesthésie générale ou locorégionale peut être réalisée dans certains cas particuliers : intolérance physique ou psychologique à l'acte, sténose anale, antécédents de chirurgie ou de pathologie anorectale, voie d'abord périnéale. Les facteurs ayant fait décider d'une anesthésie générale ou locorégionale doivent être précisés dans le dossier médical.

Biopsies initiales

Le schéma en sextant n'est plus approprié du fait d'un taux de détection inférieur de 30 % par rapport aux autres schémas étendus. En l'absence d'anomalie clinique (stade cT1c) et/ou à l'imagerie (échographie ou IRM), le schéma standard de 12 prélèvements est recommandé. Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médiolobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas de prostate de volume inférieur à 40 à 50 cm³, les deux biopsies médiolobaires de l'apex peuvent ne pas être pratiquées (schéma à dix biopsies) (niveau de preuve 3). En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie, des biopsies ciblées complémentaires doivent être réalisées. En cas de stade métastatique avec cancer localement avancé et étendu à l'ensemble de la glande, deux prélèvements dans chaque lobe suffisent (accord professionnel).

Deuxième série de biopsies

En cas de suspicion persistante de cancer de prostate après une première série de biopsies négative, une deuxième série de biopsies prostatiques peut être indiquée. Il n'y a pas de consensus quant au meilleur délai entre les séries de biopsies. Les indications d'une deuxième série de biopsies en fonction des résultats de la première série sont synthétisées dans le Tableau 6.

Biopsies de saturation

Elles ne sont pas recommandées en routine. La plupart des études publiées ont inclus des patients ayant une suspicion persistante d'un cancer de prostate et au moins une série de biopsies négatives ou dans le cadre de protocoles de thérapie focale. Chez les patients ayant eu une première série de biopsies négative, le taux de détection est de 36 % avec une majorité de cancers antérieurs [34]. Leur place a considérablement diminué depuis l'utilisation de l'IRM et des biopsies ciblées.

Biopsies ciblées

L'échographie est l'examen de référence pour la réalisation des biopsies ciblées sur les lésions suspectes détectées à l'IRM, soit par un guidage visuel (repérage cognitif), soit par des techniques de fusion d'images IRM-échographie [35–37]. Les biopsies ciblées sous IRM sont techniquement plus difficiles, nécessitent une IRM interventionnelle dédiée, un matériel spécifique, et ne sauraient pour le moment être

proposées en routine pour des raisons de coût et de disponibilité [38,39].

Biopsies des vésicules séminales

Les indications de biopsies des vésicules séminales sont réduites du fait de la performance de l'IRM pour le bilan local. Elles peuvent être réalisées en cas de cible IRM, si le résultat est susceptible de modifier l'attitude thérapeutique.

RTUP à visée diagnostique

La RTUP n'est pas recommandée comme méthode diagnostique pour le cancer de la prostate (grade A).

Complications

Les infections urinaires symptomatiques constituent le premier motif d'hospitalisation après biopsies prostatiques. Leur fréquence est d'environ 5 %, avec 3 % d'infections fébriles [28]. La prise en charge repose sur une bi-antibiothérapie par voie parentérale associant une céphalosporine de troisième génération et un aminoside. Une hospitalisation doit être envisagée. Les autres complications rapportées après biopsies prostatiques sont répertoriées dans le Tableau 7 [40].

Imagerie

Échographie

L'échographie est peu sensible et peu spécifique pour la détection du cancer de la prostate. Elle n'a aucune place pour la détection et le bilan d'extension [41]. Elle est utilisée pour l'évaluation du volume prostatique, l'évaluation du résidu post-mictionnel et pour le guidage des biopsies. L'échographie de contraste avec injection de microbulles et l'élastographie permettraient de sensibiliser les prélèvements et d'augmenter la rentabilité de l'échographie mais ces techniques sont en cours d'évaluation et ne sont pas recommandées en routine [42,43].

Tableau 6 Indications d'une deuxième série de biopsie en fonction du résultat de la première série.

Résultat d'une première série de biopsie	Deuxième série de biopsies	Grade
ASAP	Indiquée	
Lésions isolées de carcinome intra-ductal	Indiquée	
Lésions de PIN de haut grade étendues (≥ 3 biopsies)	Indiquée	
Lésions isolées de PIN de haut grade sur une ou deux biopsies	Non indiquée	

ASAP : atypical small acinar proliferation ; PIN : prostatic intraepithelial neoplasia.

Tableau 7 Complications après biopsies de la prostate.	
Complication après biopsies prostatiques	Fréquence rapportée (%)
Hémospermie	37
Hématurie macroscopique	23
Hématurie nécessitant une hospitalisation	0,4
Rectorragie	3
Infections fébriles	3
Épididymite	0,7
Rétention aiguë d'urines	0,2
Majoration des SBAU	≈ 25
SBAU : symptômes du bas appareil urinaire.	

TDM

En cas de maladie localisée, le scanner est actuellement supplanté par l'IRM dont les performances sont identiques pour l'extension ganglionnaire, mais reste indiqué en cas de contre-indication à l'IRM. En cas de maladie localement avancée ou de métastases ganglionnaires ou osseuses, le scanner reste utile pour détecter des métastases viscérales.

IRM

Technique

L'IRM prostatique peut être effectuée à 1,5 T ou à 3 T. Elle doit être multiparamétrique avec des séquences morphologiques T2 (plan axial et sagittal) et des séquences fonctionnelles de perfusion et de diffusion (à haute valeur de $b \geq 1400$) [41]. L'examen peut être effectué avec une antenne endorectale, avec une antenne externe, ou en couplant ces deux antennes. Une préparation rectale est indispensable pour obtenir une vacuité rectale. Une injection d'un antispasmodique est également possible.

Interprétation

Le compte rendu doit être détaillé avec :

- la mesure du volume prostatique ;
- la description de chacune des zones suspectes (ou cibles) identifiée et analysée de façon objective, avec la dernière version du score PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) disponible, et subjective (Likert) avec une échelle de suspicion allant de 1 à 5 (1 normal, 2 probablement normal, 3 équivoque ou douteux, 4 suspect et 5 très suspect) [41,44] ;
- le bilan d'extension locorégional (ce qui peut poser un problème dans le cas où l'IRM est effectuée avant une première série de biopsies, puisque le diagnostic de cancer n'a pas été posé) ;
- un schéma standardisé reprenant les cibles avec leur localisation et leur score de suspicion et idéalement une planche résumée.

Cartographie tumorale, performances

La performance de l'IRM-mp dépend de l'agressivité tumorale et du volume tumoral avec une très bonne sensibilité pour les scores ISUP 2 ou plus (Gleason ≥ 7). Les cancers de petit volume $< 1 \text{ cm}^3$ et bien différenciés (score de Gleason ≤ 6) sont plus difficiles à détecter [45–47]. Sa valeur prédictive négative est proche de 90 % pour la détection

Tableau 8 Recommandation biopsies prostatiques.

Recommandation biopsies prostatiques	Grade
Une antibioprophylaxie est recommandée avant la réalisation des biopsies	
Une analgésie par bloc péri-prostataque est recommandée pour la réalisation des biopsies	
Le schéma standard des biopsies systématisées comporte 12 prélèvements	
Une IRM est recommandée avant biopsies diagnostiques	

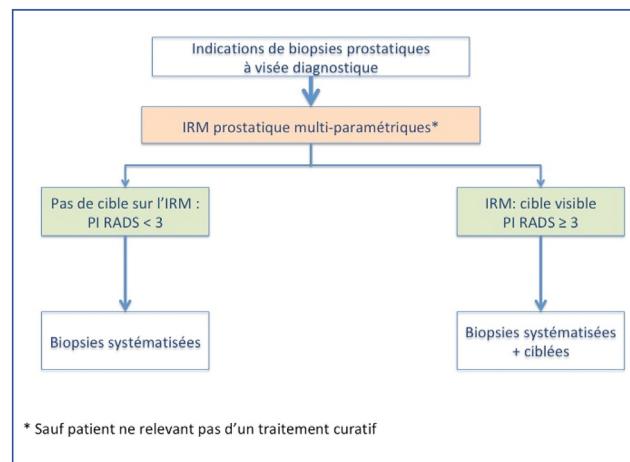


Figure 1. Stratégie IRM avant biopsie pour la recherche d'un cancer significatif.

d'une lésion dite cliniquement significative (Gleason ≥ 7 3 + 4, longueur tumorale de 6 mm) [48].

Détection du cancer : place de l'IRM avant les biopsies

Avant la première série de biopsies. Les biopsies ciblées sur les anomalies à l'IRM permettent de détecter plus de lésions significatives avec une meilleure estimation de la longueur tumorale et du score de Gleason [37] (**Tableau 8**).

Deux études prospectives multicentriques ont évalué le rôle de l'IRM dans une population naïve de toutes biopsies.

L'étude PRECISION [49] a comparé un bras avec biopsies standards (SBx) sans IRM ($n = 248$) et un bras IRM, avec biopsies ciblées si IRM positive (PI-RADS ≥ 3) et sans biopsie en cas d'IRM négative ($n = 252$). Le taux de détection des cancers du groupe de grade 2 \geq ISUP était significativement plus élevé dans le bras avec IRM (95/252, 38 % versus 64/246, 26 %, $p = 0,005$). Le nombre de patients avec un cancer cliniquement non significatif était significativement plus faible dans le groupe IRM ($n = 23$ [9 %] vs $n = 55$ [22 %] $p < 0,001$). Cette étude valide la stratégie IRM avant biopsie pour la recherche d'un cancer significatif (Fig. 1).

L'étude « MRI first » est une étude prospective multicentrique incluant 275 patients [50]. Tous les patients inclus

bénéficiaient d'une IRM et de biopsies systématiques en cas d'IRM négative et de biopsies systématiques et ciblées en cas d'IRM Positive (PI-RADS ≥ 3). Le taux de détection des cancers de prostate significatifs était supérieur avec une approche combinée (biopsies systématiques associées à des biopsies ciblées).

L'IRM avant la première série de biopsie permet d'augmenter le taux de détection des cancers cliniquement significatifs (niveau de preuve 1).

En cas d'IRM normale, devant une suspicion de cancer, les biopsies systématiques restent indiquées.

En cas d'IRM positive, définie par une lésion de score PI-RADS ≥ 3 , des biopsies ciblées associées à des biopsies systématiques sont recommandées.

Avant une deuxième série de biopsie. Une IRM doit être effectuée avant une deuxième série de biopsie.

Anatomopathologie

Score de Gleason modifié

Le système de grading défini par Gleason en 1966 comporte 5 grades architecturaux allant de 1 à 5, dont la somme définit 9 scores de 2 à 10. Ce système de grading a été revu lors des conférences de consensus de l'ISUP (International Society of Urological Pathology), en 2005 puis en 2014 [51].

Pour une meilleure reproductibilité et une corrélation optimale avec les données pronostiques actuelles, il a été recommandé en 2005 de ne plus utiliser de score 2 (1+1) et d'éviter les scores 3 et 4. La définition du grade 4, limité dans le système initial aux glandes fusionnées, a été étendue aux petites glandes mal formées à lumière difficilement visible, aux lésions cribriformes (initialement classées grade 3), et aux lésions gloméruloïdes.

Plusieurs défauts persistaient dans cette classification. Tout d'abord, la presque totalité des cancers de la prostate diagnostiqués actuellement ont un score minimal de 6, correspondant à des cancers très bien différenciés. Il est de ce fait difficile pour les patients de comprendre qu'ils

Tableau 9 Groupes pronostiques de la classification ISUP 2016.

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

ont un cancer indolent, alors que leur score se situe dans la médiane de l'échelle de Gleason. De plus, le score de Gleason stricto sensu ne fait pas de différence entre les scores 7 (3 majoritaire) et 7 (4 majoritaire). Enfin, beaucoup d'études définissent comme « haut grade » les scores de Gleason 8 à 10, sans différencier les scores 8 par rapport aux 9–10, dont le pronostic n'est pas le même.

Pour pallier ces insuffisances, une nouvelle classification a été proposée par l'ISUP [51], avec les groupes pronostiques suivants (Tableau 9) : la valeur pronostique de cette classification en 5 groupes a été validée rétrospectivement par des études multi-institutionnelles [52]. Il est recommandé d'utiliser cette nouvelle classification, en mentionnant dans un premier temps entre parenthèses le score de Gleason correspondant. L'association des grades sur biopsies et pièce opératoire a été récemment précisée [53].

Anatomopathologie des biopsies

Les résultats sont présentés dans les Tableaux 10 et 11.

Anatomopathologie post-prostatectomie

Prostate

Les résultats sont présentés dans les Tableaux 12 et 13.

Curage ganglionnaire [60]

Prise en charge : il est recommandé pour les pathologistes d'inclure en totalité soit l'ensemble du produit de curage (ganglions et tissu adipeux), soit la totalité des ganglions identifiables macroscopiquement.

Résultats anatomopathologiques : il faut préciser le nombre de ganglions prélevés, le nombre de ganglions métastatiques, et le diamètre maximal de la métastase la plus volumineuse.

Tableau 10 Prise en charge des biopsies.

Par l'urologue	Biopsies adressées soit en flacons remplis de fixateur, soit en cassettes Flacons ou cassettes identifiés par site Au moins 1 flacon par sextant Nécessité de séparer les biopsies ciblées et les biopsies en sextant Renseignements cliniques : PSA, données du TR, éventuellement résultats de l'IRM, traitements antérieurs (radiothérapie, HIFU, traitement hormonal, inhibiteurs de la 5-alpha réductase), notion de biopsies antérieures et résultats
Par le pathologue	Pas plus de 3 biopsies par cassette Au moins 3 niveaux de coupe Coloration par l'HES (Hématoxyline, Éosine, Safran) En cas de doute sur un foyer tumoral, étude immunohistochimique en utilisant un anticorps dirigé contre les cellules basales et un anticorps dirigé contre les cellules tumorales (P504S), si possible en cocktail

Tableau 11 Résultats : données indispensables dans le compte rendu pour chaque biopsie en précisant le site.

En cas de cancer	Longueur de la biopsie
	Longueur de cancer ^a
	Type histologique (acinaire, ductal, autre)
	Groupe de grading, en précisant le grade prédominant ^b
	Préciser si : extension extracapsulaire ; infiltration périnerveuse ; invasion vasculaire ; composante intraductale
En cas d'absence de cancer	Longueur de la biopsie
	Préciser si : PIN de haut grade ^c ; foyer atypique type ASAP ^c ; prostatite marquée ou granulomateuse

^a La longueur du foyer tumoral se calcule en mesurant la distance entre tous les foyers tumoraux (en comptant dans la mesure le tissu sain intermédiaire) [54].

^b Sur les biopsies, le groupe ISUP (anciennement score de Gleason) s'obtient en tenant compte du grade le plus représenté et du grade le plus élevé, quel qu'en soit le pourcentage. En cas de grade 3 très minoritaire (< 5 %), on n'en tient pas compte. Il est également recommandé de préciser le pourcentage de haut grade, bien que la faisabilité soit limitée par la taille du foyer.

^c En cas de PIN de haut grade ou de foyer suspect, une analyse immunohistochimique et une double lecture sont recommandées. Il peut être parfois difficile de distinguer les lésions de PIN de haut grade du carcinome intraductal, dans ce cas l'appellation de « prolifération intraductale atypique » peut être utilisée, et doit inciter à rebiopsier s'il s'agit d'une lésion isolée [55].

Tableau 12 Prise en charge de la pièce de prostatectomie [56].

Par l'urologue	Pièce opératoire adressée soit fixée dans un conteneur contenant du formol à 4 % (volume de la pièce × 10), soit immédiatement à l'état frais (pour examen extemporané ou tumorothèque)
	Renseignements cliniques : PSA, données du TR, éventuellement résultats de l'IRM, traitements antérieurs (radiothérapie, HIFU, traitement hormonal, inhibiteurs de la 5-alpha réductase), résultats des biopsies ou de la RTUP, présence d'artéfacts chirurgicaux (incisions capsulaires)
Par le pathologiste	<p>Peser la pièce (sans les vésicules séminales)</p> <p>Mesurer dans les 3 dimensions</p> <p>Enrer la pièce</p> <p>Prélever après au moins 48 h de fixation</p> <p>Préciser les modalités d'inclusion : en cas d'inclusion totale (recommandée) utiliser le protocole de Stanford : isolement et coupes sagittales de l'apex, du col, et de la base, le reste de la pièce étant prélevé en coupes transversales (incluses en quadrants ou en grande cassette) ; en cas d'inclusion partielle utiliser un protocole bien détaillé avec prélèvement en totalité de la partie postérieure, de l'apex et de la base</p> <p>En cas de pT0 sur l'évaluation initiale : revoir les biopsies diagnostiques, prélever en totalité en cas d'inclusion partielle, étude immunohistochimique sur les foyers atypiques suspects, recouper les blocs d'inclusion, retourner les blocs, analyse ADN pour exclure une erreur d'identité entre les biopsies et la prostatectomie</p>

Stadification

Classifications

TNM

Classification TNM 2016

Les résultats sont présentés dans le [Tableau 14](#).

Classification pathologique (pTNM)¹

pT0 : absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale.

pT2 : tumeur limitée à la prostate, quelle que soit sa localisation.

pT3 : tumeur dépassant les limites de la prostate :

- pT3a : extension extraprostatique uni ou bilatérale incluant le col vésical² ;
- pT3b : envahissement des vésicules séminales uni ou bilatérale.

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

R Reliquat tumorale postopératoire ou marges d'exérèse chirurgicales :

- Rx : marges d'exérèse non évaluées ;
- R0 : marges d'exérèse négatives ;
- R1 : atteinte microscopique des marges d'exérèse (focale ou étendue) ;

¹ Pas de classification pT pour le stade T1.

² L'atteinte de l'apex et de la pseudo-capsule (sans dépassement) est classée pT2.

Tableau 13 Résultats : données indispensables dans le compte rendu de prostatectomie.

Poids, taille, modalités d'inclusion
 Siège du ou des foyers tumoraux
 Évaluation du volume tumoral [57] (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure du grand axe de chaque foyer)
 Groupe de grading (anciennement score de Gleason) (pour chaque foyer)^a, en précisant le % de chaque grade (et si besoin la notion de contingent tertiaire)
 En cas d'extension extraprostatique [58]
 Préciser la (ou les) localisation(s)
 Quantifier (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure radiale en mm)
 Stade pTNM (2016)
 Préciser si
 Infiltration périnerveuse (optionnel)
 Invasion vasculaire [58]
 Statut des limites d'exérèse^b [59] : si positives, préciser
 La (ou les) localisation(s)
 Quantifier (grand axe en mm)

^a Le groupe ISUP (anciennement score de Gleason) sur les prostatectomies s'établit en tenant compte du grade le plus représenté, et du grade le plus élevé s'il correspond au moins à 5 % du foyer. Si le foyer est constitué de 3 grades (3, 4, et 5), et si le grade 5 correspond à moins de 5 % du foyer, il faut le mentionner en tant que grade tertiaire, mais ne pas l'inclure dans le calcul. En cas de grade 3 très minoritaire (< 5 %), on en tient pas compte [53].

^b Il n'y a aucun consensus sur le fait de rapporter les incisions en tissu glandulaire non tumoral, ainsi que sur la précision du score de Gleason à la marge.

Tableau 14 Classification TNM 2016.

T	T0 : tumeur primitive non retrouvée
Tumeur primitive	T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie : T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5 ; T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5 ; T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA T2 : tumeur limitée à la prostate : T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins ; T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes ; T2c : tumeur atteignant les deux lobes T3 : extension au-delà de la prostate : T3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale ; T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)
N	Nx : ganglions régionaux non évalués
Ganglions régionaux	N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale N1 : atteinte ganglionnaire régionale N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)
M	Mx : métastases à distance non évaluées
Métastases à distance	M0 : absence de métastase à distance M1 : métastases à distance : M1a : atteinte des ganglions non régionaux ; M1b : atteinte osseuse M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

Tableau 15 Classification de D'Amico.

Faible risque	PSA ≤ 10 ng/mL, et score de Gleason ≤ 6, et stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/mL, ou score de Gleason 7, ou stade clinique T2b
Risque élevé	PSA > 20 ng/mL, ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10), ou stade clinique T2c

- R2 : atteinte macroscopique des marges d'exérèse.

D'Amico

Les résultats sont présentés dans le [Tableau 15](#).

Stadification

Local (T)

Toucher rectal (TR)

Le TR est recommandé en association avec le dosage du PSA total pour le diagnostic du CaP. Il permet de détecter, dans certains cas, des tumeurs cliniquement significatives avec un taux de PSA non suspect ou des cancers agressifs exprimant peu le PSA. Les données du TR surtout pour les tumeurs localement avancées ($\geq cT3$) sont associées à un risque évolutif majoré après traitement local (niveau de preuve 3). Un TR suspect est un facteur de risque indépendant de mortalité par cancer de prostate (niveau de preuve 2). Le TR permet d'évaluer les possibilités d'exérèse dans les stades localement avancés si une prise en charge chirurgicale est envisagée.

Marqueurs

Le taux de PSA est corrélé au stade tumoral, à l'extension locorégionale et à distance. Cependant, il n'existe pas de corrélation directe entre le PSA seul et le stade pT. La combinaison du taux de PSA total, du résultat du TR et du score de Gleason biopsique améliore la prédition du stade pT et de l'extension ganglionnaire [61]. Un taux de PSA total suspect est un facteur de risque indépendant de mortalité par cancer de la prostate (niveau de preuve 2).

Données biopsiques

Le nombre de biopsies positives est corrélé au risque de marges positives, d'extension extraprostatique et d'atteinte des VS [61]. Une distinction existe au sein du groupe de risque intermédiaire de D'Amico entre les tumeurs de score de Gleason 3 + 4 avec < 50 % de biopsies positives (favorables) et les tumeurs de score de Gleason 4 + 3 et/ou > 50 % de biopsies positives (défavorables) [62].

Imagerie

L'IRM est recommandée pour le bilan d'extension du cancer de la prostate. En cas de lésion visible en IRM, son siège exact, ses contacts avec les structures anatomiques et les limites de la prostate (capsule, urètre, col vésical, vésicules séminales) sont des éléments majeurs qui permettent d'adapter le traitement local [63]. La performance de l'IRM pour différencier un stade T2 d'un stade T3 est évaluée entre 50 et 85 % en fonction de l'expérience du lecteur [64] et des critères retenus. Elle est bonne pour les extensions étendues > 1 mm et augmente avec l'importance radiaire de l'extension [7,65]. L'imagerie multiparamétrique (séquence de perfusion et de diffusion) augmente la performance de l'examen (se 89 % et sp 92 %) et la reproductibilité inter-observateur [66,67]. L'association de l'IRM aux données cliniques permet d'augmenter la prédition d'une extension extraprostatique [68]. La performance de l'examen est meilleure à 3 T avec une performance qui varie de 67 à 93 %, en fonction également de l'expérience du lecteur [66,69].

Ganglionnaire (N)

Marqueurs et données biopsiques

Le nombre de biopsies positives et le pourcentage d'enveloppement tumoral des biopsies sont des facteurs prédictifs indépendants d'enveloppement ganglionnaire [61]. Le score de Gleason sur les biopsies est également un facteur prédictif puissant de N+ avec un Odds-Ratio de 3 pour les scores de Gleason 9–10 comparativement aux scores de Gleason 8 (IC à 95 % 1,3–7,6).

Le taux de PSA total combiné au stade clinique et au score de Gleason sur les biopsies permet de prédire le risque d'extension ganglionnaire en utilisant les tables de Partin, Briganti et Roach [61,70].

Imagerie

Scanner

Le scanner est inutile, si une l'IRM prostatique avec acquisition ganglionnaire est disponible. Il reste indiqué en cas de contre-indication à l'IRM [71].

IRM

Les critères sémiologiques principaux sont les mêmes qu'en tomodensitométrie avec une sensibilité de 39 % et une spécificité de 82 % [71]. Ces critères principaux sont la taille (8 mm pour les ganglions obturateurs, 10 mm en lombo-aortique) et la forme (arrondie plutôt qu'ovalaire). Les envahissements microscopiques sont indétectables.

Tomographie par émission de positrons (TEP-scan)

La TEP au FDG (18F-fluoro-déoxy-glucose) : n'a pas d'indication dans le bilan ganglionnaire en raison du faible métabolisme du glucose dans le cancer de la prostate.

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

La TEP-Choline couplée à l'IRM : améliore les performances diagnostiques de l'IRM au niveau des ganglions pelviens, en détectant plus de ganglions pathologiques que l'IRM seule, comparé à l'histologie [72–74].

La TEP au PSMA-Ga68 (Prostate Specific Membrane Antigen) : les études réalisées montrent une meilleure sensibilité que la Choline pour la détection des métastases ganglionnaires et à distance notamment chez les patients ayant un faible taux de PSA [75,76]. Le taux de positivité ganglionnaire de la TEP-PSMA en pré thérapeutique est de 40 % [77]. La sensibilité de détection des ganglions métastatiques par patient varie de 33 % à 91 % et la spécificité de 67 à 100 %, ce qui apparaît plus performant que les résultats obtenus pour la TEP-choline, dans la mét-analyse d'Evangelista et al. [78].

L'étude rétrospective de Maurer et al. [76] portant sur 130 patients à risque intermédiaire ou à haut risque montre que la TEP-PSMA comparée à la lymphadénectomie, a une sensibilité, une spécificité et une exactitude de 66, 99, et 89 %. C'est la TEP-PSMA qui donne les résultats les plus performants pour le staging ganglionnaire pré chirurgical par rapport à toutes les autres techniques d'imagerie.

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

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

Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire du cancer de la prostate améliore la stadification ganglionnaire des patients à risques intermédiaire et élevé [7]. Il est considéré comme la méthode de stadification ganglionnaire de référence. Quand il est indiqué, il est recommandé de le réaliser au cours de la prostatectomie totale. Le curage ganglionnaire de stadification seul n'est indiqué que si le résultat modifie la prise en charge. L'examen extemporané n'est plus recommandé.

La technique du ganglion sentinelle (prélèvement des premiers relais ganglionnaires drainant la prostate) est difficilement accessible, et reste en évaluation [79–81].

Métastatique (M)

Les résultats sont présentés dans le [Tableau 16](#).

Biologie

Le taux de PSA total est corrélé au risque métastatique, notamment au-delà de 20 ng/mL [7].

Imagerie

Tomoscintigraphie osseuse aux phosphonates marqués au 99mTc

Les sensibilité et spécificité de la scintigraphie atteignent plus de 90–95 % depuis l'apparition des caméras hybrides, qui permettent de réaliser une tomoscintigraphie (SPECT ou Single Photon Emission Computed Tomography) couplée à un scanner osseux. La sensibilité de la scintigraphie osseuse dépend principalement du taux de PSA. Elle détecte des métastases de façon significative à partir d'un seuil de PSA > 20 ng/mL. Elle est l'examen de référence pour le diagnostic des métastases osseuses. Elle est indiquée chez les patients à haut risque de d'Amico et à risque intermédiaire en cas de grade 4 majoritaire. Elle n'est pas indiquée chez

les patients à faible risque [7]. Elle est recommandée chez les patients symptomatiques, quel que soit le taux de PSA.

IRM corps entier

L'IRM de diffusion corps entier permet une évaluation globale du squelette et des chaînes ganglionnaires de façon non irradiante et sans produit de contraste [82]. Ses performances sont supérieures à la scintigraphie couplée aux radiographies standard pour la recherche de métastases osseuses et identiques au scanner pour l'évaluation ganglionnaire [82,83]. Une récente méta-analyse a montré que l'IRM de diffusion corps entier était supérieure au TEP-Scanner pour la détection des lésions osseuses mais avec une moindre spécificité [84].

Tomographie par émission de positons au 18F-choline ou au fluorure de sodium

La TEP-Choline détecte précocement les lésions osseuses infra-radiologiques (intramédullaires) avec une meilleure spécificité, notamment pour des taux de PSA faibles < 10 ng/mL. Elle est plus sensible et surtout plus spécifique que la scintigraphie osseuse et l'IRM pour la détection précoce des lésions osseuses [85]. Cet examen est en cours d'évaluation chez les patients à très haut risque candidats à un traitement curatif.

Elle n'est actuellement pas recommandée dans le bilan initial à la recherche de métastase.

La TEP au fluorure de sodium (FNa) est un examen réalisé avec un traceur osseux exclusif de sensibilité et spécificité équivalentes à la scintigraphie osseuse couplée à la tomoscintigraphie. Cet examen, beaucoup plus onéreux, est moins spécifique que la TEP-Choline et ne détecte pas les métastases extra-osseuses.

Tomographie par émission de positons au 68Ga-PSMA

Les études rétrospectives évaluent les performances de la TEP-PSMA versus la scintigraphie osseuse [86,87] ou versus le scanner *low-dose* de la TEP [88] ou encore versus la TEP-choline [89]. Ces études regroupent des patients en première évaluation et en rechute. Tous les résultats sont concordants, mais ne présentent pas systématiquement de confirmation histologique. La captation PSMA au niveau des métastases osseuses est plus intense que celle de la choline [89]. Exceptionnellement des lésions ne sont vues qu'en utilisant la choline (< 2 %) : la stadification TNM des patients reste inchangée, mais le nombre de lésions observées en PSMA étant supérieur, le classement en oligométastatique d'un patient peut être modifié [89].

Moyens thérapeutiques

Abstention-surveillance (watchful waiting)

Il s'agit d'instaurer un traitement à visée palliative chez les patients surveillés et devenant symptomatiques et multimétastatiques. Elle concerne les hommes avec un cancer initialement localisé mais ayant une probabilité de survie limitée en raison des polyopathologies associées. Le risque de décès spécifique est lié au grade de la tumeur [7].

Surveillance active

Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace l'éventuel moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie. La validité de cette approche a été confirmée par plusieurs séries prospectives, certaines ayant maintenant un long suivi (niveau de preuve 2). Deux essais contrôlés ont montré que l'absence de traitement radical immédiat était une option thérapeutique sûre sur le plan carcinologique, en cas de cancer de la prostate localisé, particulièrement à faible risque. L'essai PIVOT (367 patients surveillés vs 364 prostatectomies totales [PT], suivi médian 10 ans) n'a pas mis en évidence de différence de survie spécifique ou globale entre surveillance simple et PT (50 % des patients étaient classés « faible risque »). La PT était associée à un bénéfice en survie globale uniquement pour la population dont le PSA était $> 10 \text{ ng/mL}$ ($p = 0,04$) et une tendance à l'amélioration de la survie pour les groupes à risque intermédiaire et haut risque ($p = 0,07$) [90]. Dans l'essai suédois SPCG-4 (348 patients surveillés vs 347 PT, suivi médian 12,8 ans), il a été montré un bénéfice en survie sans métastase et en survie globale chez les patients de moins de 65 ans traités par PT [91]. Cependant, il s'agissait d'une population essentiellement composée de tumeurs de risque intermédiaire ou élevé, ne relevant pas d'une surveillance active avec les critères actuels. Une surveillance simple était appliquée dans ces études.

L'essai du groupe ProtecT [92,93] est la seule étude ayant comparé directement chirurgie, radiothérapie et surveillance active (SA). De 1999 à 2009, 82 429 hommes ont eu un dosage de PSA dans le cadre d'un programme de dépistage. Un cancer de la prostate a été diagnostiqué chez 2264 patients, et 1643 ont accepté d'être randomisés entre chirurgie, radiothérapie (associée à une HT de 3–6 mois) et SA. Les caractéristiques de la population étaient les suivantes : âge moyen : 62 ans ; PSA médian : 4,6 ng/mL ; Gleason 6 : 77 % ; T1c : 76 %, sans différence entre les trois groupes. Il faut noter que plus de 20 % des patients avaient un Gleason 7 et 2 % un Gleason 8–10.

Il n'y avait pas de différence de mortalité spécifique ou mortalité globale à 10 ans mais une différence significative entre SA et chirurgie/radiothérapie pour le risque de progression clinique ou de métastases. Les modalités de SA étaient critiquables dans cet essai. En matière de qualité de vie globale, d'anxiété et de dépression, il n'y avait pas de différence entre les trois approches.

Les critères de sélection des patients éligibles à la surveillance active varient d'une étude à l'autre (Tableau 17). Ils sont basés sur l'examen clinique, le PSA total, le score de Gleason et la charge tumorale sur les biopsies (nombre de biopsies positives, pourcentage d'envalissement par carotte). La densité du PSA est également utilisée, notamment dans l'étude PRIAS européenne. Le but de ces critères étant de sélectionner au mieux la population à bas risque sans restreindre de façon drastique le nombre de patients éligibles. Actuellement, aucune comparaison prospective des différents critères n'a été effectuée. Les recommandations européennes considèrent comme éligibles à une surveillance active les cancers de la prostate à très bas risque définis par les critères du Johns Hopkins Hospital : PSA < 10, Gleason 6, 1–2 biopsies positives envalissant

moins de 50 % des carottes [94]. Néanmoins, les autres critères de bas risque sont recevables car ayant démontré une sécurité oncologique dans de larges études. L'IRM permet d'améliorer l'évaluation pathologique du cancer, notamment en cas d'utilisation de biopsies ciblées, et limite de façon significative le risque de mauvaise classification pronostique initiale (niveau de preuve 3). Dans ce but, elle est utile avant inclusion d'un patient dans un protocole de surveillance active, permettant de cibler d'éventuelles re-biopsies en cas de lésion de score PI-RADS 4-5. Les biomarqueurs (PCA3, kallikréines, PHI) et les scores génotypes comme outils de sélection n'ont pas encore leur place en pratique clinique courante malgré leur intérêt potentiel.

Les modalités de la surveillance active sont également variables d'une série à l'autre. Cependant, elles incluent systématiquement un contrôle régulier du PSA (tous les 3 à 6 mois, avec calcul du temps de doublement), un TR tous les 6 à 12 mois, et un contrôle histologique par nouvelles biopsies entre 3 et 24 mois après la biopsie initiale. Les biopsies de confirmation restent fondamentales pour réduire la probabilité de sous-évaluation initiale et détecter une progression précoce. La nécessité de renouveler plus tardivement les biopsies de contrôle est discutée, surtout en cas d'IRM estimée normale. Ces biopsies de suivi sont programmées tous les 12 à 36 mois selon les protocoles. La place de l'IRM dans le suivi de ces patients reste à définir dans le cadre d'études dédiées, et pourrait éviter des biopsies inutiles. L'aggravation d'un des critères de surveillance doit faire envisager un traitement actif (Tableau 17). Le critère consensuel de progression est l'apparition d'un grade 4 selon Gleason (niveau de preuve 2). Les taux de traitements secondaires diffèrent en fonction des critères retenus pour définir la progression. Ainsi, l'équipe du Johns Hopkins University a montré que le taux de progression était de 9 pour 100 patients et par année de suivi en prenant en compte tous les paramètres biopsiques et le taux de doublement du PSA comme critères de progression, et seulement de 4 pour 100 patients et par année de suivi en ne considérant que l'apparition de grade 4 [95].

Les résultats oncologiques (taux de traitement différé, survies) des principales séries internationales sont rapportés dans le Tableau 18. Le plus long suivi médian est de 6,4 ans (série de Toronto) avec moins de 3 % de progression vers une maladie métastatique. La probabilité pour un patient de rester en surveillance à 5 ans varie entre 59 et 67 % [96–105]. La durée médiane avant traitement différé est de 1,2 à 3 ans. Le taux de progression sur les biopsies de suivi est de 25–35 % environ, ce qui est comparable aux critères pathologiques défavorables rapportés sur les pièces de prostatectomie des patients finalement opérés [96–105]. Des séries comparatives avec appariement ont suggéré l'absence de différence significative entre pièces de prostatectomie totale réalisée au diagnostic ou après une période de surveillance [106–108]. L'impact d'une chimoprévention secondaire n'est pas prouvé [109,110]. Un essai prospectif randomisé a montré un bénéfice à la prise quotidienne de dutastéride sur le taux de reclassification biopsique à 3 ans (*hazard ratio* 0,62 ; intervalle 0,43–0,89) [111]. Cependant, aucune différence en termes de survie n'a été rapportée et le suivi était court. De plus, le risque potentiel de favoriser l'émergence d'un score de Gleason plus

Tableau 17 Protocoles de surveillance active publiés.

	<i>n</i>	Cohorte	Critères d'inclusion	Monitoring	Progression	Follow-up (ans)
University of Toronto	993	Unicentrique	GS 6 et PSA < 10 ou GS 3 + 4 et PSA < 20 et EV < 10 ans	TR + PSA/3 mo pdt 2 ans, puis/6 mo Biopsie à 1 an puis/3–4 ans	PSADT < 3 ans (jusqu'à 2009) Gleason 7 Clinique	6,4 (0,2–19,8)
UCSF	321	Unicentrique	T1-T2 PSA < 10 GS 6 < 33 % biopsies+	TR + PSA/3–6 mo Biopsie/1–2 ans	PSAV > 0,75 Gleason 7	3,6
PRIAS	2494	Multicentrique	T1-T2 PSA < 10 PSAD < 0,2 GS 6 1–2 biopsies+	TR + PSA/3 mo pdt 2 ans puis/6 mo Biopsie 1–4–7 ans	PSADT < 3 y Gleason 7 Progression biopsique	1,6
Göteborg	341	Unicentrique	T1 GS 6 PSA < 10 ^a	TR + PSA/3–6 mo Biopsie dans les 3 ans	PSA Gleason 7 Progression biopsique	6
Beaumont Hospital	80	Unicentrique	T1 GS 6 PSA < 10 1–2 biopsies+ < 50 %/biopsie	TR + PSA/3 mo 1 an puis/4 mo 2 ans puis/6 mo MRI 6 mo Biopsie 1–3–6 ans	PSADT < 3 ans Gleason 7 Progression biopsique Clinique	3,1
University of Miami	230	Unicentrique	T1-T2 GS 6 PSA < 10 1–2 biopsies+ < 20 %/biopsie	TR + PSA/3–4 mo 2 ans puis/6 mo Biopsie/1 an	Gleason 7 Progression biopsique	2,7
Royal Marsden Hospital	471	Unicentrique	T1-T2 PSA < 15 < 50 %/biopsies GS 6 OR GS 3 + 4 si > 65 ans	TR + PSA/3 mo 1 an puis/4 mo 1 an puis/6 mo Biopsie 1–3–5 ans	PSAV > 1 Gleason 7 Progression biopsique	5,7
Johns Hopkins University	769	Unicentrique	T1 PSAD < 0,15 GS 6 1–2 biopsies+ < 50 %/biopsie	TR + PSA/6 mo Biopsie/1 an	Gleason 7 Progression biopsique	2,7
REDEEM	155	Multicentrique	T1-T2 GS 6 PSA < 11 1–3 biopsies+ < 50 %/biopsie	PSA/3 mo 1 an puis/6 mo TR 18 mo–3 ans Biopsie 18 mo–3 ans	Gleason 7 Progression biopsique	2,7

EV : espérance de vie ; PSAD : PSA densité ; PSADT : PSA temps de doublement ; PSAV : PSA vitesse ; GS : score Gleason ; TR : toucher rectal.

^a Mais aussi 92 cas de risque intermédiaire et 6 cas de haut risque inclus.

Tableau 18 Résultats des différentes études publiées.

	Taux de traitement différé	Survie spécifique	Survie globale	Raisons d'arrêt de la surveillance	Perdus de vue
University of Toronto	27 %	10 ans : 98 %	10 ans : 80 %	PSADT 44 % GS 7 35 % Patient 6 % Biopsique 5 %	2,5 %
UCSF	24 %	100 %	10 ans : 98 %	PSAV 31 % GS 7 40 % Patient 29 %	NR
PRIAS	21 %	100 %	4 ans : 86,5 %	PSADT 21 % GS 7 41 % Patient 9 % Biopsique 38 %	1,7 %
Göteborg	37 %	5 ans : 100 %	10 ans : 81 %	PSA 28 % GS 7/Biopsique 47 % Patient 5 %	NR
Beaumont Hospital	42,5 %	100 %	NR	PSA 18 % GS 7/Biopsique 68 % IRM 12 %	NR
University of Miami Royal Marsden Hospital	14 % 31 %	NR 8 ans : 98 %	NR 8 ans : 91 %	NR PSAV 41 % GS 7/Biopsique 30 % Patient 29 %	NR
Johns Hopkins University	33 %	100 %	98 %	GS 7 45 % Biopsique 55 %	10,7 %
REDEEM	12 %	NR	NR	NR	NR

NR : non rapporté.

élevé par la prise des inhibiteurs de la cinq-alpha réductase limite sa prescription dans cette indication.

Les recommandations de surveillance active sont rapportées dans le [Tableau 19](#).

Prostatectomie totale (PT)

Rationnel

La PT est un des traitements de référence du CaP localisé, qui offre le plus de garantie de contrôle carcinologique à long terme ([Tableau 20](#)). L'objectif de la PT est l'ablation de la totalité de la prostate et des vésicules séminales en permettant de respecter les structures responsables de la continence et de l'érection [112]. Il n'y a pas d'âge seuil pour indiquer la PT mais le bénéfice en survie globale n'est présent qu'en cas d'espérance de vie > 10 ans [113]. L'âge est un facteur insuffisant pour la décision thérapeutique et l'évaluation globale des comorbidités par des scores adaptés et validés est indispensable [113,114].

La PT est le seul traitement ayant montré une amélioration en survie globale et survie spécifique dans le traitement du CaP localisé en comparaison avec un traitement conservateur dans un essai randomisé [91]. Après un suivi de plus de 20 ans, la PT permettait de réduire toutes les causes de mortalité (réduction de la mortalité spécifique de 44 %), l'avantage le plus marqué était noté dans le groupe < 65 ans et pour les risques intermédiaires de D'Amico. L'essai PIVOT ne retrouvait pas ces résultats après un suivi seulement de 10 ans, ce bénéfice n'était pas significatif dans le groupe

à faible risque mais l'était pour les sous-groupes intermédiaires et de hauts risques [90].

Indications

Ses indications sont celles du traitement curatif d'un CaP localisé ou localement avancé. La prostatectomie totale est envisageable pour les tumeurs de risque faible, elle est indiquée pour les tumeurs de risque intermédiaire et peut être proposée pour les tumeurs de haut risque avec la possibilité d'un traitement multimodal associé [115].

Voies d'abord

La PT peut être réalisée par voie ouverte, rétropubienne (PTR) ou plus anciennement périnéale. Les approches mini-invasives se sont développées : laparoscopie ou laparoscopie robot assistée (LRA). Malgré une augmentation importante de la PTLRA vs PTR en Europe et en Amérique du Nord, les différentes analyses ne mettent pas en évidence de différence nette en matière de contrôle carcinologique et de récupération de la continence ou érectile, ne montrant qu'un avantage en transfusion sanguine et durée d'hospitalisation en cas de chirurgie mini-invasive [116,117]. Parmi tous les facteurs, la courbe d'apprentissage et le volume opératoire sont les déterminants majeurs de l'amélioration des résultats oncologiques et fonctionnels [118].

Tableau 19 Recommandations SA.

	Grade
La surveillance active est l'option thérapeutique recommandée des cancers de la prostate à faible risque	
Les critères d'inclusion sont basés sur les données du toucher rectal, le PSA, et les données biopsiques (au moins 12 carottes)	
L'IRM à l'inclusion diminue le risque de reclassification biopsique au cours du suivi	
La SA peut être une option en cas de cancer de risque intermédiaire (grade 3 majoritaire), particulièrement parmi les patients avec comorbidités et espérance de vie limitée	
La surveillance est fondée sur un examen clinique et un test PSA tous les 3-6 mois	
Une biopsie de confirmation est nécessaire dans les 18 premiers mois suivant le début de la SA	
La sortie de la SA est indiquée par l'apparition d'un contingent de grade 4 ou plus sur les biopsies de contrôle	
L'IRM est un outil de suivi en cours de SA	

Tableau 20 Recommandations : la PT.

	Grade
La PT peut être proposée chez les patients présentant un CaP de faible risque et de risque intermédiaire, en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie (> 10ans)	
Une préservation des BNV peut être réalisée chez les patients sans dysfonction érectile sévère préopératoire, et présentant un faible risque de franchissement capsulaire qui doit être évaluée en préopératoire (IRM, nomogrammes)	
Toutes les voies d'abord chirurgicales peuvent être proposées	
La PT peut être proposée dans la prise en charge du CaP de haut risque ou localement avancé. Il faut l'envisager sans préservation, avec un curage étendu, dans le cadre d'une approche multimodale.	

Tableau 21 Recommandations de curage lymphonodal.

	Grade
Le curage lymphonodal n'est pas indiqué dans le groupe faible risque	
Le curage lymphonodal doit être réalisé dans le groupe intermédiaire en cas de risque > 5%	
Le curage lymphonodal doit être réalisé dans le groupe haut risque	

Préservation nerveuse

Elle peut être effectuée chez la plupart des patients présentant un désir de conservation de leur fonction érectile en cas de CaP localisé [119]. La préservation n'est pas recommandée dans les cas de risque élevé de franchissement capsulaire (cT3 ou cT2, toutes les biopsies envahies du même côté, SG > 7). L'IRM multiparamétrique et les nomogrammes préopératoires permettent d'évaluer le risque de franchissement capsulaire et d'adapter le geste chirurgical [120,121]. Une échelle (stades 1 à 4) du risque carcinologique de la préservation en fonction des données préopératoires et de l'imagerie permet de mieux définir la technique chirurgicale à utiliser [122]. La préservation vasculonerveuse est un facteur indépendant de récupération des érections.

Complications

Les complications de la PT sont peu fréquentes et essentiellement dominées par le saignement périopératoire, le risque de transfusion, les fuites anastomotiques, l'hématome pelvien et les lymphocèles. Les complications peropératoires sont rares et représentées par des plaies rectales, urétérales ou vasculaires. Les complications médicales sont le plus souvent infectieuses (IU) et thromboemboliques.

L'incontinence urinaire et la dysfonction érectile sont les deux complications postopératoires fréquentes. La moyenne de continence dans les plus larges séries répertoriées est de 88 % en cas de PT-R et de 92 % en cas de PTLRA. Le taux d'érection en cas de conservation unilatérale était de 43 % et 60 %, en cas de préservation bilatérale de 61 et 93,5 % pour la chirurgie ouverte et robotique, respectivement. Récemment, une série prospective non randomisée rapportait à 1 an un taux d'incontinence de 20 % vs 21 %, et une dysfonction érectile de 75 % et 70 % en PT-R vs PTLRA respectivement [123].

Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire du cancer de la prostate comprend l'exérèse des ganglions ilio-obturateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque [124] (Tableau 21). Un tel curage lymphonodal améliore la qualité de l'évaluation ganglionnaire pour les patients de risques intermédiaire et élevé, mais n'augmente pas le taux de positivité ganglionnaire pour les tumeurs à faible risque.

[125]. Le curage ganglionnaire est le meilleur moyen de stadification quand il est réalisé de façon étendue. Aucun examen d'imagerie n'offre cette qualité.

Concernant son indication, un calcul du risque d'enveloppe ganglionnaire doit être réalisé en se basant sur de calculateurs (Briganti, MSKCC ou formule de Roach). Un risque estimé d'enveloppe de plus de 5 % doit indiquer un curage extensif [70,126]. L'examen extemporané n'est pas recommandé. La technique du ganglion sentinelle reste encore expérimentale et n'est pas recommandée. Le rôle thérapeutique du curage ganglionnaire est à valider dans des études prospectives, mais il apporte une information sur le statut ganglionnaire, et donc le pronostic [127,128].

Le taux de complication est augmenté en cas de curage extensif (de l'ordre de 20 %) avec une proportion plus importante de lymphocèle en cas d'approche extraperitoneale [129].

Résultats oncologiques

Les résultats des études actuellement disponibles ne retrouvent pas d'influence de la voie d'abord sur les résultats oncologiques [130,131]. Les 2 études prospectives récentes comparant la chirurgie à la surveillance retrouvent une survie spécifique après PT à 12 ans de 90 à 100 % et à 18 ans de 85 à 94 % [90,91].

Traitements associés

Radiothérapie (RT)

Les études prospectives randomisées du Southwest Oncology Group (SWOG) 8794 [132], de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22 911 [133] et de l'ARO 96-02-AP 09/95 [134] ont évalué l'intérêt de la radiothérapie adjuvante à la PT et ont conclu à l'efficacité de cette RT pour les tumeurs pT3 ou pTxR1 sur la survie sans progression biologique avec un gain d'environ 20 %. Seul le SWOG 8794 a montré pour les tumeurs pT3N0M0 une amélioration à 15 ans de la survie sans métastase (46 % vs 38 %) et de la survie globale (47 % vs 37 %) [132].

La RT adjuvante est bien tolérée et s'accompagne d'une toxicité urinaire de grades 3–4 dans moins de 3,5 % des cas (niveau de preuve 1) d'autant plus que le retour à la continence est acquis (accord d'expert).

La place de la RT adjuvante immédiate par rapport à la radiothérapie différée à la récidive biologique reste à préciser. Plusieurs essais sont en cours d'analyse, pour répondre à cette question.

Il est recommandé d'informer le patient en cas de facteur de risque présents sur la pièce opératoire (pT3 ou R1) du risque de récidive et de la nécessité potentielle d'une irradiation complémentaire [135,136].

Hormonothérapie (HT)

Une HT néoadjuvante n'est pas recommandée. Une méta-analyse ne montre pas d'amélioration en survie globale ou spécifique, même si le taux de marges chirurgicales positives et de franchissement capsulaire était plus faible [137].

En l'absence d'atteinte ganglionnaire, aucune étude n'a montré le bénéfice d'une HT adjuvante.

Une seule étude historique a mis en évidence une amélioration statistiquement significative des survies globale

et spécifique par HT adjuvante chez les patients ayant un envahissement ganglionnaire (niveau de preuve 2) [138]. Certaines données récentes rétrospectives mettent en évidence un excellent pronostic des patients ayant seulement un ou deux ganglions envahis lors d'un curage étendu [139,140]. Ceux-ci pourraient être simplement surveillés sans nécessiter une HT adjuvante.

En cas de patient pN1, la RT adjuvante associée à l'HT reste discutée. Une large étude rétrospective [141] portant sur 1107 patients ayant un curage ganglionnaire étendu a montré une diminution de la mortalité spécifique avec une RT adjuvante pour deux sous-groupes : les patients avec 1 ou 2 ganglions positifs, un score de Gleason ≥ 7 et pT3 ou R1, et ceux avec 3–4 ganglions positifs (niveau de preuve 3). Cette donnée doit être confirmée par des essais prospectifs.

Radiothérapie (RT)

Curiethérapie

On distingue la curiethérapie exclusive des associations radiothérapie externe-curiethérapie (Tableau 22).

Curiethérapie interstitielle exclusive

La curiethérapie interstitielle de prostate consiste en l'implantation permanente de grains le plus souvent d'Iode 125. La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par Iridium 192 en monothérapie est une technique en cours d'évaluation qui ne peut être proposée en routine.

La curiethérapie est une option thérapeutique pour les tumeurs de la prostate à faible risque ou à certaines du groupe intermédiaire. Les indications strictes correspondent au groupe à faible risque de D'Amico : le contrôle biochimique à 10 ans avoisine alors 90 % [142]. Un seul facteur divergent peut être accepté : soit un PSA $< 15 \text{ ng/mL}$, soit la présence de grade 4 minoritaire en faible pourcentage et sous couvert d'une IRM prostatique ne montrant pas d'extension extraprostatique. Les résultats carcinologiques sont alors équivalents à ceux obtenus avec les tumeurs de bon pronostic [142]. Une meilleure sélection conduit à tenir compte du nombre de biopsies positives, du pourcentage de biopsies positives (< 50 % et pour certains < 33 %) et de l'imagerie par IRM qui permet de confirmer le stade et l'éligibilité (volume prostatique). Les contre-indications relatives à la technique sont : un volume prostatique $> 50\text{--}60 \text{ mL}$, l'existence d'un lobe médian, un antécédent de résection endoscopique de prostate, des troubles mictionnels préexistants. La qualité de la dosimétrie (dose reçue par la prostate) apparaît comme un facteur pronostique déterminant. Le jeune âge ne doit pas être une contre-indication à la curiethérapie, les résultats chez les patients de moins de 60 ans étant équivalents à ceux des patients plus âgés. L'HT néoadjuvante n'est pas recommandée.

Curiethérapie en association avec la RT externe

Même avec les techniques les plus modernes de modulation d'intensité, il est difficile d'augmenter la dose délivrée à la prostate par RT externe. Une des méthodes qui apparaît particulièrement efficace pour accroître la dose prostatique est de réaliser un complément de dose (« boost ») par curiethérapie, soit par implants permanents d'Iode 125 soit par curiethérapie à haut débit de dose. Ceci apparaît

Tableau 22 Recommandations pour la radiothérapie.

		Grade
Technique	La technique recommandée est l'irradiation en modulation d'intensité	
	La RT-3D reste une option en cas d'irradiation prostatique seule.	
Fractionnement	L'irradiation modérément hypofractionnée est équivalente à la RT normo-fractionnée, en cas d'irradiation prostatique seule	
Dose	Une irradiation ≥ 76 Gy est recommandée, en l'absence d'HT associée	
	En cas d'HT courte ou longue, une irradiation ≥ 76 Gy est recommandée	
Irradiation ganglionnaire	Une irradiation ganglionnaire est préconisée pour les patients du groupe à haut risque de D'Amico	
	Dans ce cas, une irradiation en RCMI est recommandée.	
Curiethérapie associée à l'irradiation	Après irradiation externe à la dose de 45–50 Gy, un boost par curiethérapie prostatique est possible pour les lésions classées T1-T2	
Association à l'HT: Groupe de pronostic intermédiaire de D'Amico	En cas de facteurs de mauvais pronostique (grade 4 prédominant, plus de 50% des biopsies positives), une HT courte (6 mois) associée à l'irradiation est recommandée.	
Association à l'HT: Groupe de haut risque de D'Amico	Une HT longue (au minimum 18 mois) associée à l'irradiation est recommandée.	

particulièrement intéressant pour les patients de risque intermédiaire (Gleason 7 ou PSA > 10–15 ou T2b-T2c) (niveau de preuve 2). Un essai randomisé (ASCENDE-RT) semble montrer un bénéfice de cette association par rapport à une irradiation externe [143]. Les doses à délivrer pour ce boost prostatique par curiethérapie restent discutées : pour la curiethérapie à bas débit de dose avec l'Iode 125, une dose de 110 à 120 Gy paraît être raisonnable. Pour la curiethérapie à haut débit de dose, les protocoles publiés sont très hétérogènes, tant en nombre de fractions que de dose par fraction. Les doses délivrées varient de 12 à 30 Gy en une à 4 fractions [144].

RT externe

Traitements du CaP par RT exclusive

La RT doit utiliser une technique conformatrice tridimensionnelle si possible en modulation d'intensité (RCMI) ou « intensity modulated radiation therapy » (IMRT). La RT guidée par l'image est nécessaire en cas d'augmentation de dose au-dessus de 74 Gy. La RCMI permet de réduire la toxicité tardive par rapport à la RT conventionnelle à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter significativement la toxicité. Les modalités de la RT sont fixées par le guide des procédures RECORAD ainsi que par le référentiel de délinéation Siriade, documents régulièrement actualisés et disponibles sur le site de la SFRO (<http://www.sfro.org/>). L'assurance qualité joue un rôle majeur et doit impliquer l'investissement de tous les professionnels.

Technique

Escalade de dose

L'augmentation de dose (74 à 80 Gy) réalisée par photons, protons ou curiethérapie a été comparée à une dose conventionnelle (65–70 Gy) délivrée selon un fractionnement conventionnel (1,8–2 Gy/fraction) dans le cadre d'une irradiation exclusive. Une amélioration significative du contrôle biochimique et de la survie sans récidive clinique est rapportée ainsi que pour la survie spécifique, mais sans amélioration de la survie globale (niveau de preuve 2). L'intérêt de l'augmentation de la dose n'est pas démontré en cas d'association à une HT courte ou longue, certains arguments indirects plaident cependant pour associer à la fois HT et RT à hautes doses [145, 146].

Hypofractionnement

L'hypofractionnement consiste à délivrer des doses par fraction plus élevées que 2 Gy, et permet de diminuer le nombre de séances. Il pourrait avoir un avantage biologique, car les caractéristiques radiobiologiques du CaP (ratio alpha/béta faible) serait en faveur de l'utilisation de fortes doses par fraction. On distingue l'hypofractionnement modéré (entre 2,5 et 6 Gy/fraction) et l'hypofractionnement extrême (dose/fraction ≥ 6 Gy).

L'hypofractionnement modéré a fait l'objet de plusieurs essais randomisés de phase III recherchant une supériorité de cette approche : ces essais, dans l'ensemble, étaient négatifs [147, 148]. Par contre, des essais d'équivalence [149–152] ont été présentés ou publiés et démontrent que les traitements hypo-fractionnés, avec des doses par fraction de l'ordre de 2,5 à 3,5 Gy permettent un contrôle

biochimique équivalent sans augmentation majeure de la toxicité [153,154]. Il faut signaler une toxicité rectale et urinaire plus fréquente, en particulier dans l'essai du RTOG 0415 où la RT en modulation d'intensité n'était pas obligatoire [152]. L'hypofractionnement est une option thérapeutique avec un risque de toxicité légèrement accrue et nécessitant donc une technique rigoureuse associant la modulation d'intensité avec un contrôle quotidien du positionnement de la prostate (RT guidée par l'image) [155].

Volume d'irradiation

Le volume initial comprend la prostate dans son ensemble. Il est habituel d'y inclure également les vésicules séminales (en tout cas le premier centimètre) pour les groupes intermédiaires et à haut risque. L'irradiation des aires ganglionnaires a montré des résultats discordants avec un bénéfice non démontré dans les deux essais de phase III évaluant spécifiquement leur intérêt (GETUG P01 ; RTOG 94-13) (niveau de preuve 2). Les essais randomisés démontrant l'intérêt de l'irradiation dans les tumeurs à haut risque ou localement avancées ont tous inclus une irradiation ganglionnaire. La RCMI permet d'irradier de plus grands volumes pelviens avec une toxicité digestive moindre.

Contre-indications

Un antécédent d'irradiation pelvienne, une maladie inflammatoire rectale active et la sclérodermie constituent des contre-indications à la RT externe. L'existence de symptômes obstructifs urinaires sévères augmente le risque de rétention vésicale pendant la RT et de complications ultérieures. Un traitement chirurgical de l'adénome de la prostate avant de débuter la RT est possible (accord d'experts). Après ce traitement chirurgical, la RT doit être différée de 6 à 8 semaines pour réduire le risque de complication urinaire et notamment de sténose urétrale.

La présence de prothèse de hanche (en particulier bilatérale) ne constitue pas une contre-indication à la RT mais nécessite des techniques et une dosimétrie adaptées.

Irradiation adjuvante ou de rattrapage

La dose habituelle est de 66 Gy. Le volume irradié inclus habituellement la loge de PT. L'irradiation des relais ganglionnaires peut être discutée selon les caractéristiques tumorales initiales et l'étendue du curage ganglionnaire réalisé.

Les complications les plus fréquentes sont urinaires et digestives, mais leur incidence reste limitée si la dose totale prescrite est de 66 Gy et si l'irradiation n'est débutée que lorsque la continence est stabilisée (après 3 mois). Cinq à 10 % de complications de grade 3 sont rapportés. L'extension du volume d'irradiation majore probablement le risque d'effets secondaires tardifs notamment digestifs. La RCMI améliore les résultats dosimétriques et cliniques digestifs et urinaires.

Irradiation palliative

La RT externe a une place de choix en situation palliative en particulier en présence de métastases osseuses symptomatiques. Il n'a pas été retrouvé de différence en termes d'efficacité antalgique entre une RT mono-fractionnée (8 Gy en 1 fraction) et une RT multi-fractionnée (30 Gy en 10 fractions), mais significativement plus de retraitement dans le bras mono-fractionné. L'irradiation mono-fractionnée doit

être privilégiée en l'absence de fracture visible ou de compression neurologique avérée.

Traitements associés

Hormonothérapie (HT)

HT néoadjuvante et concomitante courte. Une HT courte (6 mois) associée à une irradiation prostatique de 70 Gy améliore la survie globale des patients du groupe intermédiaire par rapport à une radiothérapie exclusive à dose conventionnelle de 70 Gy (niveau de preuve 2).

La plupart des essais associant RT et HT ont porté sur des patients à haut risque. Un essai randomisé de Boston [156] a comparé la RT externe associée à une HT courte de 6 mois à la RT prostatique isolée (la majorité des tumeurs étaient de risque intermédiaire). Les patients étaient classés T1b à T2b, 15 % avaient un score de Gleason > 7, 13 % un PSA > 20 ng/mL. La dose d'irradiation prostatique était de 70 Gy. La durée de l'HT était de 6 mois (2 mois avant, 2 mois pendant et 2 mois après l'irradiation). La survie globale à 5 ans était significativement meilleure avec l'association RT-HT (88 % vs 78 % ; p = 0,04). Une réactualisation des résultats a mis en évidence que ce bénéfice n'était conservé que chez les patients sans polypathologie associée moyenne ou sévère.

Le RTOG 94-08 chez les patients T1-T2 avec un taux initial de PSA ≤ 20 ng/mL comparait une RT exclusive (66,6 Gy) à un traitement combiné, comportant une HT de 6 mois [157]. Seuls 9 % des patients avaient un score de Gleason ≥ 8. Un bénéfice en survie à 10 ans est noté pour le traitement combiné (62 % vs 57 % ; p = 0,03), avec des taux de mortalité spécifique respectivement de 8 % et 4 % à 10 ans. Le bénéfice de cette HT est essentiellement marqué chez les patients de risque intermédiaire avec une amélioration de la survie globale à 10 ans (de 54 % à 61 %) et une réduction de la mortalité spécifique (de 10 % à 3 %, p < 0,01).

L'étude EORTC 22991 [145] a inclus 819 patients dont 75 % appartenant au groupe de pronostic intermédiaire entre une RT seule (70, 74 ou 78 Gy) ou associée à une HT de 6 mois. On note un bénéfice en survie sans récidive clinique et une diminution significative de la survenue de métastases mais sans bénéfice sur la survie globale. Le bénéfice de cette HT est d'autant plus marqué que la dose d'irradiation est élevée.

Il importe de différencier au sein du groupe intermédiaire deux sous-groupes, ceux à haut risque de récidive après RT (intermédiaires « forts »), et ceux de bon pronostic, se rapprochant de l'évolution des faibles risques (« intermédiaires faibles ») [62]. Dans cette optique, les patients intermédiaires forts bénéficieraient d'une HT associée alors que les intermédiaires faibles pourraient être traités par RT exclusive avec une dose minimale de 76 Gy. L'indication de cette HT doit également tenir compte des comorbidités cardio-vasculaires associées.

Le GETUG 14 est un essai prospectif avec augmentation de dose qui a randomisé 375 patients de pronostic intermédiaire en deux bras : un bras HT néoadjuvante (2 mois) + concomitante (2 mois) avec une irradiation prostatique et un bras irradiation prostatique sans HT. La dose d'irradiation était de 80 Gy. Les résultats préliminaires avec un suivi médian de 37 mois confirment l'intérêt d'un HT court avec un bénéfice significatif sur la survie sans récidive biologique et clinique à 5 ans.

Tableau 23 Résultats carcinologiques du traitement par HIFU total.

	Patients	Risque (faible [%], intermédiaire [%], élevé [%])	SG, %	SS, %	SSRB selon le stade, %
Crouzet S et al. [162]	1002	44, 42 et 14	80 ^a	97 ^a	80–60 ^b
Thuroff S et al. [163]	704	22, 38 et 40	83 ^a	99 ^a	68–60 ^a
Ganzer R et al. [164]	538	43, 39 et 17	86 ^a	97 ^a	71, 63 et 32 ^a
Uchida T et al. [165]	918	26, 40 et 30	89 ^a	97 ^a	63, 52 et 32 ^a
Rouget B et al. [166]	191	55, 34 et 12	90 ^c	98 ^c	88, 69 et 39 ^c

SG : survie globale ; SS : survie spécifique ; SSRB : survie sans récidive biologique définie selon deux définitions : nadir + 2 (Phoenix) ou nadir + 1,2 (Stuttgart).

^a À 10 ans.

^b À 8 ans.

^c À 5 ans.

Association RT et HT longue. Dans les formes à haut risque ou localement avancées, une HT longue doit être associée à l'irradiation. L'HT adjuvante augmente la survie spécifique, la survie sans métastase et sans progression ainsi que le contrôle local ; le gain pour la survie globale est de 10 à 18 % pour des traitements hormonaux supérieurs à 2 ans (niveau de preuve 2). La durée d'HT était de 3 ans dans l'essai de l'EORTC et de 2 ans dans celui-ci du RTOG. Une durée de 6 mois est inférieure sur la plupart des critères de jugements carcinologiques à 18 mois qui est la durée minimale dans cette indication [146,158]. Une durée de 18 mois pourrait être suffisante [159]. La durée de la suppression androgénique doit être mise en balance avec les effets secondaires en tenant compte des polyopathologies associées et de la probabilité de survie du patient.

Chimiothérapie

Il n'y a pas de démonstration formelle de l'intérêt d'une chimiothérapie associée à l'hormono-radiothérapie (essais GETUG 12 et RTOG 05-21) [160].

HIFU

Indications

En France, l'AFU a obtenu un forfait « innovation »³ qui encadre la pratique de l'HIFU et fournit [161] une base de données autour d'une charte de fonctionnement.

Les indications retenues, à partir de la charte AFU dans le cadre d'une étude clinique observationnelle (étude HIFI), sont : information sur les niveaux de recommandation dans les autres pays, âge de plus de 70 ans et probabilité de survie d'au moins 7 ans (ou patients plus jeunes lorsqu'il existe une morbidité compétitive), tumeur T1-T2 N0 M0, score de Gleason ≤ 7 (3+4), PSA < 5 ng/mL, volume prosstatique < 0 mL, volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques atteintes sur 6).

³ Arrêté du 7 mai 2014 relatif à la prise en charge au titre de l'article L. 165-1-1 du Code de la sécurité sociale de la destruction par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate. <http://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2014/5/7/AFSH1317250A/jo#/>.

L'HIFU peut également être proposé dans le rattrapage des échecs de la RT.

Technique

L'HIFU est une thérapeutique non chirurgicale développée depuis 20 ans pour des patients sélectionnés présentant un CaP localisé. Deux mécanismes prédominent à la lésion tissulaire, l'effet thermique et la cavitation. Elle est réalisée sous contrôle échographique endorectal et incorpore actuellement l'IRM préopératoire.

Résultats oncologiques

Les principales séries sont rapportées dans le Tableau 23.

Une étude cas témoins en 2015 a comparé HIFU et curiethérapie, la survie sans récidive biologique était meilleure dans le bras curiethérapie, mais sans différence pour les survies sans récidive métastatique, spécifique et globale, mais le recul reste modeste (83 mois) et les effectifs restreints (70 patients dans chaque groupe) [167]. Une revue de la littérature en 2015 portant sur 4000 patients retrouve une survie sans récidive biologique à un an moins bonne avec l'HIFU par rapport à la radiothérapie, cette différence disparaissant à 5 ans. Cette revue de la littérature est particulièrement biaisée [168].

Morbidité

Le risque de fistule prostato-rectale est de 0 à 3 %. [162–166] Le taux de complications augmente avec le nombre de séances. Le taux d'incontinence urinaire varie selon les séries de 1 à 25 %, selon la gravité et l'outil de mesure. L'obstruction du bas appareil varie de 10 à 30 %. Environ 20 à 50 % des patients ayant des rapports sexuels sans aide médicamenteuse avant traitement gardent cette fonction indemne (Tableau 24).

Cryothérapie

Indications

La cryothérapie est une technique en cours d'évaluation, envisagée comme un traitement alternatif aux traitements de référence du CaP localisé lorsque ceux-ci sont contre-indiqués.

Tableau 24 Complications post-HIFU.

	Patients	Sténose/ obstruction, %	Incontinence ^a , %	Préservation des érections ^b , %	Fistule prostato-rectale, %
Crouzet S et al. [162]	1002	26	5–19	42	0,4
Thuroff S et al. [163]	704	24	3	55	0,23
Ganzer R et al. [164]	538	28	0,7–14	25	0,7
Uchida T et al. [165]	918	20	2	35 ^c	0,1
Rouget B et al. [166]	191	18	22		1,5

^a La définition est variable d'une équipe à une autre.

^b Préservation des érections chez les patients ayant une activité sexuelle avant.

^c Patients ayant un IIEF-5 < 8.

Les patients potentiellement candidats ont des prostates de volume inférieur à 40 mL, un stade tumoral localisé, un PSA inférieur à 20 ng/mL et un score de Gleason < 7. [169]. La cryothérapie est principalement proposée dans le ratrage de la radiothérapie.

Technique

Le mode d'action repose sur la congélation (−40 °C) du tissu conduisant à une dénaturation protéique, une rupture des membranes cellulaires par les cristaux de glace, et des microthromboses vasculaires avec apoptose. Les aiguilles de cryothérapie sont introduites par voie périnéale sous contrôle échographique trans-rectale.

Résultats oncologiques

Cohen et al. en 2008 a rapporté sur une étude rétrospective de 370 patients, composée respectivement de 14,9 %, 37,7 % et 47,4 % de risque faible, intermédiaire et élevé, une survie sans récidive biologique à 10 ans selon les critères de Phoenix, de 80,6 %, 74,2 %, et 45,5 % selon le groupe à risque [170].

Elshafei et al., en 2015 a montré à partie d'une étude rétrospective de la Cryo On-Line Database de 2242 patients hormono-naïfs, composée de 21,1 % 36,7 % et 42,2 % de risque faible, intermédiaire et élevé, une survie sans récidive biologique (Phoenix) à 5 ans respectivement de 82,6 %, 71,1 %, et 57,8 % [171]. Levy et al. en 2009 a rapporté sur une étude rétrospective à partir de la Cryo On-Line Database, les résultats de 2427 patients (répartition de d'Amico non précisée). À 60 mois selon le nadir du PSA : PSA < 0,1 ng/mL, la survie sans récidive biologique était de 91,8 %, 76 % et 71 %, selon le risque faible, intermédiaire et élevé. Pour un PSA entre 0,1 et 0,5 : 86 %, 67 % et 51 %. Pour un PSA entre 1,1 et 2,5 à 12 mois, le taux d'échec (Phoenix) était respectivement de 29,6 %, 38 % et 74,8 % selon le risque [172].

Dans la revue de la littérature de Ramsay 2015, à propos de presque 4000 cryothérapies, les résultats sur la survie sans récidive clinique à 1 an sont moins bons comparés à la radiothérapie ou la chirurgie [168].

Le développement de cette technique est essentiellement nord-américain, les principales études émanent d'un registre unique et même si le nombre de patients traités atteint plusieurs milliers, le recul et le type d'études

obligeant à ne pas proposer ce traitement comme une alternative mais uniquement lorsque les options recommandées ne sont pas possibles.

Morbidité

Le taux de complications a diminué significativement avec les améliorations techniques. L'incontinence urinaire varie selon les séries de 1 à 8 %, selon la gravité et l'outil de mesure. L'obstruction varie de 4 à 10 %. Le risque d'impuissance sexuelle 30 à 100 %. Le risque de fistule prostato-rectale est de 0 à 1 % [173–175].

Traitement focal

Indications

La thérapie focale est un concept relativement récent dans le CaP. Ainsi, les données ne sont pas encore matures sur des critères de jugement solides, pour établir des recommandations en dehors de protocoles ou d'études cliniques. Ce concept s'appuie sur :

- la létalité de la tumeur index [176,177], même s'il existe un certain débat, [177] ;
- les difficultés d'inclusion et de suivi dans la surveillance active ;
- les améliorations de la qualité des IRM ;
- des biopsies ciblées permettant de mieux localiser la tumeur index [178].

Les critères d'éligibilité varient d'une équipe à une autre et les critères d'évaluation ne sont pas encore clairement identifiés. Dans les différents essais en cours <https://www.clinicaltrials.gov>, l'espérance de vie soit être supérieure à 10 ans (sans âge minimum), le PSA généralement retenu est inférieur à 15, Gleason entre 6 et 7 et le TNM T1-T2, N0, M0.

Le nombre, la taille, la situation des lésions sont variables. La lésion index doit être traitée. La technique choisie dépend de l'expérience du centre, et de la localisation de la lésion index. Certaines localisations à l'apex, par exemple, semblent contre-indiquer telle ou telle technique (HIFU notamment). L'IRM-mp est quasi systématique, les biopsies initiales reposent sur les biopsies écho-guidées ciblées par l'IRM et/ou trans-périnéales. Il y a la possibilité de retraitter les patients ayant déjà eu un traitement

Tableau 25 Modalités d'HT chez le patient hormono-naïf.

Modalités	Castration	Limitations	Références
Orchidectomie	En 12 heures	Irréversible	[187]
Pulpectomie			
Œstrogène	Idem orchidectomie Même à 1 mg/kg	Toxicité cardiovasculaire +++	[188]
Agoniste LHRH	2–4 semaines Équivalence des différentes formes disponibles (avis d'expert)	10–15 % de résistance primaire : flambée par pic initial de testostérone exceptionnellement symptomatique (fortes masses tumorales, symptômes pré-existants)	[186,188,189]
Antagoniste LHRH	En 48 à 72 heures	Injections mensuelles	[190]
Degarelix			
Anti-androgène	Augmentation de la testostéronémie	Comparé à la castration : moindre survie globale ; moindre survie sans progression clinique ; plus d'interruption pour effet secondaire	[191]

focal. [179,180]. L'hémi-ablation est une option intéressante [181].

Technique

Les moyens physiques utilisés sont HIFU, Cryothérapie, Curiethérapie, Radiofréquence, Electroporation et le LASER.

Concernant le LASER, il existe deux techniques. Le LASER VTP (Vascular-Targeted Photodynamic Therapy) qui utilise un photo-sensibilisant (longueur d'onde de 753 nm). Le LASER FLA (Focal Laser Ablation) qui est un LASER interstitiel sans photo-sensibilisant (longueur d'onde entre 900 et 1000 nm).

La radiofréquence utilise des champs électromagnétiques qui se situent dans la bande de fréquences du spectre électromagnétique de 300 kHz à 300 MHz (fréquence inférieure aux micro-ondes), technique déjà utilisée dans le passé dans l'adénome de la prostate ou dans le traitement ablatif des cancers du rein.

L'électroporation consiste en un passage de courant électrique dans la prostate entraînant la mort cellulaire sans chaleur par ouverture des pores membranaires, par voie d'abord trans-perinéale sous contrôle échographique endorectal [182].

Résultats oncologiques

Il n'y a pas de recul suffisant ni de critères d'évaluation suffisamment robustes. Deux études méritent particulièrement d'être citées :

- une étude randomisée portant sur 413 patients et qui compare le laser VTP à la surveillance active [183]. Avec un suivi de 24 mois, les sujets inclus étaient à faible risque et risque intermédiaire faible. Le taux de biopsies négatives à 24 mois était de 49 % vs 14 % (SA) et une progression a été observée dans 28 % vs 58 %, en faveur du traitement focal. Un traitement radical a été nécessaire dans 6 % vs 29 % ;
- une étude prospective portant sur 111 patients à risque faible ou intermédiaire et traités par une hémi-ablation

par HIFU [184]. Le suivi était de 30,4 mois. Les lésions de l'apex étaient un critère d'exclusion. Les biopsies de contrôle entre 6 et 12 mois étaient négatives dans 67 % des cas, positives dans le lobe non traité dans 19 % des cas, et de 12 % dans le lobe traité et 2 % dans les 2 lobes. Douze traitements radical de rattrapage (prostatectomie ou radiothérapie) et 11 retraitements par HIFU unilatéral ou total ont été effectués ;

- l'absence de résultats carcinologiques à long terme et de consensus sur les modalités de sélection, de traitement (différentes énergies, différentes cartographies...) et de surveillance des patients ne permettent pas de classer le traitement focal comme un traitement de référence validé ;
- les patients doivent être informés de ces notions et que le traitement focal n'est pas sans morbidité [173].

La thérapie focale doit être considérée comme une technique en cours d'évaluation.

Hormonothérapie (HT)

Le traitement hormonal du CaP, en cas de maladie localement avancée ou métastatique, a pour objectif de diminuer la testostérone circulante en deçà d'un seuil empiriquement fixé à 50 ng/dL, bien que la testostérone médiane obtenue après orchidectomie soit de 15 ng/dL [185]. Un seuil optimal a été fixé, sur avis d'experts, à 20 ng/mL [186].

Moyens

Modalités chez le patient hormono-naïf

Blocage androgénique complet

Le blocage androgénique complet (BAC) associe agoniste de la LHRH et anti-androgène (Tableau 25). Si les résultats des études sont discordants, la plus importante d'entre elle et les méta-analyses conlquent à un bénéfice modeste

Tableau 26 Essais de THI.	Essai	Population	Type d'essai	Objectif primaire	Suivi (années)	THi vs THc (interval de confiance)
SEUG 9401 [194]	Localement avancé Métastatique	Supériorité	Survie sans progression	4,25	0,93 (0,78–1,55)	
Finn Prostate VII [195]	Localement avancé Métastatique	Supériorité	Survie sans progression	5,4	0,93 (0,78–1,11)	
SEUG 9901 [196]	Localement avancé Métastatique	Non-infériorité	Survie globale	5,5	0,9 (0,76–1,07)	
TULP [197]	Métastatique		Survie sans progression	2,6	—	
NCIC-CTG PR7 [198]	Récidive biologique post-radiothérapie	Non-infériorité	Survie globale	6,9	0,98 (0,83–1,16)	
TAP 22 [199]	Métastatique	Supériorité	Survie globale	3,7	—	
SWOG 9346 [200]	Métastatique	Non-infériorité	Survie globale	9,8	0,91 (0,8–1,03)	

en survie (moins de 5 %) qui n'apparaît pas avant 5 ans de traitement, et qui entre en balance avec une altération de la qualité de vie [192].

Il n'y a pas d'indication à un BAC systématique pour le traitement des patients atteints de cancer de la prostate métastatique

Traitements immédiat au diagnostic ou différé à l'apparition de symptômes

Il y a un manque de données scientifiques de qualité pour trancher cette question. Une méta-analyse de quatre études historiques (avant l'utilisation du PSA) a comparé hormonothérapie immédiate et hormonothérapie différée à l'apparition de symptômes [193]. Si elle n'a pas mis en évidence de bénéfice en survie globale pour le traitement immédiat, elle a montré que ce dernier retardait la progression et les complications.

Le traitement immédiat des formes métastatiques est recommandé

Prévention du flare-up (flambée androgénique)

L'administration d'un agoniste de la LHRH induit un pic d'androgènes qui est suspecté d'induire une exacerbation des symptômes, ce qui survient exceptionnellement, et pour des patients porteurs d'une forte masse tumorale. Cette exacerbation symptomatique est partiellement prévenue par un anti-androgène prescrit dès le jour de l'injection de l'analogique de la LHRH durant 15 jours.

Antagoniste ou agoniste de la LHRH

L'antagoniste de la LHRH permet une castration plus rapide que les agonistes de la LHRH et il n'expose pas à un pic de testostérone (*flare-up*). Aucune différence d'efficacité

carcinologique n'a été prouvée entre ces modalités thérapeutiques.

Traitements par anti-androgènes en monothérapie

Les anti-androgènes non stéroïdiens ont été évalués par une méta-analyse incluant 8 études les comparant à une castration, dont 3 portaient sur des populations exclusivement métastatiques. La survie globale et la survie sans progression clinique étaient moindres et les interruptions pour effets secondaires supérieures dans le groupe anti-androgène [191].

Il n'y a pas d'indication à l'utilisation des anti-androgènes en monothérapie chez des patients ayant un cancer de la prostate métastatique

Traitements hormonaux continus (THc) ou traitements hormonaux intermittents (THi)

Le traitement hormonal intermittent (THi) consiste en une administration intermittente d'agoniste ou d'antagoniste de la LHRH (Tableau 26). Son objectif initial était de diminuer les effets indésirables de l'hormonothérapie. Les données scientifiques sont limitées par leur quantité réduite, et leur qualité hétérogène. L'étude la plus importante, SWOG 9346, n'a pas montré la non-infériorité du THi par rapport au THc chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique à l'os. Deux revues et méta-analyses ont été publiées [201,202]. Hussain et al. ont analysés sept essais de phase 3 ayant inclus 5395 patients. Ils concluent que le THi n'a jamais prouvé sa supériorité chez les patients métastatiques et que sa non-infériorité n'a été que pour une équivalence jugée « approximative ». Magnan et al. ont analysé 15 essais ayant inclus 6856 patients. Ils concluent que THi et THc ne présentent pas de différence pour la survie globale, la survie spécifique et la survie sans progression. Enfin, Schulman et al. a conduit un essai de

phase III (ICELAND) qui a comparé THi et THc pendant 42 mois après randomisation de 701 patients présentant une maladie localement avancée ou une récidive biologique isolée après traitement local (avec reprise thérapeutique pour un seuil de PSA > 2,5 ng/mL) [203]. Aucune différence n'a été rapportée entre les deux groupes pour la progression biologique, la survie sans progression ni la survie globale. Les patients sous THc ont reçu 12 injections de forme trimestrielle d'acétate de leuproreline, alors que les patients sous THi n'en ont reçu que 3. On ne peut donc conclure avec certitude à une équivalence d'efficacité carcinologique entre THi et THc. Celle-ci est en revanche très probable concernant les patients en récidive biologique après RT, et pour les patients ayant une maladie localement avancée.

Concernant la qualité de vie des patients, la FinnProstate Study VII a été la seule étude qui comportait son évaluation spécifique de façon calée sur les cycles thérapeutiques et non à dates fixes [204]. Le THi y était plus favorable que le THc pour la limitation des activités, les capacités physiques et la sexualité. En revanche, le THi n'améliorait aucun effet secondaire de la castration ; les troubles de l'érection (15,7 % contre 7,9 %) et la survenue d'une dépression (2,2 % contre 0 %) étaient même significativement plus fréquents dans le groupe traité par THi. Crook et al. (THi pour récidive après RT), avec une évaluation à dates fixes, ont trouvé un bénéfice au THi pour les bouffées de chaleur, les signes urinaires et la libido (mais seuls 29 % des patients retrouvaient des érections en phase sans traitement) [198]. L'essai ICELAND n'a pas rapporté de différence de qualité de vie entre les deux groupes d'étude [203]. Quand à l'analyse des 15 essais, elle conclue à une différence douteuse de la différence de la qualité de vie des patients sous THi et sous THc [202]. Aucune étude n'a corrélué la qualité de vie à la récupération de la testostéronémie. On ne peut donc pas conclure avec certitude à une meilleure qualité de vie globale sous THi en comparaison à la THc. Celle-ci est en revanche très probable concernant les capacités fonctionnelles et les bouffées de chaleur.

Les modalités de THi consistent en une phase d'induction qui permet une sélection des patients très bons répondeurs. Ce traitement d'induction est réalisé au moyen de la combinaison d'un analogue de la LHRH combiné à un anti-androgène non stéroïdien pendant 6 à 9 mois. L'utilisation de l'antagoniste de la LHRH en monothérapie semble un choix alternatif judicieux. L'interruption ne s'envisage que chez un patient informé des incertitudes de cette option thérapeutique sous condition qu'il soit asymptomatique et que le PSA à 6 mois témoigne d'une excellente réponse (inférieur à 4 ng/mL, idéalement inférieur à 0,2 ng/mL) [201]. Le suivi doit être régulier, trimestriel ou semestriel, portant sur l'apparition de symptômes et l'augmentation du PSA (dosé dans le même laboratoire). La reprise thérapeutique s'appuie sur l'apparition de symptômes ou l'augmentation du PSA au-delà d'un seuil fixé de façon empirique à 10–20 ng/mL pour les patients métastatiques. La reprise thérapeutique se fait au moyen de la même combinaison agoniste de la LHRH plus anti-androgène non stéroïdien ou antagoniste de la LHRH. Le traitement peut être poursuivi de la sorte jusqu'à identification d'une résistance à la castration.

Le THi est une option thérapeutique pour les patients informés des incertitudes qu'il présente, volontaires, asymptomatiques, soit en récidive biologique après traitement local, soit ayant une maladie localement avancée, soit, avec beaucoup de précautions, pour les patients pauci-métastatiques (Niveau 1b)

L'interruption n'est réalisée qu'en cas de bonne réponse au traitement d'induction (PSA<4 ng/ml). La reprise est réalisée en cas de symptômes et envisagée en cas de PSA >10–20 ng/ml

Prévention des effets secondaires de l'HT

Évaluation pré-HT : parmi les complications de l'HT, les bouffées de chaleur représentent la première cause de plainte, affectant 50 à 80 % des patients et durant plusieurs années pour la moitié d'entre eux. Le traitement le plus efficace est l'acétate de cyproterone (Androcur) à raison de 100 mg par jour [205].

Les patients perçoivent habituellement la modification de leur sexualité exclusivement au travers de la perte de leurs érections. L'utilisation d'un questionnaire (Urolife par exemple) peut être d'un appoint utile pour évaluer la situation. Le traitement de l'altération des érections ne présente aucune spécificité [206].

La castration s'accompagne d'une sensation de fatigue, de perte d'élan vital qui sont au mieux combattues par l'exercice physique : la marche ou des exercices spécifiques, dans une structure de soins de support, encadrés par un moniteur diplômé. Cette prise en charge a prouvé son bénéfice [207]. L'asthénie physique s'accompagne aussi d'une psychasthénie qui doit être combattue par des exercices intellectuels et par le maintien d'une vie sociale. Le risque de détérioration cognitive semble lui aussi majoré sous HT [208]. Il n'y a aucune modalité de prévention aujourd'hui validée. Il est hautement probable que la castration soit associée à un risque significatif de syndrome dépressif [209]. Il est indispensable de dépister régulièrement un trouble de l'humeur par des questions simples, voir un questionnaire comme le mini-GDS.

La castration est responsable d'une résistance précoce à l'insuline et d'un risque tardif de diabète [210]. Elle est aussi responsable d'une hyper-cholestérolémie, mais avec augmentation conjointe du Low Density Lipoprotein (LDL) et du High Density Lipoprotein (HDL)-cholestérol [211]. L'ensemble de ces modifications s'accompagne d'une perte de la masse maigre et d'une augmentation de la masse grasse et constitue un syndrome dit « pseudo-métabolique ». Certains arguments plaident pour sa réelle nocivité et pour un sur-risque de complications cardiovasculaires, maximal dans les six premiers mois du traitement et chez les patients ayant plus d'un antécédent cardiovasculaire [212]. Les recommandations de l'American Heart Association pour la prévention cardiovasculaire des patients devant recevoir une HT [213] recommandent de dépister les facteurs de risque cardiovasculaires à l'initiation de l'hormonothérapie, de prescrire un bilan lipidique et un dépistage de résistance

Tableau 27 Bilan à réaliser avant prescription d'une hormonothérapie.

Mode d'investigation	Bilan
Clinique	Interrogatoire sur : facteurs de risque cardiovasculaires ; facteurs d'ostéoporose ; facteurs de risque de chute ; trouble de l'humeur (mini-GDS) ; trouble de la sexualité (Urolife) Pression artérielle Poids Taille
Paraclinique	Périmètre abdominal et IMC Glycémie à jeun Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDH-Chol, LDL-Chol) Vitamine D Ostéodensitométrie

Tableau 28 Modalités de surveillance de l'HT.

Mode d'investigation	Bilan
Clinique	Interrogatoire sur : facteurs de risque de chute ; trouble de l'humeur (mini-GDS) ; trouble de la sexualité (Urolife) Pression artérielle Poids Taille
Paraclinique	Périmètre abdominal et IMC PSA Glycémie à jeun Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDH-Chol, LDL-Chol) Vitamine D

à l'insuline (Glycémie à jeun), puis d'optimiser précoce-ment la prise en charge cardioligue en cas de besoin. Dans tous les cas, il est indispensable de rappeler les mesures de bonne santé cardiovasculaire et d'assister le patient dans le respect de celles-ci.

La modification potentiellement la plus importante pour l'état de santé des hommes traités par HT est la déperdition du capital osseux, qui est précoce (maximale dans les 6 à 12 premiers mois) et profonde (plus intense que chez la femme ménopausée). L'enjeu de l'ostéopénie réside dans le risque de fracture. Or, l'âge avancé (correspondant à l'âge médian des patients traités par HT) est un facteur de risque de fracture, qui, en particulier pour l'extrémité supérieure du fémur, représente un événement très significatif (mortalité propre chez un homme sur trois dans la première année en France). Ces éléments plaident pour le dépistage des facteurs de risque d'ostéopénie, rappelés par le score FRAX, et des facteurs de risque de chute. Il est indispensa-ble de compléter cette évaluation initiale par un dosage de la vitamine D et la réalisation d'une ostéodensitométrie, actuellement remboursée dans ce cadre. L'identification d'un facteur de risque de perte osseuse doit conduire à une consultation de rhumatologie pour discuter l'instauration d'un traitement antirésorptif osseux, comme cela est rappelé dans les recommandations conjointes de l'AFU et de la Société Française de Rhumatologie (SFR). La mise en place de mesures préventives par exercices physiques, recharge puis supplémentation en vitamine D, normalisation des apports calciques, éviction des facteurs aggravant doit être systématique. L'identification d'un facteur de

risque de chute doit déclencher les mesures préventives recommandées par la HAS ou l'orientation vers une consulta-tion de gériatrie.

En revanche, il n'y a pas d'indication à la prescription d'un traitement inhibiteur de la résorption osseuse (acide zolédronique ou denosumab) pour prévenir les complications des métastases osseuses tant que la maladie est en phase de sensibilité à la castration.

Bilan à réaliser avant prescription d'une hormonothérapie

Les résultats sont présentés dans le [Tableau 27](#).

Suivi de l'hormonothérapie

La surveillance repose sur l'évaluation clinique et le dosage du PSA. Elle devrait être au moins trimestrielle pendant le premier semestre pour diagnostiquer une résistance primaire à la castration. La valeur du PSA après 6 mois de castration est un facteur pronostique qui permet d'estimer la fréquence du suivi ultérieur, trimestriel ou semestriel ([Tableau 28](#)) [201].

Hormonothérapies de seconde génération

Chez les patients présentant un cancer de prostate résistant à la castration (CPRC), l'apport des nouvelles thérapies qui ont émergé ces dernières années, aide à mieux contrôler la progression tumorale et à améliorer la survie. Les principales modifications par rapport aux recommandations précédentes sont basées sur de nouvelles informations concernant la biologie des tumeurs résistantes à la castration, montrant que le récepteur des androgènes reste une

cible clé dans cette situation. Les hormonothérapies de nouvelle génération ont entraîné une modification importante des pratiques en montrant un bénéfice significatif en survie globale, une amélioration des symptômes et de la qualité de vie avec habituellement une bonne tolérance clinique et biologique.

Dans tous les cas, le maintien de la suppression androgénique est nécessaire.

Acétate d'abiratérone

L'acétate d'abiratérone (AA) agit comme un inhibiteur sélectif de la synthèse des androgènes en bloquant CYP 17 de façon irréversible. Les effets secondaires principaux sont sur le plan clinique une HTA et la survenue d'OMI. Sur le plan biologique, la survenue d'une cytolysé et d'une hypokaliémie. La prescription d'une corticothérapie peut être émaillée de complications spécifiques.

Cancers de prostate sensibles à la castration. L'étude de phase III LATITUDE [214] a randomisé 1199 patients présentant un cancer de prostate nouvellement diagnostiqués dans les 3 mois, à haut risque, d'emblée métastatique, hormono-naïf, entre un traitement standard de suppression androgénique associé à des placebos ($n = 602$) à la même suppression androgénique associée à de l'acétate d'abiratérone (1000 mg/jour) et de la prednisone (5 mg/jour) ($n = 597$). Les métastases étaient diagnostiquées par une scintigraphie osseuse au technétium, un scanner ou IRM.

Ces patients à haut risque étaient définis par au moins 2 des 3 critères suivants : un score de Gleason ≥ 8 , la présence de ≥ 3 lésions sur la scintigraphie osseuse, la présence de lésion(s) mesurable(s) viscérale(s). Les patients étaient stratifiés en fonction de la présence ou non de métastase viscérale, du statut de performance (PS 0,1 vs 2).

Ces résultats correspondent à la première analyse intermédiaire. Les deux bras de traitement étaient parfaitement équilibrés pour tous les facteurs analysés. À noter que respectivement 97 % et 98 % des patients des 2 bras présentaient un score de Gleason ≥ 8 . Avec un suivi médian de 30,4 mois, les données montrent une amélioration de 38 % du risque de décès, premier critère de jugement principal, en faveur du bras abiratérone, différence statistiquement très significative ($HR = 0,62$, IC 95 % : 0,51–0,76, $p < 0,0001$). Ce bénéfice en survie globale est retrouvé dans tous les sous-groupes analysés.

Le deuxième critère principal de jugement, la survie sans progression radiographique était aussi améliorée de façon significative avec une réduction du risque de 53 % ($HR = 0,47$, IC 95 % : 0,39–0,55, $p < 0,0001$). Les médianes étaient respectivement de 14,8 mois dans le bras standard vs 33 mois dans le bras abiratérone.

Tous les critères secondaires sont améliorés de façon significative : temps jusqu'à progression du PSA (33,2 mois vs 7,4 mois), progression des symptômes douloureux, temps jusqu'à un nouvel événement osseux, instauration d'une chimiothérapie ou d'un autre traitement spécifique. La tolérance a été marquée par des effets secondaires de grade 3 ou 4 classiques : hypertension artérielle (20 % vs 10,2 %), hypokaliémie (10,8 % vs 1,2 %), augmentation des ALAT (5,3 % vs 1 %), événements cardiaques (3,8 % vs 1 %) facilement gérables en pratique. Il n'a pas été noté de différences en termes d'hyperglycémie (4,2 % vs 3 %), d'infection (0,9 % vs 0,7 %) et de fatigue (2 % dans deux groupes).

Il est important de noter que tous les patients ont été inclus avant que l'essai CHARTED ne soit publié.

L'essai STAMPEDE est une étude multi-stade, multi-étape. La comparaison des bras castration plus acétate d'abiratérone vs castration renforcent les résultats de LATITUDE. Elle a randomisé 1917 patients (1 : 1) entre un traitement standard par castration ou un traitement combinant castration et acétate d'abiratérone (1000 mg/j) plus prednisone (5 mg/j). La population incluse était très hétérogène comprenant à la fois des tumeurs métastatiques, des tumeurs N+ et des tumeurs localement avancées mais avec au moins deux des trois critères de gravité suivants (un stade T3/T4, un score de Gleason de 8 à 10, un taux de PSA ≥ 40 ng/mL) ou une récidive après chirurgie radicale ou radiothérapie avec des facteurs de risque élevés (PSA > 4 ng/mL avec un temps de doublement inférieur à 6 mois, un taux de PSA > 20 ng/mL, une récidive ganglionnaire ou métastatique, ou des patients ayant eu une suppression androgénique inférieure à un an avec un intervalle libre de plus d'un an. Au total, 52 % présentaient une maladie métastatique, (osseuse dans 47 % et 45 % des cas). Une radiothérapie locale était souhaitée pour les patients M0. De façon notable, trois quarts des patients présentaient un score de Gleason 8 à 10. Au total, 96 % et 93 % des patients étaient hormono-naïfs.

Le critère de jugement principal était la survie globale. Avec une médiane de suivi de 40 mois, il y a eu significativement moins de décès dans le bras abiratérone : 184 décès vs 262 (HR = 0,63, IC 95 % = 0,52–0,76, $p < 0,001$). Le hazard ratio était de 0,61 chez les patients métastatiques.

Le critère primaire intermédiaire était la survie sans échec (définie par une progression radiologique, clinique, biologique ou le décès). Il y a eu significativement moins d'échecs dans le bras abiratérone : 248 vs 535 événements (HR = 0,29 ; IC 95 %, 0,25 to 0,34 ; $p < 0,001$). Le hazard ratio était de 0,31 chez les patients métastatiques.

Sur le plan de la tolérance, le taux d'hypertension artérielle de grades 3–5 était de 5 et 1 %, le taux d'hypokaliémie de 1 et 0,003 %, le taux d'œdèmes de 1 et 0 %, le taux d'élévation des transaminases de 7 et 1 %.

Cancers de prostate résistants à la castration métastatiques (CPRCM). L'acétate d'abiratérone (1000 mg/jour PO) combinée à la prednisone (10mg/jour) est devenu un traitement standard à la suite des résultats de l'étude COU-AA-301 montrant après docétaxel un bénéfice d'environ 4 mois de la survie globale ($HR = 0,65$ [0,54–0,77], $p < 0,0001$) [215].

Il a montré également un avantage en survie globale en pré-docétaxel dans l'étude COU-AA-302 [216]. Le traitement par AA double la survie sans progression radiologique évaluée par revue indépendante (16,5 mois avec AA versus 8,3 mois dans le bras contrôle, HR = 0,53, IC 95 % : 0,45–0,62, $p < 0,001$). Il améliore le contrôle des douleurs, de la qualité de vie, et retarde l'utilisation d'une chimiothérapie.

Enzalutamide

L'enzalutamide est le premier agent d'une nouvelle classe d'inhibiteurs du récepteur aux androgènes (RA) de mécanisme d'action original, enregistré dans le CPRCM. Une fois fixé au RA, il empêche sa translocation et sa fixation à l'ADN. Il diminue également le recrutement des co-activateurs de

Tableau 29 Définition de la maladie extensive.

	Traitements	n	Définition	Survie globale : faible masse tumorale versus forte masse tumorale
SWOG : S8494 [229]	Leuprorelin ± flutamide	603	Crâne, côtes, os long, tissus mous sauf ganglions	39 mois vs 26 mois
SWOG : S8894 [230]	Orchidectomie ± flutamide	1387	Squelette appendiculaire ou métastase viscérale	51 mois vs 27 mois
SWOG [200]	Castration intermittente versus continue	3040	Côtes, os long ou viscères	Castration continue (PSA < 4 à 6 mois) 6,9 ans vs 4,4 ans
MD Anderson [231]	Castration ± Kétoconazole ± chimiothérapie	306	≥ 3 méta-os ou méta-viscérale	7,8 ans versus 3,7 ans

la transcription. Son affinité pour le RA est supérieure aux anti-androgènes de première génération. Il n'a pas d'effet agoniste sur le RA. Dans l'étude de phase III AFFIRM [217], l'enzalutamide en post-docétaxel prolonge de façon significative la survie médiane de 4,8 mois : 13,6 mois (IC 95 % : 11,3–15,8 mois) pour le bras placebo versus 18,4 mois (IC 95 % : 17,3, NYR), (HR = 0,631, IC 95 % : 0,529–0,752, $p < 0,0001$).

Dans l'étude PREVAIL [218], en pré-docétaxel, il réduit le risque de décès de 29 % (HR = 0,706, IC 95 % : 0,60–0,84, $p < 0,0001$) et prolonge significativement la survie sans progression radiologique (HR = 0,186, IC 95 % : 0,15–0,23, $p < 0,0001$). À 12 mois, elle est de 65 % dans le groupe enzalutamide vs 14 % dans le bras placebo. Le bénéfice est retrouvé dans tous les sous-groupes analysés. L'enzalutamide retarde la mise en route d'une chimiothérapie avec une médiane de temps de 17 mois (HR = 0,35, IC 95 % : 0,30–0,40, $p < 0,0001$). Il améliore le contrôle des douleurs et la qualité de vie.

Les effets secondaires courants sont l'asthénie et les risques de convulsion (0,6 %).

Au stade de la résistance à la castration, les modifications hormonales avec adjonction de bicalutamide ne doivent pas faire retarder la mise en route d'une hormonothérapie de seconde génération. L'étude TERRAIN (étude randomisée de phase II—375 patients) a comparé l'efficacité d'un blocage androgénique complet en ajoutant le bicalutamide, versus la mise en route précoce de l'enzalutamide [219]. La population d'étude était des patients ayant un cancer de prostate métastatique devenu résistant à la castration. La survie sans progression était significativement améliorée dans le bras enzalutamide (médiane de 15,7 versus 5,8 mois, HR 0,44). Une analyse additionnelle de l'étude TERRAIN a confirmé le bénéfice de l'enzalutamide (versus bicalutamide) en termes de qualité de vie (FACT-P, EQ-5D, BPI) [220].

L'étude STRIVE, de construction comparable, incluait également des patients ayant un cancer de prostate résistant à la castration mais non métastatiques (35 %) [221]. Dans cette étude, l'enzalutamide améliorait l'ensemble des critères de jugement, comparativement au bicalutamide 50 mg/jour : survie sans progression biologique, taux de réponses PSA complètes, survie sans progression ou décès, survie sans progression radiologique. Le profil de tolérance de l'enzalutamide restait conforme aux données d'études de phase III.

Recommandations concernant les modifications hormonales au stade de la résistance à la castration	Grade
Pas d'indication à la réalisation de manipulation hormonale avec un anti-androgène de 1 ^{ère} génération de type bicalutamide	
En cas de blocage androgénique complet avec un anti-androgène de 1 ^{ère} génération, celui-ci doit être arrêté. Il n'y a pas d'indication à la recherche d'un syndrome de retrait	

Apalutamide

C'est un anti-androgène de structure proche de celle de l'enzalutamide. Sa tolérance a été rapportée au cours de l'étude SPARTAN [222]. À noter la survenue de rashes cutanés avec cette molécule (23,8 % des cas).

Hormonothérapies en cours d'évaluation

D'autres inhibiteurs du récepteur androgénique sont en cours d'évaluation comme l'ODM 201 (Darolutamide).

Bilan à réaliser avant prescription d'une nouvelle HT

Le bilan biologique doit comprendre un dosage du PSA, de la testostéronémie, une NFS, un contrôle de la fonction rénale (créatinine, FDG), un ionogramme sanguin, un bilan hépatique avec un dosage des phosphatases alcalines, des LDH et de l'albuminémie.

Chimiothérapie et thérapies ciblées

Cancer de prostate hormono-naïf

Le cancer de la prostate métastatique est une maladie très hétérogène pour laquelle plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés. Dans les essais cliniques, ce sont le nombre et la localisation des métastases osseuses et la présence de métastases viscérales qui sont le plus souvent utilisés pour stratifier les patients (Tableau 29) [223]. Trois études ont analysé l'association d'une HT à une chimiothérapie par docétaxel en première ligne du traite-

Tableau 30 Résultats des trois essais randomisés évaluant la chimiothérapie associée à la suppression androgénique dans les cancers de prostate métastatiques hormono-naïfs.

Essai	GETUG 15 [224]	CHAARTED [223]	STAMPEDE [225]
Stade	M+ : 100 % (71 % de M+ d'emblée)	M+ : 100 % (72,8 % de M+ d'emblée)	M+ : 61 % (59 % de M+ d'emblée) N+ MO : 15 % NO MO : 24 %
Objectif primaire Hormonothérapie + docétaxel versus Hormonothérapie seule HR (IC95 %)	Survie globale 0,9 (0,7–1,2) $p = 0,4$	Survie globale 0,6 (0,47–0,8) $p < 0,001$	Survie globale 0,76 (0,63–0,91) $p = 0,003$ pour M+ seuls : 0,73 (0,59–0,89) $p = 0,002$

ment du cancer de la prostate. Ces trois essais avaient le même objectif primaire : la survie globale. Le GETUG 15, premier de ces essais, est négatif sur une population exclusivement composée de patients M1 [224], mais les deux autres essais randomisés ont rapporté un résultat positif [223,225]. La méta-analyse de ces trois essais est positive, permettant de conclure au bénéfice d'une association d'une hormonothérapie au docétaxel en première ligne du cancer de la prostate métastatique (Tableau 30) [226].

Il est essentiel de prendre en considération certaines caractéristiques de ces essais. Les patients avec une faible masse métastatique sont peu représentés dans les trois essais et ont un pronostic (risque de progression et de décès) sous traitement hormonal seul significativement meilleur que celui des patients ayant une forte masse métastatique. L'actualisation des données de CHARTEED et du GETUG15 ne retrouve aucun bénéfice au docétaxel chez les patients à faible volume tumoral [227,228]. Ils ont ainsi beaucoup moins contribué à la survenue d'événements que ces derniers dans chaque essai. Les patients devenus métastatiques après un traitement local sont sous-représentés dans les trois études, ne permettant pas de tirer de conclusion dans ce sous-groupe de patients. De plus, la toxicité du docétaxel est significative, comprenant une mortalité propre et une morbidité portant, entre autres, sur les capacités cognitive des patients âgés. L'utilisation du docétaxel dans une population large, non sélectionnée, ayant un pronostic favorable sous hormonothérapie seule, risque de résulter en une balance risque/bénéfice déséquilibrée.

Cancer de prostate résistant à la castration (CPRCm)

La chimiothérapie a une place reconnue dans les CPRCm, la mitoxantrone et le docétaxel ayant fait la preuve d'une certaine efficacité dans des essais contrôlés (Tableau 31). Le docétaxel à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines associé à 10 mg/j de prednisone représente le traitement standard des CPRCm. Il entraîne une amélioration de la survie [232]. La combinaison du docétaxel avec le phosphate d'estramustine n'améliore pas la survie et entraîne plus de complications thromboemboliques.

Avant de proposer une chimiothérapie dans un CPRCm, il est actuellement recommandé de disposer d'au moins deux

Tableau 31 Recommandations de la chimiothérapie dans le CPRCm.

	Grade
La prise en charge du patient doit s'inscrire dans une approche multidisciplinaire.	
Chez les patients non métastatiques, la chimiothérapie n'est pas indiquée en dehors d'un essai thérapeutique.	
Chez les patients candidats à une chimiothérapie, le docetaxel à la dose de 75 mg/m ² tous les 21 jours a montré un bénéfice significatif en survie globale.	
Le docetaxel améliore la qualité de vie, et le contrôle des douleurs chez les patients avec métastases osseuses symptomatiques.	
Chez les patients en progression après docetaxel, le cabazitaxel à la dose de 25 mg/m ² tous les 21 jours est le standard de chimiothérapie de deuxième ligne.	
Le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m ² tous les 21 jours est une option.	

augmentations successives du PSA au-dessus de la référence antérieure.

Le moment idéal pour initier une chimiothérapie reste controversé. Si son indication n'est pas discutable dans les formes métastatiques symptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier de la débuter précocement chez les patients asymptomatiques.

Un schéma hebdomadaire peut être envisagé chez des patients incapables de recevoir un schéma optimal du fait de leur âge avancé, de leur état général ou de pathologies associées. Une évaluation gériatrique est recommandée chez les patients âgés, présentant des comorbidités.

Tableau 32 Résultats des traitements du CPRCm.

	Abi pré-docé. COU-AA-302	Enza. pré-docé. PREVAIL	Docétaxel TAX 327	Cabazitaxel TROPIC	Abi post-docé. COU-AA-301	Enza. post-docé. AFFIRM
<i>Caractéristiques de la population</i>						
Suivi (mois)	49,2	31	20,8	12,8	20,2	14,4
Douleur, %	32	33,7	45	46	44	28,3
PS > 1	0	0	13 %	7 %	10 %	8,8 %
PSA médian (ng/mL)	42	54,1	114	143,9	128,8	107,7
Méta. extra-os, %	49	74,3	22	25	56	55,8
Tissus mous, Gg		Tissus mous, Gg M+ visc (11,2 %)	M+ visc	M+ visc	Gg, M+ visc (31,7 %)	Gg
<i>Résultats</i>						
Survie globale, mois (contrôle, mois)	34,7 (30,3)	35,3 (31,3)	18,9 (17,4)	15,1 (12,7)	15,8 (11,2)	18,4 (13,6)
Douleur	↓	↓	↓	Idem bras comparateur	↓	↓
Qualité de vie	↗	↗	↗	↗	↗	↗

Chez les patients asymptomatiques, le début du traitement doit être discuté individuellement.

Le cabazitaxel, représente le traitement standard de chimiothérapie de deuxième ligne. Il a montré versus la mitoxantrone une amélioration de la survie globale dans l'étude de phase III TROPIC [233].

- Les protocoles de référence de chimiothérapie font appel :
- en première ligne au docétaxel à la dose de 70 mg/m² tous les 21 jours ;
 - en deuxième ligne au cabazitaxel à la dose de 25 mg/m² tous les 21 jours.

Dans les deux études de phase III FIRSTANA [234] et PROSELICA [235], le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m² a montré des résultats comparables en termes de survie globale avec une meilleure tolérance. Ces données permettent en fonction du rapport bénéfice/risque d'adapter la dose à utiliser en fonction du patient, de son âge, des comorbidités potentielles.

Chez les patients CPRCm, des anomalies génomiques de réparation de l'ADN (mutation BRCA2, ATM...) sont retrouvées dans 25 % des cas. Ces anomalies sont accessibles à un traitement ciblé par inhibiteurs de PARP (Olaparib) dans le cadre d'essais thérapeutiques [236,237].

Résultats des traitements du CPRCm

Les résultats sont présentés dans le Tableau 32.

Médicaments ciblant l'os

Les complications des métastases osseuses, lorsqu'elles ne font pas l'objet d'une prévention spécifique, surviennent chez un patient sur deux dans les 24 mois suivant le diagnostic de CPRCm. Ces complications sont responsables d'une altération très significative de la qualité de vie.

Bisphosphonates

Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse liée à l'activité ostéoclastique et ont un effet clinique sur les complications squelettiques et les douleurs. La tolérance est habituellement bonne, en dehors du risque d'ostéonécrose de la mâchoire qui est rare (favorisée par les avulsions dentaires, la corticothérapie, la durée d'exposition). La prévention repose sur un bilan avec panoramique dentaire, des extractions dentaires préalables et une hygiène dentaire rigoureuse (recommandation de grade A).

L'acide zolédrionique (4 mg en injection IV lente toutes les 4 semaines) a démontré son efficacité dans la prévention des complication des métastases osseuses du CPRCm (diminution des « événements osseux ») [238]. L'acide zolédrionique (injection IV lente toutes les 3 à 4 semaines) a démontré son efficacité uniquement dans le CPRCm et non en phase de sensibilité à la castration [225]. Il existe une toxicité rénale liée au terrain (diabète), à la déshydratation, à la durée de perfusion. La dose doit être adaptée à l'âge et à la clairance de la créatinine (à surveiller).

Anticorps anti-RANKL

Le denosumab (anticorps anti-RANKL) a montré une efficacité supérieure au zolédrionate en termes de prévention des événements osseux dans les CPRCm [239]. Il est injecté par voie sous-cutanée et n'a pas de toxicité rénale. Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est comparable à celui de l'acide zolédrionique. Il peut entraîner une hypocalcémie, qui nécessite une surveillance ostéocalcique.

Le denosumab et l'acide zolédrionique nécessitent un bilan dentaire initial (risque d'ostéonécrose de la mandibule). Ce risque est d'environ 1 % pour des traitements de deux ans (durée recommandée), le risque augmente avec la durée d'exposition pour atteindre 4 % pour 40 mois dans l'étude de prévention des métastases osseuses.

Il est recommandé de prescrire le denosumab, comme l'acide zolédrionique, lors du diagnostic de CPRC métastatique osseux pendant 24 mois. On ne dispose pas de

données fiable au-delà de cette durée, ce qui n'en fait pas pour autant une durée maximum d'utilisation. Le rapport risque–bénéfice sera apprécié pour chaque patient.

Le dénosumab et l'acide zolédrone nécessitent un bilan dentaire initial (risque d'ostéonécrose de la mandibule). Ce risque est d'environ 1 % pour des traitements de deux ans (durée recommandée), le risque augmente à plus de 4 % pour 40 mois dans l'étude de prévention des métastases osseuses.

Le chlorure de Radium-223

Le chlorure de Radium-223 ($^{223}\text{RaCl}$ ou Alpharadin[®]) est un élément très proche du calcium qui se fixe préférentiellement dans l'os. Il s'agit d'un émetteur alpha avec une demi-vie de 11,4 jours. Les particules alpha ont un transfert linéique d'énergie élevé et vont induire des lésions importantes au niveau de l'ADN tumoral. Par contre, elles ont un parcours très court dans la matière (50 μm) ; leur toxicité médullaire est donc très faible. Une étude randomisée réalisée dans les cancers de prostate résistant à la castration (Alsympca) a comparé le $^{223}\text{RaCl}$ contre les meilleurs soins de support : un bénéfice en survie globale a été observé (médianes de survie : 14 mois vs 11,2 mois) [240–242]. Les effets secondaires sont très limités (parfois des diarrhées), en particulier hématologiques (thrombopénie : 4 %).

Si le produit devient disponible en France, il pourra être proposé dans le CPRCm avant ou après le docétaxel.

Immunothérapie

Vaccination (sipuleucel-T)

Le sipuleucel-T est une thérapie immunitaire active, consistant en la perfusion de cellules mononucléées périphériques, activés *in vitro* par une protéine de fusion (PA2024). Les patients ont trois prélèvements de cellules sanguines circulantes (semaines 0, 2 et 4), qui permettent de récupérer les cellules immunitaires, en particulier les cellules présentatrices de l'antigène (APC). Ces cellules sont cultivées *in vitro* et activées par la protéine PA2024 (antigène issu de la phosphatase acide prostatique), puis réinjectées 3 jours après le dernier prélèvement. Dans un étude randomisée contre placebo [243] ayant inclus 512 patients présentant un CPRCm, il a permis une augmentation significative de la durée de survie (de 4,1 mois), chez des malades pré-traités ou non par chimiothérapie. Il s'agissait majoritairement de patients avec un score de Gleason ≤ 7 et une maladie osseuse prédominante, donc des formes plutôt de bon pronostic. Ce traitement n'est pour l'instant pas disponible en Europe.

Anticorps anti-CTLA4

L'Ipilimumab (anticorps anti-CTLA4) a été évalué dans une étude de phase III [244] chez 799 patients présentant un cancer de prostate métastatique résistant à la castration, après une irradiation osseuse de 8 Gy visant à stimuler la réaction immunitaire. On note une amélioration non significative de

Tableau 33 Recommandations : traitement des CaP à faible risque.

	Grade
Surveillance simple de type Watchfull Waiting (traitement palliatif en cas d'évolution) pour les patients non éligibles aux autres options.	
Surveillance active.	
Prostatectomie totale. Patients ayant une probabilité de survie > 10 ans	
Radiothérapie	
Curiethérapie	
Cryothérapie et HIFU pour les patients ne pouvant relever d'une chirurgie ou radiothérapie ou curiethérapie. Ou hommes de plus de 70 ans dans le cadre de l'étude AFU	
Traitement focal : en cours d'évaluation	
Traitement hormonal : non recommandé	

la survie globale. Une analyse *a posteriori* montre un bénéfice chez les patients ayant des facteurs de bon pronostic, mais ceci demande à être confirmé dans une nouvelle étude.

Anticorps anti-PD1

Les essais sont en cours. Aucune donnée n'est actuellement publiée.

Indications thérapeutiques

Maladie localisée

Faible risque

La prise en charge tient compte des polypathologies associées influençant la probabilité de survie, de l'information donnée au patient, et de ses préférences (Tableau 33). Cette information comprend une présentation des bénéfices et des risques de chaque traitement. Elle tient compte de l'âge au diagnostic (Données INSEE en 2013 : espérance de vie de 78,4 années pour les hommes), des troubles fonctionnels, des facteurs de morbidité compétitive, des diverses contre-indications et des préférences du patient. Les cancers à faible risque évolutif relèvent habituellement de la surveillance active ou d'un traitement curatif (prostatectomie totale, radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle) qui donnent les mêmes résultats carcinologiques à long terme [93]. L'HIFU et la cryothérapie sont en cours d'évaluation dans le cadre des thérapies focales.

Tableau 34 Recommandations : traitement des CaP à risque intermédiaire.

Recommandations : traitement des CaP à risque intermédiaire	Grade
Surveillance simple de type Watchfull Waiting (traitement palliatif en cas d'évolution) pour les patients non éligibles aux autres options avec une probabilité de survie courte.	
Prostatectomie totale ± curage. Patients ayant une espérance de vie > 10 ans	
Radiothérapie 74 à 78 Gy seule ou associée à une suppression androgénique courte (4-6 mois).	
Radiothérapie avec boost par curiethérapie	
Curiethérapie (groupe intermédiaire de bon pronostic)	
Cryothérapie et HIFU pour les patients ne pouvant relever d'une chirurgie ou radiothérapie ou hommes de plus de 70 ans dans le cadre de l'étude AFU	
La thérapie focale doit être considérée comme une technique en cours d'évaluation	
Traitement hormonal : non recommandé	

Risque intermédiaire

Traitements chirurgicaux

La prostatectomie totale est un des traitements de référence du CaP localisé, de risque intermédiaire selon D'Amico (**Tableau 34**).

Les essais randomisés montrent une réduction significative de la mortalité globale et de la mortalité spécifique dans le groupe PT vs surveillance. Dans l'étude SPCGS-4, la réduction du RR de mortalité globale, spécifique et d'apparition de métastases était respectivement de 29 %, 62 % et 51 %. Dans l'étude PIVOT, on observe une diminution du risque de décès global de 14,5 %. [91,245].

Concernant la technique chirurgicale, une préservation des BVN peut être réalisée en fonction du statut érectile préopératoire du patient et en l'absence de franchissement capsulaire sur l'IRM.

Le risque d'envahissement ganglionnaire varie de 4 à 20 % dans ce groupe [70]. Le curage étendu doit être réalisé en cas de risque de positivité > 5 % par l'évaluation du nomogramme [246].

Ce groupe est hétérogène et pourrait être subdivisé en un groupe favorable (1 seul critère de D'Amico et < 50 % des biopsies envahies et absence de grade 4 majoritaire), pouvant faire l'objet de proposition moins invasive et dont le profil s'apparenterait plus au groupe faible risque et un

groupe moins favorable, en faveur d'un traitement curatif [62].

RT

La RT est un des traitements de référence des cancers de prostate des patients du groupe intermédiaire. L'essai PROTECT, avec plus de 20 % des patients présentant un stade intermédiaire au diagnostic, confirme l'équivalence en matière de survie spécifique entre chirurgie et irradiation à 10 ans. Plusieurs essais (cf. chapitre technique d'irradiation) ont montré un bénéfice à associer une hormonothérapie courte à la RT. Cependant, le groupe intermédiaire est un groupe hétérogène, avec des pronostics très différents. Il a été montré que les patients du groupe intermédiaire sans facteurs de mauvais pronostique (Gleason 3 + 4, moins de 50 % de biopsies positives) avaient un excellent résultat quand ils étaient traités par radiothérapie exclusive [62]. Il semble donc possible de ne proposer qu'une radiothérapie exclusive chez ce groupe de patients.

Le bénéfice de l'augmentation de dose a été clairement démontré dans ce sous-groupe de patients : une irradiation à la dose minimale de 76 Gy est nécessaire chez ces patients, si possible en modulation d'intensité. Cette augmentation de dose apparaît utile même en cas d'hormonothérapie associée [145].

Il est possible que l'association radiothérapie externe et curiethérapie, à bas ou haut débit de dose soit supérieure à la radiothérapie externe seule [143]. Ceci demande confirmation par de nouveaux essais prospectifs.

La curiethérapie exclusive à bas débit de dose peut être proposée aux patients du groupe intermédiaire si ils n'ont qu'un facteur de mauvais pronostique : PSA \leq 15 ng/mL ou Gleason 7 (3 + 4). Dans ce cas, il est impératif de disposer d'une IRM de bonne qualité ne montrant pas d'extension extraprostatique.

Haut risque

Il n'y a pas de seuil d'espérance de vie défini pour proposer un traitement à visée curative pour un cancer localisé de la prostate à haut risque (**Tableau 35**).

Le groupe des tumeurs à haut risque est hétérogène. En se basant sur le nombre de facteurs défavorables (PSA > 20 ng/mL ; stade clinique T3-T4 ; Gleason \geq 8). Les survies spécifiques après chirurgie et RT varient de 80 à 95 % [247,248].

Radio-hormonothérapie

Si le traitement local est la RT, il est impératif d'y associer une HT pour les tumeurs localement avancées (T3-T4) (niveau de preuve 1). L'hormono-radiothérapie est supérieure à la RT exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie globale à 10 ans—EORTC : 40 vs 58 % ($p = 0,0004$) ; RTOG 85-31 : 38 vs 47 % ($p = 0,0043$) [249,250].

L'hormono-radiothérapie est supérieure à l'HT seule sur le contrôle biochimique, la survie sans métastase et la survie globale [251,252] (niveau de preuve 1). L'adjonction d'un traitement local est nécessaire pour optimiser la prise en charge de ces tumeurs localement avancées sans métastases à distance.

L'HT longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une HT courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récidive biochimique, la

Tableau 35 Recommandations : traitement des CaP à haut risque.

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

survie sans récidive clinique et la survie sans métastase. Un bénéfice en survie a été observé pour les patients avec un score de Gleason 8–10 dans l'étude du RTOG, mais il s'agit d'une étude de sous-groupe. Pour les patients du groupe à haut risque une HT longue (2 ans) améliore la survie sans métastases et la survie globale par rapport à une hormonothérapie de 4 mois même en cas de doses d'irradiation ≥ 76 Gy [146].

Un essai canadien [159] a comparé 18 mois versus 36 mois et n'a pas trouvé de différence significative pour tous les critères de jugement évalués. Cependant, il s'agissait d'un essai de supériorité et non d'un essai d'équivalence : il n'est pour l'instant pas démontré que 18 mois est équivalent à 3 ans. Pour les patients n'ayant qu'un seul facteur de haut risque ou bien présentant des polyopathologies associées (notamment cardiovasculaires), il est possible d'arrêter l'hormonothérapie à 18 mois, qui est pour l'instant la durée minimale à envisager.

Dans le cadre des essais randomisés, une irradiation pelvienne était systématique avec une dose délivrée à la prostate de 70 Gy, mais le bénéfice réel de cette irradiation pelvienne reste discuté.

Le bénéfice en survie d'une chimiothérapie néoadjuvante à l'hormono-radiothérapie n'est pour l'instant pas démontré (essais GETUG 12 et RTOG 05-21).

Traitements chirurgicaux

La PT peut être réalisée chez des patients sélectionnés, porteurs d'un cancer de la prostate à haut risque dont le bilan d'extension est négatif. Elle doit être envisagée dans le cadre d'un traitement multimodal.

La présentation des tumeurs à haut risque a évolué. Actuellement, une majorité de patient est à haut risque en raison d'un score de Gleason élevé ou d'une extension extraprostatique sur l'IRM, plutôt que sur la valeur du PSA ≥ 20 ng/mL ou le stade clinique (cT3). Les tumeurs à haut risque représentent 20 à 25 % des nouveaux diagnostics de CaP selon la définition utilisée. Les résultats carcinologiques de la PT pour les maladies à haut risque sont hétérogènes et d'interprétation difficile en raison des multiples définitions utilisées et de l'association variable à un traitement adjuvant ou de rat-trapage. Le taux de pT2 est élevé (35–44 %) dans les séries récentes. La survie spécifique à 10 ans varie de 85 à 98 %. Il n'existe pas d'étude randomisée comparant la PT avec la radiothérapie et la radio-hormonothérapie. Plusieurs séries rétrospectives comparatives et une méta-analyse récente ont suggéré que la PT serait équivalente à la radio-hormonothérapie, et offrirait un avantage en survie spécifique par rapport à la radiothérapie [130,253,254].

Techniquement, un curage ganglionnaire étendu, et une ablation large de la prostate doivent être réalisés. L'objectif de la chirurgie est une exérèse en marges saines.

HT isolée

L'HT seule est inférieure à la radio-hormonothérapie sur le contrôle biologique, la survie sans métastase et la survie globale chez des patients sans poly-pathologie sévère associée [251,252] (niveau de preuve 1).

L'HT en monothérapie ne doit être proposée qu'en dernier recours chez des patients non éligibles à une radiothérapie avec des poly-pathologies sévères (niveau de preuve 2).

Traitements adjuvants après PT

Modalités de suivi après traitement local

Le suivi après traitement local a pour but de vérifier l'absence de récidive et d'évaluer la tolérance au traitement (Tableau 36). En cas de récidive, il permet de discuter l'intérêt d'une deuxième ligne de traitement.

La mesure du taux de PSA et le TR sont les examens de première intention dans le suivi après RT ou PT.

Un premier dosage du PSA total est recommandé dans les 3 mois après l'intervention. S'il est indétectable, des contrôles ultérieurs sont recommandés tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans, puis tous les ans [255].

Après prostatectomie totale, le PSA devient indétectable en 6 semaines, sa demi-vie étant de 3,15 jours [256]. Le délai de la récidive et le PSADT après traitement local par chirurgie ou radiothérapie ont une valeur prédictive du site de la récidive (locale ou métastatique) et pronostique de la survie et de la réponse aux traitements complémentaires (par radiothérapie ou hormonothérapie). Un PSADT < 8 à 12 mois est corrélé à un risque élevé de récidive métastatique et de mortalité dans les 10 ans [257]. Les caractéristiques anatomopathologiques post PT et biologiques en faveur d'une récidive locale sont : un score de Gleason < 7 (3 + 4), une élévation du PSA après un délai > 12 mois et un PSADT > 10 mois. Dans les autres cas, la récidive est en faveur d'une récidive métastatique.

Tableau 36 Traitements adjuvants après PT.

Situation clinique	Recommandation	Grade
pT3 ou R1	Information du patient sur le risque de récidive	
	Option : Radiothérapie adjuvante de la loge prostatique	
	Option : Radiothérapie différée précoce en cas de récidive biologique	
	Pas d'indication d'hormonothérapie seule	
	Pas d'indication à une radio hormonothérapie adjuvante (absence d'essai publié)	
pN1	Hormonothérapie adjuvante	
	Option : radiothérapie pelvienne associé à l'HT à discuter selon l'importance de l'atteinte ganglionnaire et l'extension extra-prostataque	
	Option : Simple surveillance si faible envahissement ganglionnaire et PSA post-opératoire indétectable	

PSA détectable après PT

Le délai avant indétectabilité du PSA après chirurgie dépend de son taux initial et de sa demi-vie (3,15 jours). En cas de chirurgie d'exérèse complète, le PSA doit être indétectable 6 semaines après la PT. L'existence d'un PSA détectable après chirurgie est rare, rapporté dans environ 5 % des cas [258–260]. Rarement, et uniquement en cas de persistance d'un PSA faible sans progression, cette détectabilité peut être interprétée comme la persistance de tissu prostatique sain [261]. Dans la majorité des cas, cette détectabilité témoigne d'une maladie résiduelle, soit par micrométastase, soit locale. Le taux de progression chez les patients, quelque soit le traitement de la récidive mis en place, dépasse 70 %. La décision du type de traitement de rattrapage doit être prise en fonction des paramètres pathologiques habituels (statut ganglionnaire, marges, score de Gleason, stade pT) ainsi que des paramètres biologiques postopératoires que sont le taux immédiat postopératoire du PSA et sa vitesse. Une forte vitesse du PSA et des caractéristiques pathologiques défavorables orientent plutôt vers une maladie métastatique et une prise en charge systémique de la maladie résiduelle [262]. Néanmoins, aucun consensus fort n'existe, et la majorité des patients sont traités par radiothérapie seule. Les résultats de l'étude multicentrique du CCAFU ont montré que, malgré un taux de survie sans récidive à 5 ans de 22 % et un taux de traitement secondaire de près de 70 %, la survie globale chez ces patients était bonne (95 % à 5 ans). L'étude de phase II AFU-GETUG 22 permettra de statuer sur l'intérêt d'ajouter une hormonothérapie concomitante à la radiothérapie en cas de PSA détectable après prostatectomie.

Définition de la récidive biologique (RB) après traitement local

L'échec biologique est défini soit par la récidive, soit par la persistance d'un PSA détectable après l'intervention (Tableau 37).

Bilan d'extension à réaliser en cas de RB après traitement local

L'intérêt de l'imagerie est d'identifier une récidive locale pouvant justifier d'un traitement de rattrapage (Tableau 38). Il n'y a pas d'indication systématique à une imagerie en dehors d'une récidive biochimique ou clinique après traitement local (PT ou RT).

L'imagerie de la récidive locale est l'IRM. L'association de séquence morphologique et de perfusion permet d'atteindre une sensibilité de 98 % et spécificité de 94 % pour un PSA > 1 ng/mL et une dimension moyenne de 5 mm [264]. Les séquences de diffusion sont également informatives [265].

Tableau 37 Définitions de la récidive biologique en fonction du type de traitement du cancer de la prostate.

Traitement	Définition de la récidive biologique
Prostatectomie totale [7]	PSA > 0,2 ng/mL et ascendant confirmé par 2 dosages successifs
Radiothérapie ± hormonothérapie [255]	PSA Nadir + 2 ng/mL
Curiethérapie [255]	PSA Nadir + 2 ng/mL
HIFU [263]	PSA Nadir + 1,2 ng/mL

Tableau 38 Bilan d'imagerie à réaliser en cas de RB après traitement local.

	Grade
Un bilan complet par TDM ± scintigraphie osseuse est indiquée si PSA >10 ng/ml ou cinétique rapide	
Après PT - Si PSA < 1ng/ml, pas d'imagerie ou TEP-PSMA - Si PSA > 1ng/ml, TEP choline ou TEP-PSMA	
Après RT - Un TEP doit être proposé pour rechercher une récidive locale ou ganglionnaire accessible à un traitement de rattrapage ou des métastases à distance. - Une IRM doit être proposée en cas de suspicion de récidive locale isolée accessible à un traitement de rattrapage	

Une biopsie de confirmation peut être utile (de l'anastomose ou de la loge), notamment en cas de discordance entre la biologie et l'IRM, si elle influence le traitement de rattrapage.

Après RT, les séquences fonctionnelles sont les plus importantes (Se 94 %, Sp 75 % pour un vol > 0,4cc), les séquences morphologiques étant peu interprétables [266].

Après thérapie focale, l'IRM précoce peut être effectuée pour évaluer la qualité du traitement. Après HIFU, les séquences de perfusion sont les plus sensibles (80 %) et la diffusion plus spécifique (74 %) [267].

Un bilan complet par TDM et scintigraphie osseuse est indiqué en cas de symptômes ou de valeurs de PSA élevées (PSA > 10 ng/mL).

Le TEP-choline est à réservé à la RB avec PSA > 1 ng/mL (taux de détection de 90 % si PSA > 2 ng/mL) [268]. En cas de PSA < 2 ng/mL, la cinétique permet d'améliorer la sensibilité du TEP-choline.

La méta-analyse d'Evangelista et al. [78] montre que c'est dans la rechute que la TEP-68Ga-PSMA donne les meilleurs résultats : en effet, la TEP-PSMA permet de détecter le foyer de rechute dans 50 % des cas lorsque le taux de PSA est < 0,5 ng/mL, alors que la TEP-choline ne détecte ces foyers de rechute que 20 % des cas avec PSA < 1 ng/mL. La TEP-PSMA permet de rendre éligible un plus grand nombre de patients à un traitement de rattrapage.

L'analyse rétrospective de Berliner [269] porte sur un groupe homogène de patients en rechute biologique post-prostatectomie : le taux de détection de la TEP-68GA-PSMA augmente avec le PSA sérique. Si le PSA < 0,5 ng/mL, le taux de détection de la TEP est de 51,5 % ; si le PSA est entre 0,5 et 1 ng/mL, le taux de détection est de 55 %, si le PSA est entre 1 et 2 ng/mL, ce taux passe à 70 % et il est de 93 % pour les PSA compris entre 2 et 5 ng/mL.

Tableau 39 Traitement de la récidive locale après PT.

	Grade
La surveillance peut être proposée en cas de récidive biologique après PT et de facteur pronostic favorable : Temps de récidive > 3 ans, PSA-DT > 12 mois, SG < 7	
La radiothérapie de rattrapage (66Gy) peut être proposée en cas de RB après PT, surtout si il existe des facteurs de récidive locale : marges positives, PSA-DT long, récidive tardive, pas d'atteinte ganglionnaire Elle doit être réalisée précocement (PSA<0,5ng/ml)	
En cas de RB de haut risque, une hormonothérapie associée à la RT peut être proposée.	

Par conséquent, lors de la rechute biologique, les performances de la TEP-68Ga-PSMA apparaissent nettement supérieures à celle de la TEP-choline pour des taux bas de PSA. Même si la TEP-choline a permis de proposer des traitements de rattrapage, elle reste insuffisante et n'est pas recommandée pour des valeurs de PSA < 2 ng/mL. La TEP-68Ga-PSMA apparaît beaucoup plus sensible et plus particulièrement lorsque la cinétique du PSA est rapide, avec des taux de détection du site de rechute jusqu'à 42 % pour des PSA à 0,2 ng/mL, et 64 % si le temps de doublement est < 6 mois.

Traitement de la récidive

Locale

Post PT

Après PT, les options thérapeutiques en cas de récidive locale sont : la radiothérapie associée ou non à une hormonothérapie, l'hormonothérapie continue ou intermittente, la surveillance (Tableau 39).

RT. En présence d'une rechute biologique après PT, une radiothérapie de rattrapage de la loge de prostatectomie peut être proposée. Les critères en faveur d'une récidive locale sont la présence de marges positives sur la pièce opératoire, un délai entre la chirurgie et la rechute biologique > 12 mois, un PSADT > 10 mois sans envahissement ganglionnaire ou envahissement des vésicules séminales et un score de Gleason ≤ 7 ou image en faveur d'une récidive à l'IRM [270]. Il n'y a pas d'études randomisées ayant démontré un bénéfice en survie de la radiothérapie de rattrapage et les études rétrospectives sont discordantes sur son impact sur la survie spécifique ou sans métastases. Cependant, il s'agit du seul traitement ayant une intention curative dans ce contexte (accord d'experts). Si une radiothérapie est proposée, elle doit l'être de manière précoce, dès que le taux de PSA dépasse 0,2 ng/mL (voire 0,1 ng/mL [271]) et sûrement avant que le taux de PSA ne dépasse 0,5 ng/mL.

RT + HT. L'adjonction d'une hormonothérapie est une option. Deux essais randomisés récents ont évalué son intérêt.

L'essai AFU-GETUG-16 [272] a comparé une irradiation de la loge prostatique seule (66 Gy) ou associée à une HT par agonistes de la LHRH (Goserelin 6 mois) ; la survie biologique et clinique à 5 ans est améliorée par l'HT (80 % vs 62 %, HR : 0,50, $p < 0,0001$), sans bénéfice en survie globale pour le moment. L'essai RTOG 9601 [273] a randomisé une irradiation de la loge de prostatectomie (64,8 Gy) seule ou en combinaison avec une HT par bicalutamide pendant 2 ans. Un bénéfice en survie globale à 10 ans (82 vs 78 % ; $p = 0,04$) a été mis en évidence, particulièrement pour les patients ayant un taux de PSA avant irradiation $\geq 0,7 \text{ ng/mL}$.

Ces deux essais autorisent à proposer, pour les patients ayant des formes à haut risque (PSADT court, Score de Gleason élevé, taux de PSA $\geq 0,7 \text{ ng/mL}$) une HT associée à l'irradiation.

Post-irradiation

Après RT ou curiethérapie, chez un patient en bon état général, potentiellement éligible à un second traitement local, il importe de réaliser un bilan qui comprendra un TEP-choline, puis, si celui-ci ne met pas en évidence de lésion à distance (ganglionnaire ou métastatique), une IRM prostatique.

En cas de suspicion sur l'imagerie d'une récidive locale isolée, une confirmation histologique est requise.

Les biopsies pourront être réalisées de manière aléatoire, ou bien ciblée, la récidive locale après irradiation étant parfois focale. Les biopsies doivent être réalisées au minimum 2 ans après l'irradiation.

Le score de Gleason post-irradiation est souvent artificiellement majoré et n'a pas réellement de valeur pronostique.

Prostatectomie de rattrapage. La prostatectomie de rattrapage est la technique historique de référence car la plus ancienne et avec un recul important. Elle expose à un risque de morbidité plus important qu'une PT sans antécédent d'irradiation.

La sélection des patients et l'information est primordiale : absence de polypathologie associée, information des risques d'effets secondaires, récidive locale confirmée par biopsie prostatique, tumeur potentiellement curable avant la radiothérapie ou la curiethérapie ($< \text{cT3b}$, PSA préopératoire $< 10-15 \text{ ng/mL}$, score Gleason biopsique < 8 , cN0), temps de doublement du PSA > 12 mois et survenue de la récidive biologique au moins 2 ans après la radiothérapie ou au moins 3 ans après la curiethérapie et absence de trouble mictionnel majeur ou de trouble de la continence.

La survie sans récidive biologique de la PT de rattrapage à 5 et 10 ans varie de 47–83 et 28–53 % respectivement, la SS et SG à 10 ans de 70–83 % et 54–89 % respectivement. Le score de Gleason et la valeur du PSA avant PT de rattrapage sont les 2 facteurs prédictifs les plus robustes de SS et SSRB [274].

Le taux d'incontinence urinaire varie de 21 à 91 %, de plaie rectale de 2 à 9 % et de sténose anastomotique de 11 à 41 %. Le taux de complication est supérieur en cas de PT de rattrapage, mais avec une tendance à l'amélioration dans les séries contemporaines.

Curiethérapie de rattrapage. La curiethérapie à haut débit ou à bas débit est réalisable après radiothérapie

La PT de rattrapage peut être proposée chez les patients présentant une récidive locale après radio-ou curiethérapie, en cas de maladie localisée et peu agressive, avec un risque fonctionnel accru par rapport à un traitement de 1^{re} intention.

externe. Les données publiées sont peu nombreuses et le plus souvent rétrospectives avec des survies sans récidive biologique à 5 ans de 40–75 %. La toxicité potentielle en particulier urinaire (plus de 10 % de toxicité de grade 3) doit être présentée au patient. Les modalités exactes de l'implantation et des contraintes de dose ne sont pas consensuelles [275–278].

HIFU de rattrapage. Une des plus importantes série de 290 patients ayant eu un échec de radiothérapie, (50 % d'hormonothérapie avant l'HIFU), rapporte une survie spécifique et sans métastase de 80 % à 7 ans. La survie sans progression était respectivement à 5 ans selon le groupe à risque initial de 45 %, 31 % et 21 %. Un paramétrage dédié doit être utilisé pour diminuer la morbidité [161,279].

Cryothérapie de rattrapage. La survie sans récidive biologique à 5 ans était de 50 à 70 % dans les différentes études, avec une probabilité de réponse durable dans le temps chez 50 % des patients. L'apport de la technologie de troisième génération a permis l'amélioration des résultats fonctionnels : incontinence (8–12 %), rétention et obstruction sous-vésicale (4–7 %), douleur pelvienne, fistule urétrorectale (1–3,4 %) [280–282]. La cryothérapie de rattrapage est indiquée chez les patients avec peu de comorbidités, une espérance de vie > 10 ans, une maladie localisée avant traitement, un PSA $< 10 \text{ ng/mL}$ et un temps de doublement lent à la récidive. Peu d'études évaluent ce traitement.

Hormonothérapie de rattrapage. L'hormonothérapie au contraire des autres traitements n'a pas un objectif de curabilité mais cherche à retarder une évolution défavorable de la maladie. L'histoire naturelle des récidives biologiques est très variable d'un patient à l'autre. En particulier après chirurgie, des métastases surviennent en moyenne 8 ans après la récidive biologique et les survies spécifiques à 10 ans dépassent habituellement 70 %. Les facteurs pronostiques sont le temps de doublement du PSA, le score de Gleason et l'intervalle entre la chirurgie et la récidive.

En l'absence de métastases décelées, le bénéfice d'une hormonothérapie précoce n'est pas clairement démontré. L'essai TROG 03_06 [283] comparait une hormonothérapie immédiate à une instauration retardée chez 293 patients en récidive biologique après traitement local ou bien non éligible à un traitement local. Il semble exister un bénéfice en survie, à la limite de la significativité en faveur de l'hormonothérapie précoce (à 5 ans, 86,4 % vs 91,2 %, $p = 0,047$), cependant la différence n'est plus significative si l'on s'intéresse uniquement aux patients en récidive biologique. Une revue de la littérature conclue que le bénéfice actuel de l'HT précoce dans cette situation (RB non métastatique) reste incertain et ne peut être recommandé systématiquement [284].

Les patients bénéficiant le plus de l'HT sont ceux présentant une forte suspicion de récidive métastatique (envahissement ganglionnaire, envahissement des vésicules séminales, score de Gleason ≥ 8 , récidive dans l'année

suivant la chirurgie, PSADT < 10 mois). En l'absence de métastases, une hormonothérapie pourra être proposée chez les patients ayant un temps de doublement court (≤ 12 mois).

L'HT peut être continue ou intermittente. Un essai montre que l'HT intermittente n'est pas inférieure à l'HT continue en SG et SS avec un avantage retrouvé dans certains domaines de qualité de vie [198].

Post-HIFU

Le suivi repose sur le PSA et son nadir. Il n'existe pas de définition absolue de la récidive biologique après HIFU. Deux définitions sont retrouvées dans la littérature : nadir + 2 (Phoenix) ou nadir + 1,2 (Stuttgart). La récidive est en général définie par plusieurs critères : biologiques, cliniques, radiologiques et biopsiques. La place de l'IRM est à préciser. Les modalités de rattrapage peuvent être un retraitement par HIFU (qui peut être considéré comme n'étant pas un échec de traitement) et essentiellement la radiothérapie (plus ou moins hormonothérapie), la prostatectomie totale plus rarement [162].

Post cryothérapie

Il existe plusieurs définitions de la récidive biologique. Une approche semblable à l'HIFU pour évoquer une récidive semble logique. Il n'y a pas de consensus sur les modalités de rattrapage.

Post traitement focal

La conférence internationale de consensus de 2014 recommande la pratique de biopsie à 12 mois, la négativité étant un critère de succès. Il n'y a pas de consensus sur l'interprétation des variations du PSA et des modifications IRM [180]. La prise en charge des récidives n'est pas définie et aucune recommandation ne peut être établie.

Ganglionnaire

Traitement local

Indications – Bilan. Un traitement ciblé de la récidive ganglionnaire pelvienne après traitement primaire de la prostate peut s'envisager chez des patients en bon état général et ayant une espérance de vie suffisante. L'examen de référence pour s'assurer de l'absence de localisations à distance est actuellement la TEP à la choline. Dans la situation de récidive biologique après chirurgie, le TEP à la choline offre une sensibilité et une spécificité variant 40 % à 65 %, et de 90 % à 100 %, respectivement [7]. Aucune étude prospective n'est pour l'instant publiée sur l'intérêt oncologique de ce traitement ciblé de la récidive (niveau de preuve 4). Une revue systématique récente de la littérature a identifié 20 séries rétrospectives, incluant plus de 700 patients au total, évaluant le curage de rattrapage (12 études) et la radiothérapie pelvienne (8 études) [285]. La toxicité de ces traitements est acceptable et le taux de complications faible.

Radiothérapie pelvienne. Le type de radiothérapie pelvienne varie selon les études (conformationnelle, IMRT, stéréotaxique), ainsi que les régimes de fractionnement. Les aires ganglionnaires suspectes sont traitées et une irradiation pelvienne complète est associée dans la majorité des cas à une dose moindre. Une irradiation prostatique concomitante est parfois associée. Le taux de réponse PSA varie de 13 % à 75 % selon les études [285]. Peu de récidives dans le champ d'irradiation sont rapportées. Le suivi médian est

de 2 ans environ. La survie spécifique à 3 ans est de 93 % [285].

Curage de rattrapage. Le curage ne doit pas être limité aux données de l'imagerie car d'autres ganglions pelviens, ne fixant pas au TEP, sont positifs dans un tiers des cas. Il doit emporter les aires iliaques, communes, internes et externes. Il est élargi en cas d'adénopathies pré-sacrées. L'extension au rétropéritoine, au-dessus de la bifurcation iliaque est discutée en raison de l'augmentation potentielle de la morbidité. Les séries rapportent en moyenne 6 ganglions positifs (1–10) sur un total moyen de 20 ganglions retirés. Les taux de réponse PSA complète (PSA < 0,2 ng/mL à 2 mois) varient de 13 à 73 %, avec une survie sans progression biologique à 5 ans inférieur à 25 %. La survie spécifique à 8 ans (plus long suivi rapporté) est estimée à 81 % [286].

Résultats oncologiques. Au total, après traitement ciblé de la récidive ganglionnaire (chirurgie ou radiothérapie), la survie sans récidive est de 50 % environ, après un suivi à moyen terme. Ce traitement peut permettre de retarder le recours à l'HT (niveau de preuve 4) [285]. Aucune donnée de bénéfice en termes de survie globale ou spécifique n'est pour l'instant disponible. Environ deux tiers des patients recevaient de façon concomitante une HT adjuvante, conduisant à une surestimation du bénéfice oncologique du traitement ciblé de la récidive. La grande hétérogénéité des études en termes de critères de jugement, de sélection des patients, de définition de la progression et de traitements adjutants, ainsi que l'absence d'études prospectives avec suivi à long terme limitent pour l'instant le niveau de preuve d'une telle attitude. Les meilleurs résultats oncologiques sont atteints parmi les patients ayant une réponse PSA complète, un faible nombre de ganglions métastatiques, l'absence d'atteinte ganglionnaire extrapelvienne et un PSA pré-curage < 4 ng/mL (niveau de preuve 4). Le bénéfice de la combinaison curage et RT pelvienne a été suggéré par Rischke et al., montrant un taux de survie sans récidive à 5 ans amélioré (26 à 71 %) [287].

Des études prospectives contrôlées, françaises et européennes sont ouvertes ou en cours d'ouverture et permettront de définir au mieux cette stratégie de traitement ciblé ganglionnaire (étude GETUG P07–OLIGOPELVIS, étude européenne TOREN).

Traitement général

La suppression androgénique constitue le traitement palliatif de référence, en se basant sur les études d'hormonothérapie en cas de récidive biologique et en cas de maladie métastatique. Cependant, aucune étude spécifique dans cette situation de récidive ganglionnaire isolée n'est publiée. La suppression androgénique est à envisager en cas de non indication à un traitement ciblé de la récidive ganglionnaire. Le moment de mise en route rejoint les indications de traitement de la maladie pauci-métastatique.

Maladie métastatique

Maladie oligo-métastatique

Les progrès de l'imagerie ont permis de définir une entité appelée « maladie oligo-métastatique », caractérisée par la présence de moins de 3 ou 5 métastases selon les auteurs (Tableau 40). Cette description clinique serait la traduction d'une situation biologique particulière, où les cellules

Tableau 40 Recommandations au stade métastatique hormono-naïf.

Stade	Modalité	Description	Grade
M1 hormono naïf	Hormonothérapie immédiate (standard)	Symptomatique : pour éviter les complications graves Asymptomatique : pour retarder les symptômes et retarder les complications	
	Hormonothérapie retardée (option)	Asymptomatique volontaire et informé	
	Hormonothérapie continue (standard)		
	Hormonothérapie intermittente (option)	Paucimétastatique, asymptomatique, motivé, informé, PSA<4ng/ml après 6 mois de BAC	
	Hormonothérapie et acétate d'abiratérone (standard)	Métastatique d'emblée - en particulier en cas de population à haut risque	
	Hormono-chimiothérapie (standard)	Métastatique d'emblée - en particulier en cas de forte masse tumorale - état général compatible avec une chimiothérapie	
	Traitements locaux	Non recommandé en dehors d'un protocole de recherche clinique	
	Médicaments ciblant l'os	Non recommandé	

tumorales n'auraient acquis qu'une partie des gènes de dissemination [288].

Plusieurs situations cliniques peuvent être observées : maladie oligo-métastatiques d'emblée ou après traitement local (oligo-récidive), ou en cours d'hormonothérapie (oligo-progression). Le potentiel évolutif de ces différentes situations cliniques n'est probablement pas identique.

La prise en charge de ces maladies oligo-métastatiques inclue celle de la tumeur primitive (en cas de maladie oligo-métastatique d'emblée), le traitement local des métastases et le traitement systémique associé. En particulier, le

traitement local des métastases peut reposer sur la chirurgie, la radiothérapie, en particulier stéréotaxique, la cryotherapie ou la radio-fréquence. De nombreux essais ont débuté pour évaluer les différentes approches thérapeutiques.

L'étude STOMP [289] a comparé (phase II randomisée) chez 62 patients en récidive biologique après traitement local et présentant une maladie oligo-métastatique, une simple surveillance ou un traitement des métastases (RT stéréotaxique : 25 ; chirurgie : 6). Avec un suivi de 3 ans, la survie sans hormonothérapie a été de 13 mois dans le bras surveillance contre 21 mois dans le bras traité (HR : 0,6 ; p = 0,11), sans différence en survie spécifique ou globale.

Ces données sont encore trop préliminaires pour émettre des recommandations sur la prise en charge des patients oligo-métastatiques. Ils doivent être discuté au cas par cas en RCP.

Stade métastatique hormono-naïf

En cas de forte masse tumorale ou de facteurs de risque (Gleason ≥ 8, métastases viscérales), le traitement standard repose sur une suppression androgénique associée soit à une chimiothérapie par docétaxel soit à l'acétate d'abiratérone.

Le bénéfice en survie globale dans l'essai LATITUDE [290] est strictement comparable à celui rapporté dans l'étude CHAARTED [223] dans une population identique (les médianes de survie des groupes témoins des deux études sont elles aussi comparables). Les deux modalités thérapeutiques sont très différentes par le mode d'administration et la toxicité. L'étude STAMPEDE évaluant l'abiratérone montre que le bénéfice en survie globale concerne l'ensemble de la population des cancers de la prostate hormono-naïfs présentant des métastases, sans restriction. Le bénéfice en survie globale associée à une bonne tolérance, positionne la combinaison d'une castration et de l'acétate d'abiratérone comme une nouvelle option dans les cancers de la prostate d'emblée métastatiques. Il reste à mieux définir les indications respectives du docétaxel et de l'acétate d'abiratérone dans les cancers métastatiques hormono-naïfs en association avec la castration. L'intérêt d'associer la castration, le docétaxel et l'acétate d'abiratérone reste à démontrer (essai PEACE 1 du GETUG/AFU).

Résistance à la castration (CPRC)

Définition : patients non métastatiques résistants à la castration (CPRC MO)

Deux études SPARTAN et PROSPER ont montré le bénéfice d'associer un traitement par inhibiteur des récepteurs aux androgènes au blocage androgénique simple en matière de survie sans métastase pour les patients en situation de résistance à la castration non métastatique à haut risque défini par un temps de doublement du PSA inférieur ou égal à 10 mois (Tableau 41).

L'étude SPARTAN [222], étude de phase III randomisée, avec 1207 patients inclus, a montré un bénéfice pour l'association traitement par suppression androgénique + apalutamide par rapport au blocage androgénique simple. Le gain de survie sans métastase a été de 24 mois dans le bras apalutamide.

Tableau 41 Recommandations sur la définition du CPRC.

Taux de testostéronémie de castration < 50 ng/dL ou 1,7 nmol/L
 Progression biochimique : trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du Nadir avec un PSA > 2 ng/mL ou
 Progression radiographique définie par l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [291])
 Une progression symptomatique seule apparaît équivoque et n'est pas suffisante

L'étude PROSPER [292], étude de phase III randomisée, avec 1401 patients inclus, a montré un bénéfice pour l'association traitement par suppression androgénique + enzalutamide par rapport au blocage androgénique simple. Le gain de survie sans métastase a été de 21,9 mois dans le bras enzalutamide.

Recommandations pour les CPRC M0	Grade
Chez un patient en récidive biologique après traitement local et sans métastases apparentes, traité par suppression androgénique et chez qui survient une résistance à la castration (CPRC M0), il est recommandé de compléter la suppression androgénique par l'enzalutamide ou l'apalutamide	

Patients métastatiques résistants à la castration (CPRCm)

Comment évaluer la réponse au traitement du CPRCm
L'évaluation du traitement dans le CPRCm. Dans les essais thérapeutiques les deux critères de jugement utilisés sont la survie sans progression radiographique et la survie globale qui reste le « gold standard » (Tableau 42). Une quantification précise de l'effet thérapeutique sur les métastases osseuses est difficile et rarement utilisée en pratique.

L'amélioration de la qualité de vie et de la survie sans progression radiographique est utilisée en pratique.
Le PSA comme marqueur de réponse. Il n'existe aucun consensus sur l'importance et la durée de la baisse du PSA. Dans les essais d'immunothérapies évaluant le sipuleucel-T et le vaccin TRICOM PROSTVAC, il a été retrouvé un bénéfice en survie globale sans modification du PSA posant le problème de l'intérêt du dosage du PSA en dehors des hormonothérapies et des cytotoxiques. Néanmoins il a été montré qu'une baisse du PSA > 30 % dans l'étude TAX 327 (docétaxel) et également dans l'étude AFFIRM (enzalutamide) était un facteur prédictif (« surrogate marker ») de survie.

Tableau 42 Recommandations dans le CPRCm.

	Grade
La prise en charge du patient doit s'inscrire dans une approche multidisciplinaire.	
Poursuite de la suppression androgénique	
Pas d'indication à la réalisation de manipulation hormonale avec un anti-androgène de 1 ^{re} génération	
En cas de blocage androgénique complet avec un anti-androgène de 1 ^{re} génération, celui-ci doit être arrêté. Il n'y a pas d'indication à la recherche d'un syndrome de retrait.	
Il n'existe pas de facteur prédictif clairement identifié pour choisir le traitement le plus adapté entre une hormonothérapie de 2 ^{nde} génération et une chimiothérapie.	
CRPCm 1 ^{re} ligne	Chez les patients peu ou pas symptomatiques, sans métastase viscérale, une hormonothérapie de 2 ^{nde} génération est préconisée
En cas de tumeur indifférenciée, neuro-endocrine, de métastases viscérales ou osseuses très symptomatiques, d'un échappement rapide après hormonothérapie initiale (inférieur à un an) une chimiothérapie est préconisée si l'âge et l'état général le permettent.	
Il est recommandé d'initier un traitement par denosumab pour 24 mois minimum au diagnostic de résistance à la castration en cas de métastases osseuses	
CRPCm 2 ^e ligne	Poursuite de la suppression androgénique
Tenir compte de la 1 ^{re} ligne et des résistances croisées entre abiraterone et enzalutamide	
Privilégier une chimiothérapie si la 1 ^{re} ligne de traitement était une HT de 2 ^{de} génération. On prendra en compte l'état général et l'âge du patient.	
Après docétaxel, l'acétate d'abiraterone et l'enzalutamide ont montré un bénéfice en survie globale.	
En cas de progression après docétaxel, la chimiothérapie de 2 ^{de} ligne est le cabazitaxel.	
En cas de métastases osseuses exclusives, le radium -223 est une option avant ou après docétaxel.	

Recommandations de surveillance	Grade
<p>En dehors des essais cliniques : évaluation clinique et biologique (PSA) en consultation tous les 3 mois.</p> <p>La fréquence des examens d'imagerie dépend du contexte clinique (surveillance personnalisée)</p>	

Première ligne de traitement

Aucune recommandation, clairement établie, ne peut être faite entre une hormonothérapie de 2^e génération et une chimiothérapie en l'absence de facteurs prédictifs validés d'efficacité.

Parmi les critères qui vont orienter les choix, il faut considérer un certain nombre de facteurs comme le statut de performance et l'âge, la présence de métastases viscérales, le caractère symptomatique ou pas des métastases, le caractère très indifférencié neuro-endocrine de la tumeur, la durée de la réponse à l'hormonothérapie initiale (l'hormono-sensibilité), l'utilisation du docétaxel à la phase hormononaïve.

Chez les patients peu ou pas symptomatiques, sans métastase viscérale, une nouvelle hormonothérapie est indiquée. Au contraire, en cas de tumeur indifférenciée (en particulier en différenciation neuro-endocrine) de métastases viscérales ou osseuses très symptomatiques, d'un échappement rapide après hormonothérapie initiale (inférieur à un an) une chimiothérapie sera privilégiée chez les patients susceptibles de la recevoir.

Deuxième ligne de traitement

Pour le traitement de deuxième ligne, il faudra tenir compte des résistances croisées entre abiratérone et enzalutamide et privilégier une chimiothérapie si la 1^{re} ligne de traitement était une HT de 2^e génération. On prendra en compte l'état général et l'âge du patient.

En cas de métastases osseuses exclusives (ou prédominantes), le radium-223 pourrait être utilisé si celui-ci était disponible. Actuellement l'étude des variants d'épissage (AR-V7) dans les cellules tumorales circulantes pour prédir une résistance à une nouvelle hormonothérapie reste du domaine de la recherche et n'a pas d'applications pratiques.

Médicaments ciblant l'os

Dans les cancers de prostate résistant à la castration avec métastases osseuses, il est recommandé de prévenir l'apparition de complications osseuses liées aux métastases osseuses par la prescription d'un traitement antirésorptif. Le denosumab est supérieur à l'acide zolédrionique dans cette indication. Le traitement sera initié au diagnostic de CPRCm pour une durée de 24 mois minimum.

Cancer de la prostate du sujet âgé

Les patients âgés ont des spécificités qui nécessitent une approche particulière (**Tableau 43**) [293].

Il est nécessaire de dépister une altération de l'état de santé à l'aide du questionnaire G8 (**Annexe 1**) [294]. Une

Tableau 43 État de santé du sujet âgé.

État de santé	Traitement à discuter
Bon état général	Traitement standard
Vulnérable	Traitement standard si la vulnérabilité réversible
Fragile	Traitement adapté si vulnérabilité non réversible
État général médiocre	Traitement adapté
	Traitement palliatif

suspicion clinique ou un score G8 < 14 doit conduire à une évaluation spécialisée de l'état de santé du patient par un médecin gériatre qui est informé du projet thérapeutique envisagé. Cette évaluation permet de classer le patient en quatre catégories en fonction de son état de santé et après tentative d'amélioration de celui-ci, chaque catégorie guidant le choix thérapeutique.

Annexe 1. Questionnaire G8.

Question	Points
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée
Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
Âge	0 : > 85 1 : 80–85 2 : < 80
Score	

Déclaration de liens d'intérêts

PMA, LB, GCT, AO déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.
 RM : consultant Medical Corpus, Bouchara-Recordati, Astra-Zeneca, Sanofi, Takeda, Janssen, Ipsen, Astellas ; investigator APHP, Hôpitaux Civil de Lyon, Roche, Clinique Pasteur.

FR : consultant Bouchara-Recordati ; investigator principal Unicancer AFU Getug 20 ; interventions Astellas, Amgen ; invitations congrès ASCO GU, EAU, AUA, CFU, ASCO.

CH : consultant Ipsen, Janssen, Astellas, Sanofi, Roche ; investigator principal Unicancer (Roche) ; rédaction médicale Astellas, Ferring, Roche, MSD, Janssen ; invitations congrès Janssen, Astellas.

JBB : Janssen, Ipsen, Ferring.

PB : participation à des boards ou des présentations Janssen, Astellas, Sanofi, Ipsen, Bayer, Novartis, BMS, MSD.

LC : consultant Myriad Genetic, Bouchara ; présentation Ipsen, Janssen, Sanofi.

GFH : consultante Myriad genetics, Steba biotech ; présentation Ipsen pharma, Janssen, Sanofi.

GP : consultant Astellas, Bouchara-Recordati, Sanofi, Janssen, Ipsen, Ferring ; investigator Ferring, Parexel.

DA : Novart, Janssen, Astellas, Ipsen.

IBR : consultante 3A, HAS INCA, Ipsen ; interventions Janssen, Cours multidisciplinaire Nice St-Paul.

OC : investigator principal Takeda Étude (Impact of transient Androgen Deprivation Therapy with Leuprorelin LP 11.25 mg on the histological progression of indolent prostate cancer – a phase III trial versus active surveillance).

XR : board scientifique Janssen, Sanofi ; expérimentateur non principal Ipsen, Janssen, Takeda, Société Vita-DX International ; intervention/participation congrès: Bouchara-Recordati, Ferring, Ipsen, Janssen, Sanofi, Astellas.

TL : consultant Bayer, Janssen, Novartis ; présentation Astra Zeneca ; études Ipsen, Novartis, BMS, Astra-Zeneca ; rédaction médicale Roche, Ferring, Ipsen.

MS : intervention réunions et symposium Amgen, Astellas, Ferring, GSK, Ipsen, Janssen, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi, Takeda.

RRP : consultante Astellas ; rédaction médicale : correspondance en onco-urologie.

AM : interventions Pfizer, Ferring, Ipsen, BMS.

Pour toute information complémentaire, consultez les liens <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/avancee> et https://www.has-sante.fr/portail/jcms/sd_700659/fr/declaration-publique-d-interets?portlet=sd_700659&text.

Références

- [1] Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Goh C, Jugurnauth-Little S, et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer* 2014;110(110):1663–72.
- [2] Xu J, Lange EM, Lu L, Zheng SL, Wang Z, Thibodeau SN, et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet* 2013;132(1):5–14.
- [3] Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Berndt SI, Conti DV, Schumacher F, Han Y, et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet* 2014;46(10):1103–9.
- [4] Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. [Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011]. *Prog Urol* 2015;25(9):536–42.
- [5] INCa. Épidémiologie nationale du cancer de la prostate – données essentielles; 2012 <http://www.lesdonneesecancerfr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/19-epidemiologie-cancer-prostate-france-metropolitaines-sentielleshtml-ind4>.
- [6] Rebillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G, Villiers A, et al. [Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France]. *Prog Urol* 2013;23(Suppl. 2):S57–65.
- [7] Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. [CCAFU recommendations 2013: prostate cancer]. *Prog Urol* 2013;23(Suppl. 2):S69–101.
- [8] Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, et al. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(21):3457–62.
- [9] Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301(1):39–51.
- [10] Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362(13):1192–202.
- [11] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215–24.
- [12] Andriole GL, Crawford ED, Grubb 3rd RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(2):125–32.
- [13] Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366(11):981–90.
- [14] Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384(9959):2027–35.
- [15] Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2015;68(3):354–60.
- [16] Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. *N Engl J Med* 2016;374(18):1795–6.
- [17] Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, Pinsky PF, Moss SM, Qiu S, et al. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Ann Internal Med* 2017;167(7):449–55.
- [18] Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the CAP randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319(9):883–95.
- [19] Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319(18):1914–31.
- [20] Force USPST, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, et al. Screening for prostate cancer:

- US preventive services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;319(18):1901–13.
- [21] Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Bjork T, Gerdts A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40–55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ* 2013;346:f2023.
- [22] Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014;348:g2296.
- [23] Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008;54(3):581–8.
- [24] Lamy PJ, Allory Y, Gauchez AS, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, et al. Prognostic biomarkers used for localised prostate cancer management: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2017.02.017> [pii: S2405-4569(17)30065-2]. Epub ahead of print. Review].
- [25] Liss MA, Kim W, Moskowitz D, Szabo RJ. Comparative effectiveness of targeted vs empirical antibiotic prophylaxis to prevent sepsis from transrectal prostate biopsy: a retrospective analysis. *J Urol* 2015;194(2):397–402.
- [26] Roberts MJ, Williamson DA, Hadway P, Doi SA, Gardiner RA, Paterson DL. Baseline prevalence of antimicrobial resistance and subsequent infection following prostate biopsy using empirical or altered prophylaxis: a bias-adjusted meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43(4):301–9.
- [27] Patel U, Dasgupta P, Amoroso P, Challacombe B, Pilcher J, Kirby R. Infection after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: increased relative risks after recent international travel or antibiotic use. *BJU Int* 2012;109(12):1781–5.
- [28] Bruyere F, Malavaud S, Bertrand P, Decock A, Cariou G, Doublet JD, et al. Prosbiotate: a multicenter, prospective analysis of infectious complications after prostate biopsy. *J Urol* 2015;193(1):145–50.
- [29] Toner L, Papa N, Aliyu SH, Dev H, Lawrentschuk N, Al-Hayek S. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in hospital urinary tract infections: incidence and antibiotic susceptibility profile over 9 years. *World J Urol* 2015;34(7):1031–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-015-1718-x> [Epub 2015 Oct 28].
- [30] Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001;33(8):1288–94.
- [31] Cohen JE, Landis P, Trock BJ, Patel HD, Ball MW, Auwaerter PG, et al. Fluoroquinolone resistance in the rectal carriage of men in an active surveillance cohort: longitudinal analysis. *J Urol* 2015;193(2):552–6.
- [32] Taylor S, Margolick J, Abughosh Z, Goldenberg SL, Lange D, Bowie WR, et al. Ciprofloxacin resistance in the faecal carriage of patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *BJU Int* 2013;111(6):946–53.
- [33] Lundstrom KJ, Drevin L, Carlsson S, Garmo H, Loeb S, Statton P, et al. Nationwide population based study of infections after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2014;192(4):1116–22.
- [34] Ong WL, Weerakoon M, Huang S, Paul E, Lawrentschuk N, Frydenberg M, et al. Transperineal biopsy prostate cancer detection in first biopsy and repeat biopsy after negative transrectal ultrasound-guided biopsy: the Victorian Transperineal Biopsy Collaboration experience. *BJU Int* 2015;116(4):568–76.
- [35] Lee DJ, Recabal P, Sjoberg DD, Thong A, Lee JK, Eastham JA, et al. Comparative effectiveness of targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging ultrasound fusion software and visual targeting: a prospective study. *J Urol* 2016;196(3):697–706, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.03.149> [Epub 2016 Mar 30. PMID: 27038768].
- [36] Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy — Prospective multicenter study. *Radiology* 2013;268(2):461–9.
- [37] Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014;66(2):343–51.
- [38] Futterer JJ, Moche M, Busse H, Yakar D. In-bore MR-guided biopsy systems and utility of PI-RADS. *Top Magn Reson Imaging* 2016;25(3):119–23.
- [39] Schimmoller L, Blondin D, Arsov C, Rabenalt R, Albers P, Antoch G, et al. MRI-guided in-bore biopsy: differences between prostate cancer detection and localization in primary and secondary biopsy settings. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206(1):92–9.
- [40] Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64(6):876–92.
- [41] Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS prostate imaging — Reporting and data system: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016;69(1):16–40.
- [42] Cornelis F, Rigou G, Le Bras Y, Coutouly X, Hubrecht R, Yacoub M, et al. Real-time contrast-enhanced transrectal US-guided prostate biopsy: diagnostic accuracy in men with previously negative biopsy results and positive MR imaging findings. *Radiology* 2013;269(1):159–66.
- [43] Schiffmann J, Grindei M, Tian Z, Yassin DJ, Steinwender T, Leyh-Bannurah SR, et al. Limitations of elastography based prostate biopsy. *J Urol* 2016;195(6):1731–6.
- [44] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22(4):746–57.
- [45] Mazaheri Y, Hricak H, Fine SW, Akin O, Shukla-Dave A, Ishill NM, et al. Prostate tumor volume measurement with combined T2-weighted imaging and diffusion-weighted MR: correlation with pathologic tumor volume. *Radiology* 2009;252(2):449–57.
- [46] Tamada T, Sone T, Jo Y, Yamamoto A, Yamashita T, Egashira N, et al. Prostate cancer: relationships between postbiopsy hemorrhage and tumor detectability at MR diagnosis. *Radiology* 2008;248(2):531–9.
- [47] Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images? *Radiology* 2011;258(2):488–95.
- [48] Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389(10071):815–22.
- [49] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378(19):1767–77.
- [50] Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mege-Lechevallier F, et al. Added value of pre-biopsy prostate

- multiparametric MRI in biopsy naïve patients: preliminary results of the MRI-first trial. *Eur Urol* 2017;16(3):e863.
- [51] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):244–52.
- [52] Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 2016;69(3):428–35.
- [53] Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Mod Pathol* 2018;31(S1):S47–63.
- [54] Karram S, Trock BJ, Netto GJ, Epstein JI. Should intervening benign tissue be included in the measurement of discontinuous foci of cancer on prostate needle biopsy? Correlation with radical prostatectomy findings. *Am J Surg Pathol* 2011;35(9):1351–5.
- [55] Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2018;31(S1):S71–9.
- [56] Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol* 2011;24(1):6–15.
- [57] van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol* 2011;24(1):16–25.
- [58] Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol* 2011;24(1):26–38.
- [59] Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol* 2011;24(1):48–57.
- [60] Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol* 2011;24(1):39–47.
- [61] Efler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int* 2013;111(1):22–9.
- [62] Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013;64(6):895–902.
- [63] Rud E, Baco E, Klotz D, Rennesund K, Svindland A, Berge V, et al. Does preoperative magnetic resonance imaging reduce the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in a randomised clinical trial? *Eur Urol* 2015;68(3):487–96.
- [64] Tay KJ, Gupta RT, Brown AF, Silverman RK, Polascik TJ. Defining the incremental utility of prostate multiparametric magnetic resonance imaging at standard and specialized read in predicting extracapsular extension of prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70(2):211–3.
- [65] Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chretien Y, Vieillefond A, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002;224(1):203–10.
- [66] Futterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, Witjes JA, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* 2005;237(2):541–9.
- [67] Bloch BN, Genega EM, Costa DN, Pedrosa I, Smith MP, Kressel HY, et al. Prediction of prostate cancer extracapsular extension with high spatial resolution dynamic contrast-enhanced 3-T MRI. *Eur Radiol* 2012;22(10):2201–10.
- [68] Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004;232(1):133–9.
- [69] Heijmink SW, Futterer JJ, Hambrock T, Takahashi S, Scheenen TW, Huisman HJ, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T – Comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007;244(1):184–95.
- [70] Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61(3):480–7.
- [71] Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63(4):387–95.
- [72] Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, Nawroth R, Kubler H, Maurer T, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(4):694–701.
- [73] Pinaquy JB, De Clermont-Galleran H, Pasticier G, Rigou G, Alberti N, Hindie E, et al. Comparative effectiveness of [(18)F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. *Prostate* 2015;75(3):323–31.
- [74] Vag T, Heck MM, Beer AJ, Souvatzoglou M, Weirich G, Holzapfel K, et al. Preoperative lymph node staging in patients with primary prostate cancer: comparison and correlation of quantitative imaging parameters in diffusion-weighted imaging and 11C-choline PET/CT. *Eur Radiol* 2014;24(8):1821–6.
- [75] Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. (68)Gallium-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol* 2018;36(4):519–27.
- [76] Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic efficacy of (68)Gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol* 2016;195(5):1436–43.
- [77] Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive (68)Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70(6):926–37.

- [78] Evangelista L, Briganti A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, et al. New clinical indications for ^{(18)F/(11)C}-choline, new tracers for positron emission tomography and a promising hybrid device for prostate cancer staging: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2016;70(1):161–75.
- [79] Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, Capitanio U, Salonia A, Nini A, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67(2):212–9.
- [80] Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2013;63(3):450–8.
- [81] Winter A, Kneib T, Henke RP, Wawroschek F. Sentinel lymph node dissection in more than 1200 prostate cancer cases: rate and prediction of lymph node involvement depending on preoperative tumor characteristics. *Int J Urol* 2014;21(1):58–63.
- [82] Lecouvet FE, Simon M, Tombal B, Jamart J, Vande Berg BC, Simoni P. Whole-body MRI (WB-MRI) versus axial skeleton MRI (AS-MRI) to detect and measure bone metastases in prostate cancer (PCa). *Eur Radiol* 2010;20(12):2973–82.
- [83] Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, Eckhardt BP, Meili A, Scherr P, et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol* 2010;39(4):333–43.
- [84] Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43(11):1503–13.
- [85] Poulsen MH, Petersen H, Hoilund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(¹⁸)F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(¹⁸)F]NaF PET/CT. *BJU Int* 2014;114(6):818–23.
- [86] Pyka T, Okamoto S, Dahlberg M, Tauber R, Retz M, Heck M, et al. Comparison of bone scintigraphy and (⁶⁸Ga)-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(12):2114–21.
- [87] Thomas L, Balmus C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Strunk H, Bundschuh RA. Assessment of bone metastases in patients with prostate cancer — A comparison between (^{99m}Tc)-bone-scintigraphy and [(⁶⁸Ga)]Ga-PSMA PET/CT. *Pharmaceuticals (Basel)* 2017;10(3), <http://dx.doi.org/10.3390/ph10030068> [pii: E68]. PMID: 28758969.
- [88] Sachpekidis C, Baumer P, Kopka K, Hadachik BA, Hohenfellner M, Kopp-Schneider A, et al. (⁶⁸Ga)-PSMA PET/CT in the evaluation of bone metastases in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(6):904–12.
- [89] Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, et al. Comparison of (⁶⁸Ga)-labelled PSMA-11 and (¹¹C)-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(1): 92–101.
- [90] Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203–13.
- [91] Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370(10):932–42.
- [92] Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1425–37.
- [93] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415–24.
- [94] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65(1): 124–37.
- [95] Tosolian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2185–90.
- [96] Forde JC, Daly PJ, White S, Morrin M, Smyth GP, O'Neill BD, et al. A single centre experience of active surveillance as management strategy for low-risk prostate cancer in Ireland. *Irish J Med Sci* 2014;183(3):377–82.
- [97] Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisah R, Horwitz A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64(6):981–7.
- [98] Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: guideline recommendations. *Can Urol Assoc J* 2015;9(5–6):171–8.
- [99] Jain S, Loblaw A, Vesprini D, Zhang L, Kattan MW, Mamedov A, et al. Gleason upgrading with time in a large prostate cancer active surveillance cohort. *J Urol* 2015;194(1):79–84.
- [100] Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(3):272–7.
- [101] Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63(4):597–603.
- [102] Preston MA, Feldman AS, Coen JJ, McDougal WS, Smith MR, Paly JJ, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer: need for intervention and survival at 10 years. *Urol Oncol* 2015;33(9):383.e9–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.04.015> [Epub 2015 Jun 6. PMID: 26059076].
- [103] Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2013;189(1 Suppl.):S19–25 [discussion S].
- [104] Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013;63(1):101–7.
- [105] Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV, Bratt O, Bill-Axelson A, Stattin P. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67(2): 233–8.
- [106] Filippou P, Welty CJ, Cowan JE, Perez N, Shinohara K, Carroll PR. Immediate versus delayed radical prostatectomy: updated outcomes following active surveillance of prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(3):458–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.011> [Epub 2015 Jun 29. PMID: 26138041].
- [107] van den Bergh RC, Steyerberg EW, Khatami A, Aus G, Pihl CG, Wolters T, et al. Is delayed radical prostatectomy in men with low-risk screen-detected prostate cancer associated with a higher risk of unfavorable outcomes? *Cancer* 2010;116(5):1281–90.
- [108] Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(5):355–7.
- [109] Ornish D, Lin J, Chan JM, Epel E, Kemp C, Weidner G, et al. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk

- prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1112–20.
- [110] Parsons JK, Pierce JP, Mohler J, Paskett E, Jung SH, Humphrey P, et al. A randomized trial of diet in men with early stage prostate cancer on active surveillance: rationale and design of the Men's Eating and Living (MEAL) Study (CALGB 70807 [Alliance]). *Contemp Clin Trials* 2014;38(2):198–203.
- [111] Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, Aaron L, Eure G, Nandy I, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9821):1103–11.
- [112] Bianco Jr FJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005;66(5 Suppl.):83–94.
- [113] Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, et al. Background for the proposal of SIOP guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73(1):68–91.
- [114] Beauval JB, Mazerolles M, Salomon L, Soulie M. [Preoperative assessment of patient candidate to prostate cancer surgery]. *Prog Urol* 2015;25(15):947–65.
- [115] Bill-Axelson A, Garmo H, Holmberg L, Johansson JE, Adami HO, Steineck G, et al. Long-term distress after radical prostatectomy versus watchful waiting in prostate cancer: a longitudinal study from the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomized clinical trial. *Eur Urol* 2013;64(6):920–8.
- [116] Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 2012;16(41):1–313.
- [117] Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388(10049):1057–66.
- [118] Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, Choueiri TK, Hu JC, Karakiewicz PI, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1419–26.
- [119] Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8(2):133–9.
- [120] Cheng L, Slezak J, Bergstrahl EJ, Myers RP, Zincke H, Bostwick DG. Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2000;18(15):2862–8.
- [121] Park BH, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, Lee HM, Choi HY, et al. Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2014;192(1):82–8.
- [122] Tewari AK, Srivastava A, Huang MW, Robinson BD, Shevchuk MM, Durand M, et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neural-hammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU Int* 2011;108(6 Pt 2):984–92.
- [123] Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderang U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. *Eur Urol* 2015;68(2):216–25.
- [124] Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52(1):29–37.
- [125] Touijer K, Rabbani F, Otero JR, Secin FP, Eastham JA, Scardino PT, et al. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1 %. *J Urol* 2007;178(1):120–4.
- [126] Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, Hadjiev VI. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int* 2014;92(3):300–5.
- [127] Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2007;69(1):147–51.
- [128] Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco Jr FJ, Yossepowitch O, Vickers AJ, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4300–5.
- [129] Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50(5):1006–13.
- [130] Soulie M, Salomon L. [Oncological outcomes of prostate cancer surgery]. *Prog Urol* 2015;25(15):1010–27.
- [131] Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(1):1–15.
- [132] Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181(3):956–62.
- [133] Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380(9858):2018–27.
- [134] Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014;66(2):243–50.
- [135] Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO guideline. *J Urol* 2013;190(2):441–9.
- [136] Valicenti RK, Thompson Jr I, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Wolf JS, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(5):822–8.
- [137] Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35(1):9–17.
- [138] Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7(6):472–9.
- [139] Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-

- institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009;55(2):261–70.
- [140] Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57(5):754–61.
- [141] Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(35):3939–47.
- [142] Hennequin C, Cormier L, Richaud P, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, et al. [Prostate brachytherapy: indications and outcomes]. *Prog Urol* 2013;23(6):378–85.
- [143] Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(2):275–85.
- [144] Zaorsky NG, Doyle LA, Yamoah K, Andrel JA, Trabulsi EJ, Hurwitz MD, et al. High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2014;40(3):414–25.
- [145] Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PM, et al. Short androgen suppression and radiation dose escalation for intermediate- and high-risk localized prostate cancer: results of EORTC trial 22991. *J Clin Oncol* 2016;34(15):1748–56.
- [146] Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodriguez MA, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3):320–7.
- [147] Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3860–8.
- [148] Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1061–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30070-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30070-5) [Epub 2016 Jun 20. PMID: 27339116].
- [149] Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1884–90.
- [150] Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1047–60.
- [151] Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1061–9.
- [152] Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2325–32.
- [153] Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):464–74.
- [154] Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, Khoo V, Bloomfield D, Parker C, et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1605–16.
- [155] Langrand-Escure J, de Crevoisier R, Llagostera C, Crehange G, Delaroche G, Lafond C, et al. Dose constraints for moderate hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: the French Genito-Urinary Group (GETUG) recommendations. *Cancer Radiother* 2018;22(2):193–8.
- [156] D'Amico AV, Chen MH, Renshaw A, Loffredo M, Kantoff PW. Long-term follow-up of a randomized trial of radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA* 2015;314(12):1291–3.
- [157] Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365(2):107–18.
- [158] Denham JW, Steigler A, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, et al. Radiation dose escalation or longer androgen suppression for locally advanced prostate cancer? Data from the TROG 03.04 RADAR trial. *Radiother Oncol* 2015;115(3):301–7.
- [159] Nabid A, Carrier N, Martin AG, Bahary JP, Lemaire C, Vass S, et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: a randomized phase III trial. *Eur Urol* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.018> [pii: S0302-2838(18)30443-3]. Epub ahead of print. PMID: 29980331.
- [160] Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(7):787–94.
- [161] Siddiqui KM, Billia M, Williams A, Alzahrani A, Chin JL. Comparative morbidity of ablative energy-based salvage treatments for radio-recurrent prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2015;9(9–10):325–9.
- [162] Crouzet S, Chapelon JY, Rouviere O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol* 2014;65(5):907–14.
- [163] Thuroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *J Urol* 2013;190(2):702–10.
- [164] Ganzer R, Fritzsche HM, Brandtner A, Brundl J, Koch D, Wieland WF, et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(3):322–9.
- [165] Uchida T, Tomonaga T, Kim H, Nakano M, Shoji S, Nagata Y, et al. Improved outcomes with advancements in high intensity focused ultrasound devices for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2015;193(1):103–10.
- [166] Rouget B, Capon G, Bernhard JC, Robert G, Ballanger P, Pierquet G, et al. Huit ans d'expérience dans le traitement du cancer de prostate par HIFU, résultats oncologiques et fonctionnels [Eight years of experience with HIFU for prostate cancer: oncological and functional results]. *Prog Urol* 2016;26(1):50–7.
- [167] Aoun F, Limani K, Peltier A, Marcelis Q, Zanaty M, Chamoun A, et al. High intensity focused ultrasound versus brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer: a matched-pair analysis. *Adv Urol* 2015;2015:350324.
- [168] Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with

- localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(49):1–490.
- [169] Mohammed A, Miller S, Douglas-Moore J, Miller M. Cryotherapy and its applications in the management of urologic malignancies: a review of its use in prostate and renal cancers. *Urol Oncol* 2014;32(1):39e19–27.
- [170] Cohen JK, Miller Jr RJ, Ahmed S, Lotz MJ, Baust J. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008;71(3):515–8.
- [171] Elshafei A, Kovac E, Dhar N, Levy D, Polascik T, Mouraviev V, et al. A pretreatment nomogram for prediction of biochemical failure after primary cryoablation of the prostate. *Prostate* 2015;75(13):1447–53.
- [172] Levy DA, Pisters LL, Jones JS. Primary cryoablation nadir prostate specific antigen and biochemical failure. *J Urol* 2009;182(3):931–7.
- [173] Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. Guidelines on prostate cancer. *Eur Assoc Urol* 2016;2015 [Report No].
- [174] Liu YY, Chiang PH. Comparisons of oncological and functional outcomes between primary whole-gland cryoablation and high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:328–34.
- [175] Langenhuijsen JF, Broers EM, Vergunst H. Cryosurgery for prostate cancer: an update on clinical results of modern cryotechnology. *Eur Urol* 2009;55(1):76–86.
- [176] Liu W, Laitinen S, Khan S, Vihinen M, Kowalski J, Yu G, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2009;15(5):559–65.
- [177] Haffner MC, Mosbruger T, Espi DM, Fedor H, Heaphy CM, Walker DA, et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest* 2013;123(11):4918–22.
- [178] Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdai B, Hadaschik BA, Marks LS, et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: a systematic review. *Eur Urol* 2015;68(1):8–19.
- [179] Donaldson IA, Alonzi R, Barratt D, Barret E, Berge V, Bott S, et al. Focal therapy: patients, interventions, and outcomes — A report from a consensus meeting. *Eur Urol* 2015;67(4):771–7.
- [180] van den Bos W, Muller BG, Ahmed H, Bangma CH, Barret E, Crouzet S, et al. Focal therapy in prostate cancer: international multidisciplinary consensus on trial design. *Eur Urol* 2014;65(6):1078–83.
- [181] Feijoo ER, Sivaraman A, Barret E, Sanchez-Salas R, Galiano M, Rozet F, et al. Focal high-intensity focused ultrasound targeted hemiablation for unilateral prostate cancer: a prospective evaluation of oncologic and functional outcomes. *Eur Urol* 2016;69(2):214–20.
- [182] Bozzini G, Colin P, Nevoux P, Villers A, Mordon S, Betrouni N. Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. *Urol Oncol* 2013;31(2):155–67.
- [183] Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclauss F, van der Poel HG, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;18(2):181–91.
- [184] Rischmann P, Gelet A, Riche B, Villers A, Pasticier G, Bondil P, et al. Focal high intensity focused ultrasound of unilateral localized prostate cancer: a prospective multicentric hemiablation study of 111 patients. *Eur Urol* 2017;71(2):267–73.
- [185] Oefelein MG, Scolieri FA, Ricchiuti MJ, Resnick DMI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;56(6):2021–4.
- [186] Morote JPJ, Salvador C, Raventós CX, Catalán R, Reventós J. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2009;103(3):332–5.
- [187] Desmond ADAA, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988;61(2):143–5.
- [188] Seidenfeld JSD, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, TJ W. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med* 2000;132(7):566–77.
- [189] GJ B. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58(2 Suppl. 1):5–9.
- [190] Crawford ED, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, Moul JW, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprorelin to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186(3):889–97.
- [191] Kunath F, Grobe HR, Rucker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD009266.
- [192] Group PCTC. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355(9214):1491–8.
- [193] Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD003506.
- [194] Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009;55(6):1269–77.
- [195] Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Viitanen J, Lundstedt S, Tammela TL, et al. The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2012;187(6):2074–81.
- [196] Calais da Silva F, Calais da Silva FM, Goncalves F, Santos A, Kliment J, Whelan P, et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urological Group. *Eur Urol* 2014;66(2):232–9.
- [197] Langenhuijsen JF, Badhauser D, Schaaf B, Kiemeney LA, Witjes JA, Mulders PF. Continuous vs. intermittent androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 2013;31(5):549–56.
- [198] Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(10):895–903.
- [199] Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, Russel C, Leitenberger A, Wolff JM, et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012;110(9):1262–9.
- [200] Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(14):1314–25.
- [201] Hussain M, Tangen C, Higano C, Vogelzang N, Thompson I. Evaluating intermittent androgen-deprivation therapy phase

- III clinical trials: the devil is in the details. *J Clin Oncol* 2016;34(3):280–5.
- [202] Magnan SZR, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, Fradet VTA, et al. Intermittent vs continuous androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1261–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2895> [Review. PMID: 26378418].
- [203] Schulman CCE, Matveev V, Tammela TL, Schraml J, Bensadoun H, Warnack WPR, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy in patients with relapsing or locally advanced prostate cancer: a phase 3b randomised study (ICELAND). *Eur Urol* 2016;69(4):720–7.
- [204] Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Viitanen J, Lundstedt S, Tammela TL, et al. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomised FinnProstate Study VII: quality of life and adverse effects. *Eur Urol* 2013;63(1):111–20.
- [205] Irani J, Salomon L, Oba R, Bouchard P, Mottet N. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and ciproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):147–54.
- [206] Mottet N, Prayer-Galetti T, Hammerer P, Kattan MW, Tunn U. Optimizing outcomes and quality of life in the hormonal treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(1):20–7.
- [207] Galvão DA, Spry TD, Joseph N, Newton DRU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28(2):340–7.
- [208] Gonzalez BDJH, Booth-Jones M, Small BJ, Sutton SK, Lin HY, Park HY, et al. Course and predictors of cognitive function in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a controlled comparison. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2021–7.
- [209] Dinh KTRG, Muralidhar V, Mahal BA, Nezolosky MD, Choueiri TK, Hoffman KEHJ, et al. Association of androgen deprivation therapy with depression in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(16):1905–12.
- [210] Basaria SMD, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006;106(3):581–8.
- [211] Malkin CJPP, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3313–8.
- [212] O'Farrell SGH, Holmberg L, Adolfsson J, Stattin P, Van Hemelrijck M. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(11):1243–51.
- [213] Bhatia NSM, Jones SM, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, Moslehi J. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: ABCDE steps to reduce cardiovascular disease in patients with prostate cancer. *Circulation* 2016;133(5):537–41.
- [214] Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352–60.
- [215] Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983–92.
- [216] Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):152–60.
- [217] Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187–97.
- [218] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424–33.
- [219] Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(2):153–63.
- [220] Heidenreich A, Chowdhury S, Klotz L, Siemens DR, Villers A, Ivanescu C, et al. Impact of enzalutamide compared with bicalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: additional analyses from the TERRAIN randomised clinical trial. *Eur Urol* 2017;71(4):534–42.
- [221] Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. *J Clin Oncol* 2016;34(18):2098–106.
- [222] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadachik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408–18.
- [223] Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46.
- [224] Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70(2):256–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euro.2015.11.005> [Epub 2015 Nov 21. PMID: 26610858].
- [225] James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77.
- [226] Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17(2):243–56.
- [227] Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of metastatic castrate naïve prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: further analyses of CHARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol* 2018;73(6):847–55.
- [228] Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analy-

- sis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080–7.
- [229] Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, et al. A controlled trial of leuprorelin with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321(7):419–24.
- [230] Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339(15):1036–42.
- [231] Millikan RE, Wen S, Pagliaro LC, Brown MA, Moomey B, Do KA, et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5936–42.
- [232] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502–12.
- [233] de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147–54.
- [234] Sartor O, Oudard S, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al., editors. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a three-arm phase III study (FIRSTANA). *Proc ASCO*; 2016.
- [235] de Bono J, Hardy-Bessard A, Kim C, Geczi L, Ford D, Mourey L, et al., editors. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel 20 mg/m² versus cabazitaxel 25 mg/m² in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated. *Proc ASCO*; 2016.
- [236] Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(18):1697–708.
- [237] Mateo J, Cheng HH, Beltran H, Dolling D, Xu W, Pritchard CC, et al. Clinical outcome of prostate cancer patients with germline DNA repair mutations: retrospective analysis from an international study. *Eur Urol* 2018;73(5):687–93.
- [238] Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458–68.
- [239] Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813–22.
- [240] Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406.
- [241] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23.
- [242] Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738–46.
- [243] Kantoff P, Celestia S, Shore N, Roy Berger E, Small E, Penson D, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411–22.
- [244] Kwon E, Drake C, Scher H, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh A, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:700–12.
- [245] Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):132–42.
- [246] Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(4):788–93.
- [247] Joniau S, Briganti A, Gontero P, Gandaglia G, Tosco L, Fieuws S, et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol* 2015;67(1):157–64.
- [248] Stenmark MH, Blas K, Halverson S, Sandler HM, Feng FY, Hamstra DA. Continued benefit to androgen deprivation therapy for prostate cancer patients treated with dose-escalated radiation therapy across multiple definitions of high-risk disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e335–44.
- [249] Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066–73.
- [250] Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27(13):2137–43.
- [251] Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(19):2143–50.
- [252] Fosså SD, Wiklund F, Klepp O, Angelsen A, Solberg A, Damberg JE, et al. Ten- and 15-yr prostate cancer-specific mortality in patients with nonmetastatic locally advanced or aggressive intermediate prostate cancer, randomized to lifelong endocrine treatment alone or combined with radiotherapy: final results of the Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol* 2016;70(4):684–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.021> [Epub 2016 Mar 26. PMID: 27025586].
- [253] Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstrahl EJ, Horwitz EM, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer* 2011;117(13):2883–91.
- [254] Petrelli F, Vavassori I, Coinu A, Borgonovo K, Sarti E, Barni S. Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(4):215–24.
- [255] Mottet N, Loulidi VDJ, Russel S, Leitenberger C, Wolff A, TAP22 JM, et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012;110(9):1262–9.
- [256] Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51(5):1175–84.

- [257] Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43(5): 649–59.
- [258] Ploussard G, de la Taille A, Terry S, Allory Y, Ouzaid I, Vacherot F, et al. Detailed biopsy pathologic features as predictive factors for initial reclassification in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *Urol Oncol* 2013;31(7):1060–6.
- [259] Rogers CG, Khan MA, Craig Miller M, Veltri RW, Partin AW. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer* 2004;101(11):2549–56.
- [260] Sengupta S, Christensen CM, Zincke H, Slezak JM, Leibovich BC, Bergstrahl EJ, et al. Detectable prostate specific antigen between 60 and 120 days following radical prostatectomy for prostate cancer: natural history and prognostic significance. *J Urol* 2006;176(2):559–63.
- [261] Godoy G, Tareen BU, Lepor H. Does benign prostatic tissue contribute to measurable PSA levels after radical prostatectomy? *Urology* 2009;74(1):167–70.
- [262] Ploussard G, Staerman F, Pierrelvelin J, Larue S, Villers A, Ouzzane A, et al. Clinical outcomes after salvage radiotherapy without androgen deprivation therapy in patients with persistently detectable PSA after radical prostatectomy: results from a national multicentre study. *World J Urol* 2014;32(5):1331–8.
- [263] Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int* 2009;104(8):1058–62.
- [264] Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Musio D, Forte V, Gentile V, et al. Prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: the role of 3-T diffusion imaging in multi-parametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2013;23(6):1745–52.
- [265] Renard-Penna R, Brenot-Rossi I, Salomon L, Soulie M. [Prostate cancer imaging: MRI and nuclear imaging]. *Prog Urol* 2015;25(15):933–46.
- [266] Renard-Penna R, Michaud L, Cormier L, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, et al. [Imagery of treated prostate cancer]. *Prog Urol* 2015;25(3):128–37.
- [267] Kim CK, Park BK, Lee HM, Kim SS, Kim E. MRI techniques for prediction of local tumor progression after high-intensity focused ultrasonic ablation of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(5):1180–6.
- [268] Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2013;38(5):305–14.
- [269] Berliner C, Tienken M, Frenzel T, Kobayashi Y, Helberg A, Kirchner U, et al. Detection rate of PET/CT in patients with biochemical relapse of prostate cancer using [68Ga]PSMA I&T and comparison with published data of [68Ga]PSMA HBED-CC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(4):670–7.
- [270] Pfister D, Bolla M, Briganti A, Carroll P, Cozzarini C, Joniau S, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65(6):1034–43.
- [271] Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, Efstathiou JA, Pisansky TM, Michalski JM, et al. Contemporary update of a multi-institutional predictive nomogram for salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2016;34(30):3648–54.
- [272] Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):747–56.
- [273] Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;376(5):417–28.
- [274] Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hu JC, Karnes RJ, Klotz L, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61(5):961–71.
- [275] Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(5):1338–44.
- [276] Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, Roach 3rd M, Nash M, Gottschalk A, et al. Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(2):324–9.
- [277] Quirrin M, Loffroy R, Cormier L, Mazoyer F, Bertaut A, Chambade D, et al. Multiparametric MRI and post implant CT-based dosimetry after prostate brachytherapy with iodine seeds: the higher the dose to the dominant index lesion, the lower the PSA bounce. *Radiother Oncol* 2015;117(2):258–61.
- [278] Yamada Y, Kollmeier MA, Pei X, Kan CC, Cohen GN, Donat SM, et al. A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2014;13(2):111–6.
- [279] Crouzet S, Murat FJ, Pommier P, Poissonnier L, Pasticier G, Rouviere O, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: early salvage high-intensity focused ultrasound improves oncologic outcomes. *Radiother Oncol* 2012;105(2):198–202.
- [280] Bahn DK, Lee F, Silverman P, Bahn E, Badalament R, Kumar A, et al. Salvage cryosurgery for recurrent prostate cancer after radiation therapy: a seven-year follow-up. *Clin Prostate Cancer* 2003;2(2):111–4.
- [281] Mouraviev V, Spiess PE, Jones JS. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. *Eur Urol* 2012;61(6):1204–11.
- [282] Williams AK, Martinez CH, Lu C, Ng CK, Pautler SE, Chin JL. Disease-free survival following salvage cryotherapy for biopsy-proven radio-recurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60(3):405–10.
- [283] Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, Bowe SJ, D'Este C, Frydenberg M, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):727–37.
- [284] van den Bergh RC, van Casteren NJ, van den Broeck T, Fordyce ER, Gietzmann WK, Stewart F, et al. Role of hormonal treatment in prostate cancer patients with nonmetastatic disease recurrence after local curative treatment: a systematic review. *Eur Urol* 2016;69(5):802–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.023> [Epub 2015 Dec 12. Review].
- [285] Ploussard G, Almeras C, Briganti A, Giannarini G, Hennequin C, Ost P, et al. Management of node only recurrence after primary local treatment for prostate cancer: a systematic review of the literature. *J Urol* 2015;194(4):983–8.
- [286] Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V, Vizziello D, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol* 2015;67(2):299–309.

- [287] Rischke HC, Schultze-Seemann W, Wieser G, Kronig M, Drendel V, Stegmaier P, et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al.]* 2015;191(4):310–20.
- [288] Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget* 2015;6(11):8491–524.
- [289] Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36(5):446–53.
- [290] Fizazi K, Chi KN. Abiraterone in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(17):1697–8.
- [291] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47.
- [292] Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465–74.
- [293] Droz JP, Aapro M, Balducci L, Boyle H, Van den Broeck T, Cathcart P, et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2014;15(9):e404–14.
- [294] Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One* 2014;9(12):e115060.