



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



RECOMMANDATIONS EN ONCO-UROLOGIE 2016-2018

Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate

CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer

F. Rozet^{a,*}, C. Hennequin^a, J.-B. Beauval^a,
P. Beuzeboc^a, L. Cormier^a, G. Fromont^a, P. Mongiat-
Artus^a, A. Ouzzane^a, G. Ploussard^a, D. Azria^a, I. Brenot-
Rossi^a, G. Cancel-Tassin^a, O. Cussenot^a, T. Lebre^a,
X. Rebillard^a, M. Soulié^a, R. Renard-Penna^a, A. Méjean^a

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

MOTS CLÉS

(MeSH) Cancer
de la prostate ;
Diagnostic ;
Traitement ;
Recommandations

Résumé

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

Méthodes.- Une revue systématique (*Medline*) de la littérature de 2013 à 2016 a été conduite par le CCAFU concernant les éléments du diagnostic, les options de traitement et la surveillance du CaP, en évaluant les références avec leur niveau de preuve.

Résultats.- Les recommandations précisent la génétique, l'épidémiologie et les moyens diagnostiques du CaP. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen d'imagerie de référence du cancer localisé. Le score de Gleason a été redéfini par l'*International Society of Urological Pathology* (ISUP) en cinq groupes pronostiques. Les moyens thérapeutiques ont été détaillés, puis recommandés en fonction des situations cliniques. La surveillance active (SA) est une option thérapeutique de référence pour les tumeurs de faible risque évolutif. La chirurgie reste une solution thérapeutique majeure du CaP 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'HT courte peut être associée à l'irradiation pour les tumeurs de risque intermédiaire « fort ». Pour les formes à haut risque, l'association à une HT longue reste la référence. L'HT est le traitement de fond au stade métastatique. La prévention des effets secondaires de l'HT est fondamentale. L'hormonochimiothérapie de première ligne pour le

*Auteur correspondant.

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

traitement des CaP métastatiques hormono- et chimio-naïfs est le traitement standard en cas de cancer d'emblée métastatique chez les patients dont l'état de santé est compatible avec l'usage de docétaxel. 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.

Conclusions.- Cette actualisation des recommandations françaises doit contribuer à améliorer la prise en charge des patients porteurs d'un CaP.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

(MeSH) Prostate cancer;
Diagnosis;
Treatment;
Guidelines

Abstract

Objectives.- The purpose of the guidelines national committee CCAFU was to propose updated french guidelines for localized and metastatic prostate cancer (PCa).

Methods.- A Medline search was achieved between 2013 and 2016, as regards diagnosis, options of treatment and follow-up of PCa, to evaluate different references with levels of evidence.

Results.- Epidemiology, classification, staging systems, diagnostic evaluation 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 ≥ 74 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 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.

Conclusions.- These updated french guidelines will contribute to increase the level of urological care for the diagnosis and treatment for prostate cancer.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Génétique

Il existe deux types de prédisposition génétique au 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 CaP 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 cancer de prostate sont associés à un antécédent familial, plus d'une centaine de variants génétiques ont été associés à une augmentation du risque de CaP 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 CaP 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 2a, grade A).

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 4 grade C).

Tableau 1. Critères des formes héréditaires de CaP.

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)

Recommandations

Une consultation d'oncogénétique 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 (niveau 2a, grade A).

Il est souhaitable que les patients ayant un risque génétique élevé de cancer de la prostate aient une surveillance spécialisée (niveau 4, grade C).

Épidémiologie

Le CaP 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://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 *Prostatic Specific Antigen* (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 fait 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 CaP 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, 8 893 décès par CaP sont ainsi survenus en 2011. Le taux de mortalité augmente avec l'âge ; plus des 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 fait 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 légal [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 CaP 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].

Chimio-prévention

Les essais de prévention du CaP ont essentiellement consisté en des tentatives de chimio-prévention. La chimio-prévention du CaP par le sélénium, la vitamine E ou l'aspirine, n'est pas recommandée. L'incidence du CaP est probablement plus élevée en cas de prise de vitamine E [9]. La diminution d'incidence du CaP 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 [10,11].

Aucune modalité de prévention du cancer de la prostate ne peut être recommandée actuellement (niveau 1b, grade A).

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 réduction de la mortalité spécifique et le maintien ou, mieux encore, l'amélioration de la qualité de vie de la population dépistée, éventuellement ajustée selon les 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 à chaque individu. 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 CaP est particulièrement controversé. Cette controverse a été renforcée par les résultats des mortalités spécifiques apparemment contradictoires des deux plus grosses études randomisées : *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian* (PLCO) et *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) [12,13].

Si à ce jour, aucune étude n'a établi de bénéfice du dépistage du CaP pour l'état de santé globale 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 objective 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]. De plus, 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 inexploitablement pour établir des recommandations de pratique.

Seule l'*US Preventive Services Task Force* (USPSTF) avait recommandé en 2012 de ne plus informer les patients de la possibilité du dosage du PSA en raison du risque de surdiagnostic et surtout de surtraitement, suivant essentiellement les résultats de cette étude PLCO, que l'on sait maintenant biaisée [17,18]. Un débat s'est alors instauré aux États-Unis suite à l'observation d'une augmentation des CaP diagnostiqués à un stade évolué ou métastatique, attribuée à la moindre prescription du PSA suite à ces recommandations de l'USPSTF. En effet, l'un des bénéfices avérés de la détection précoce a été la diminution considérable des formes métastatiques au diagnostic, limitant la morbidité et les coûts des traitements des formes avancées [15,19,20]. De plus, l'incidence des cancers métastatiques s'est accrue entre 2007 et 2013 de 72 % par rapport à 2004, particulièrement dans la tranche 55-69 ans, patients les plus à même de bénéficier d'un traitement curatif (92 % d'augmentation de 2004 à 2013) [21]. En conséquence, un suivi épidémiologique des formes métastatiques au diagnostic est entrepris en France à partir des bases médico-économiques de l'assurance maladie et par le réseau des registres de cancer.

Si le suivi de la recommandation USPSTF de ne plus pratiquer de dosage du PSA aux États-Unis a entraîné une diminution nette du nombre d'hommes réalisant le test [22], on a noté également en France une baisse du niveau de détection par le PSA, qui reste néanmoins élevé par rapport aux pays comparables [23]. La proportion d'hommes de plus de 40 ans sans cancer connu ayant réalisé au moins un test du PSA était de 27 % en 2014, contre 30 % en 2009. Cette diminution est aussi retrouvée sur une période triennale, puisque 62 % des hommes âgés de 50 à 69 ans avaient réalisé

au moins un dosage du PSA entre 2012 et 2014, contre 77 % dans la période 2008-2010 ; cette tendance semble avoir commencé à s'inverser en 2015 [23]. Concernant les hommes de plus de 75 ans, ils restent 68 % à avoir réalisé au moins un dosage du PSA sur cette même période de 3 ans, 2012-2014, contre 77 % entre 2008 et 2010, tranche d'âge où l'objectif de diagnostic précoce est jugé sans bénéfice. La prise en compte des effets adverses de la détection précoce (surdiagnostic et surtraitement) est engagée puisqu'on note sur la même période une diminution nette du nombre de biopsies de la prostate (passant de 0,57 % en 2009 à 0,38 % en 2014 des hommes sans CaP connu) et des prostatectomies ; cela parallèlement à l'augmentation du recours à la SA.

Cependant, l'immense majorité des recommandations nationales et internationales, dont les avis renouvelés de l'Institut national du cancer (INCa), de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et de la Haute Autorité de Santé (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 qui serait 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. Dans cette perspective, l'USPSTF a lancé une procédure de révision de ses recommandations, et les services Medicare and Medicaid ont suspendu leur projet de décourager les hommes de réaliser un test PSA et de sanctionner les médecins les prescrivant, attendant les nouvelles conclusions de l'USPSTF.

La stratégie de détection précoce proposée par l'Association française d'urologie (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) (niveau 3, 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

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 2 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**.

détection précoce. Il est donc non recommandé de réaliser un dosage du PSA sans avoir préalablement informé le patient (niveau 3, 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 SA. La réunion de 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 chronologique (augmentation constante du risque), l'ethnie (risque majoré dans les ethnies d'Afrique noire) et les antécédents familiaux de CaP et du sein. La place exacte des nouveaux biomarqueurs, des calculateurs de risque (ERSPC, PCPT) et de l'IRM reste encore à établir et ne peut faire l'objet de recommandations.

En cas de **facteur de risque** (antécédents familiaux de CaP ou du sein, origine ethnique africaine ou afro-caribéenne), le dialogue doit s'instaurer dès 45 ans (niveau 2b, grade A).

La **période de diagnostic précoce** s'étend de 50 ans à, généralement, 75 ans (niveau 3, grade B).

Il n'y a pas de bénéfice à débiter 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 CaP agressif [24]. En 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 (niveau 3, grade B). L'intervalle entre les procédures était de 4 ans dans ERSCP et de 2 ans dans l'étude de Goteborg. Un rythme de 2 ans est probablement indiqué lorsque la valeur du PSA est supérieure à 1 ng/ml à 40 ans ou supérieur à 2 ng/ml à 60 ans (niveau 3, grade B) [24,25].

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 TR dans l'examen clinique des hommes âgés, afin de ne pas les priver du diagnostic d'un CaP qui se manifesterait cliniquement.

Le surdiagnostic peut conduire au risque de surtraitement. 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 (SA ou traitement curatif) ou 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 [26]. Un TR suspect est associé à un risque plus élevé de tumeur indifférenciée, et est une indication de biopsies prostatiques (BP) 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 confinées 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 un 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.

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 (PSA-DT)	mois	Augmentation exponentielle du PSA	Suivi après traitement
Vélocité (PSAV [Prostate-Specific Antigen Velocity])	ng/ml/an	Augmentation linéaire du PSA total dans le temps	Suivi après traitement

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 CaP les

formes agressives des formes non agressives. Une revue de la littérature de l'ICFuro s'appuyant sur une stratégie bibliographique systématique, une analyse critique des données analytiques et cliniques, l'avis argumenté des experts du groupe de travail sont disponibles sur le site www.urofrance.org.

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 Clinical Laboratory Improvement Amendment (CLIA)	Pourrait contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une BP (niveau de preuve élevé). Permettrait la prédiction 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 clinico-pathologiques 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 : prédiction 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 <i>College of American Pathologists</i> (CAP). 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.

Biopsies

Bilan prébiopsie

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 examen cyto bactériologique des usines (ECBU) systématique n'est pas scientifiquement prouvée. Son seul intérêt reste médico-légal.

Antibioprophylaxie

Une antibioprophylaxie est recommandée avant la réalisation de BP (grade A). Les fluoroquinolones systémiques (ofloxacine 400 mg ou ciprofloxacine 500 mg) sont recommandés en une prise unique par voie orale, 1 à 2 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 ceftriaxone [1]. En cas de facteur de risque de résistance aux quinolones (Tableau 3), l'antibioprophylaxie adaptée au prélèvement rectal semble diminuer le

Tableau 3. Facteurs de risque de résistance aux quinolones.

Facteur de risque de résistance	Risque relatif
Voyage en pays endémique < 6 mois [29]	2,7
Prise de quinolone < 6 mois [30]	2,1
Antécédent de prostatite [30]	1,7
Hospitalisation < 3 mois [31]	1,3
Vie en institution [32]	3,4
Diabète [33]	2,6
Présence de sonde vésicale [31]	1,3
Antécédent de remplacement valvulaire cardiaque [34]	3
Comorbidités (indice de Charlson) [35]	1,3

risque d'infection [27,28]. 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 périprostatique 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 mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'Azote (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 représentant moins de 10 % des actes : 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 étendu 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 40-50 cm³, les deux biopsies médiolobaires de l'apex peuvent ne pas être pratiquées (schéma à dix biopsies) (niveau de preuve 3). L'option de réalisation d'un schéma de biopsies initiales de plus de 12 prélèvements n'augmente pas significativement le taux de détection (niveau de preuve 1). 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 (stade clinique T2c à T4), 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 BP peut être indiquée. Il n'y a pas de consensus quant au meilleur délai entre les séries de biopsies. Le schéma à suivre lors d'une deuxième série de biopsies n'est pas validé. Les indications d'une deuxième série de biopsies en fonction des résultats de la première série sont synthétisées dans le tableau 4.

Biopsies de saturation

Elles ne sont pas recommandées en routine. Si des études suggèrent que les biopsies de saturation par voie transrectale

Résultat d'une première série de biopsie	Deuxième série de biopsies	NP	Grade
ASAP	Indiquée	2	A
Lésions de PIN de haut grade étendues (≥ 3 biopsies)	Indiquée	2	A
Lésions isolées de PIN de haut grade sur une ou deux biopsies	Non indiquée	2	A

ASAP : Atypical Small Acinar Proliferation, PIN : Prostatic Intraepithelial Neoplasia

(18 prélèvements ou plus) réalisées en première intention permettent d'optimiser la détection du CP, avec un taux de détection de cancer variant de 40 à 51 %, d'autres études n'ont pas confirmé leur intérêt [7]. Le taux de détection en cas de deuxième série de biopsie est d'autant plus élevé que le nombre de prélèvements réalisés lors du schéma initial est réduit et que le volume prostatique est élevé. Les cartographies biopsiques tridimensionnelles de la prostate par voie transpérinéale sont réalisées avec un repérage échographique endorectal, une grille de curiethérapie, des aiguilles type Tru-Cut 14 et nécessitent une anesthésie générale ou locorégionale. Elles s'associent à un taux de rétention aiguë d'urines élevé d'environ 10 %. 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 négative 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 [36].

Biopsies ciblées

En cas de deuxième série de biopsie, une IRM est indiquée notamment à la recherche de cancers de localisation antérieure (grade B) [37]. Aucune étude prospective randomisée publiée n'a validé l'intérêt d'une IRM systématique avant une première série de biopsie et cette stratégie peut se heurter à des limites de ressources liées à l'accès à l'IRM, à la formation des radiologues à l'IRM prostatique et au coût. Néanmoins, plusieurs études ont montré que l'IRM multiparamétrique avant une première série de biopsie permet d'augmenter la détection des cancers significatifs et/ou agressifs (score de Gleason ≥ 7) grâce à la réalisation des biopsies ciblées sur les zones suspectes [38-40]. Le meilleur schéma correspondrait à la combinaison des biopsies systématisées et des biopsies ciblées en cas d'anomalies suspectes à l'IRM avec une meilleure détection et une meilleure qualité d'échantillonnage [41,42]. 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 [43-45]. Les biopsies ciblées sous IRM sont techniquement plus difficiles, elles nécessitent une IRM interventionnelle dédiée, un matériel spécifique et ne sauraient pour le moment être proposées systématiquement en routine pour des raisons de coût et de disponibilité [46,47].

Biopsies des vésicules séminales

Les indications de biopsies des vésicules séminales (VS) sont réduites du fait de la performance de l'IRM pour le

Tableau 5.

Complication après biopsies prostatiques	Fréquence rapportée
Hémospémie	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.

bilan local. Elles peuvent être réalisées en cas de cible IRM, si le résultat est susceptible de modifier l'attitude thérapeutique.

Résection transurétale de la prostate (RTUP) à visée histologique

La RTUP n'est pas recommandée comme méthode diagnostique pour le cancer de la prostate (grade A). Des biopsies ciblées sur une anomalie à l'IRM dans la partie antérieure de la glande sont recommandées [37,48].

Complications

Les infections urinaires symptomatiques constituent le premier motif d'hospitalisation après BP. Leur fréquence est d'environ 5 %, avec 3 % d'infections fébriles [30]. Le risque d'infection est lié au nombre de biopsies réalisées [49]. 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 BP sont répertoriées dans le tableau 5 [50].

Imagerie

Échographie

L'échographie est peu sensible et peu spécifique pour la détection du CaP et n'est pas indiquée pour le bilan d'extension [51]. Elle est utilisée pour l'évaluation du volume

prostatique 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 [52,53].

Tomodensitométrie (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 (pacemaker). En cas de maladie localement avancée ou de métastases ganglionnaires ou osseuses, le scanner reste utile pour détecter des métastases viscérales, dont la présence de mauvais pronostic.

IRM

Technique. L'IRM prostatique peut être effectuée à 1,5T ou à 3T. 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 $b \geq 1\,400$) [51]. 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) identifiées et analysées de façon objective (avec la dernière version du score *Prostate Imaging Reporting and Data System* [PI-RADS] 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) [51,54].
- 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 à 27 secteurs 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 de Gleason ≥ 7 . Les cancers de petit volume $< 1\text{ cm}^3$ et bien différenciés (score de Gleason ≤ 6) sont plus difficiles à détecter [55-57]. Dans une étude récente, le taux de détection des cancers de petit volume ($0,5\text{-}1\text{ cm}^3$) avec un score de Gleason ≤ 6 était de 82 % alors qu'il était de 85 % à volume égal pour les scores de Gleason ≥ 7 . De même, pour des tumeurs $> 1\text{ cm}^3$, le taux de détection était de 84 % pour les scores de Gleason ≤ 6 contre 88 % pour les scores de Gleason ≥ 7 [58]. L'IRM prostatique est un examen performant pour la détection des lésions « cliniquement significatives ».

Détection du cancer : place de l'IRM avant les 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]. Avant une première série de biopsie, il a été montré que la performance des biopsies ciblées était supérieure pour la détection de cancer significatif [59]. Une récente méta-analyse concluait qu'il n'y avait pas assez d'argument actuellement pour valider la place de l'IRM avant une première série de biopsies, mais qu'elle était par contre très rentable en cas de deuxième série de biopsies avec un taux de détection des cancers significatifs nettement supérieur à celui des biopsies systématisées [60].

Recommandation biopsies prostatiques	NP	Grade
Une antibioprofylaxie est recommandée avant la réalisation des biopsies	1	A
Une analgésie par bloc péri-prostatique est recommandée pour la réalisation des biopsies	1	A
En cas de première série de biopsies, un schéma standard comportant 12 biopsies systématisées est recommandé	2	B
Une IRM est indiquée avant une deuxième série de biopsies	2	B

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, en 2005 [61] puis en 2014 [62].

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 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 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 à ces insuffisances, une nouvelle classification a été proposée par l'ISUP, avec les groupes pronostiques suivants [62] :

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

La valeur pronostique de cette classification en 5 groupes a été validée rétrospectivement par des études multi-institutionnelles [63]. Il est recommandé d'utiliser cette nouvelle classification, en mentionnant dans un premier temps entre parenthèses le score de Gleason correspondant.

Anatomopathologie des biopsies

Prise en charge	
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 pathologiste	Pas plus de 3 biopsies par cassette Au moins 3 niveaux de coupe Coloration par l'hématoxyline éosine safran (HES) 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

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 ¹ Type histologique (acinaire, ductal, autre) Groupe de <i>grading</i> , en précisant le grade prédominant ² Préciser si Extension extra-capsulaire Infiltration péri-nerveuse Invasion vasculaire

Résultats : données indispensables dans le compte rendu pour chaque biopsie en précisant le site	
En cas d'absence de cancer	Longueur de la biopsie Préciser si PIN de haut grade ³ Foyer atypique type ASAP ³ Prostatite marquée ou granulomateuse

1 : 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) [64].

2 : Sur les biopsies, le groupe de *grading* (anciennement score de Gleason) s'obtient en tenant compte du grade le plus représenté et du grade le plus élevé, même s'il s'agit d'un grade tertiaire. En cas de grade 2 ou 3 très minoritaire (< 5 %), on n'en tient pas compte.

3 : En cas de PIN de haut grade ou de foyer suspect, une analyse immunohistochimique et une double lecture sont recommandées.

Anatomopathologie post prostatectomie totale

Prostate

Prise en charge de la pièce de prostatectomie [65]	
Par l'urologue	Pièce opératoire adressée soit fixée dans un container contenant du formol à 4 % (volume de la pièce X 10), soit immédiatement à l'état frais (pour examen extemporané ou tumorotheque)
	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'artefacts chirurgicaux (incisions capsulaires)
Par le pathologiste	Peser la pièce (sans les vésicules séminales) Mesurer dans les 3 dimensions Encre la pièce Prélever après au moins 48 H de fixation
	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)

Prise en charge de la pièce de prostatectomie [65]

- 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

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

Résultats : données indispensables dans le compte rendu

Poids, taille, modalités d'inclusion
Siège du ou des foyers tumoraux
Évaluation du volume tumoral [66] (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure du grand axe de chaque foyer)

Groupe de grading (anciennement score de Gleason) (pour chaque foyer¹), en précisant le % de chaque grade (et si besoin la notion de contingent tertiaire)

En cas d'extension extra-prostatique [67]
Préciser la (ou les) localisation(s)
Quantifier (sans méthode précisée, le plus simple étant la mesure radiale en mm)

Stade pTNM (2009)
Préciser si
Infiltration péri-nerveuse (optionnel)
Invasion vasculaire [67]

Statut des limites d'exérèse² [68] : si +, préciser
La (ou les) localisation(s)
Quantifier (grand axe en mm)

1 : Le groupe de *grading* (anciennement score de Gleason) sur les prostatectomies s'établit en tenant compte des 2 grades les plus représentés. En cas de haut grade (4 ou 5) minoritaire par rapport aux 2 autres, le mentionner en tant que grade tertiaire, mais ne pas l'inclure dans le calcul ; en cas de grade 2 ou 3 très minoritaire (< 5 %), on n'en tient pas compte.

2 : 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.

Curage ganglionnaire

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 : préciser le nombre de ganglions prélevés, le nombre de ganglions métastatiques, et le diamètre maximal de la métastase la plus volumineuse [69].

Stadification**Classifications****Tumeurs, ganglions lymphatiques, métastases (TNM)**

Classification TNM 2010	
T Tumeur primitive	<p>T0 : tumeur primitive non retrouvée T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué 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 extra-prostatique 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)</p>
N Ganglions régionaux	<p>Nx : ganglions régionaux non évalués N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale N1 : atteinte ganglionnaire régionale N1 mi : métastase ganglionnaire ≤ 0,2 cm (optionnel)</p>
M Métastases à distance	<p>Mx : métastases à distance non évaluées</p>

Classification TNM 2010	
	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

Classification pathologique (pTNM) *

pT0 : absence de tumeur identifiée après PT

pT2 : tumeur limitée à la prostate

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

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

- pT2c : tumeur bilatérale

pT3 : tumeur dépassant les limites de la prostate

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

- pT3b : envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatéral

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

* pas de classification pT pour le stade T1

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

R : Reliquat tumoral 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)

- R2 : atteinte macroscopique des marges d'exérèse

D'Amico

Faible risque	PSA \leq à 10 ng/ml, et score de Gleason \leq à 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

Stadification

Local (T)

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 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 l'extirpabilité dans les stades localement avancés si une prise en charge chirurgicale est envisagée.

Marqueurs

Le taux de PSA est corrélé au stade tumoral et 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 prédiction du stade pT et de l'extension ganglionnaire [70]. Un taux de PSA total suspect est un facteur de risque indépendant de mortalité par cancer de prostate (niveau de preuve 2).

Données biopsiques

Le nombre de biopsies positives est corrélé au risque de R1, d'extension extra-prostatique et d'atteinte des VS [70]. 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) [71].

Imagerie

L'IRM est recommandée pour le bilan d'extension du CaP. 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, VS) sont des éléments majeurs qui permettent d'adapter le traitement local (type de dissection en cas de traitement par chirurgie ou surdosage sur la lésion en cas de traitement par RT) [72]. 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 [73] et des critères retenus, elle est bonne pour les extensions étendues > à 1 mm et augmente avec l'importance radiaire de l'extension [7-74]. L'imagerie multi-paramétrique (séquence de perfusion et de diffusion) augmente la performance de l'examen (S 89 % et S 92 %) et la reproductibilité inter-observateur [75,76]. L'association de l'IRM aux données cliniques permet d'augmenter la prédiction d'une extension extra-prostatique [77]. La performance de l'examen est meilleure à 3T avec une performance qui varie de 67 à 93 %, en fonction également de l'expérience du lecteur [75-78].

Ganglionnaire (N)

Marqueurs et données biopsiques

Le nombre de biopsies positives et le pourcentage d'envahissement tumoral des biopsies sont des facteurs prédictifs indépendants d'envahissement ganglionnaire [70]. Le score de Gleason sur les biopsies est également un facteur prédictif puissant de N+ avec un OR 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 permettent de prédire le risque d'extension ganglionnaire en utilisant les tables de Partin, Briganti et Roach [70,79].

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 (pacemaker) [80].

IRM

Les critères sémiologiques principaux sont les mêmes qu'en TDM avec une sensibilité de 39 % et une spécificité de 82 % [80]. Ces critères principaux sont la taille (8 mm pour les ganglions obturateurs, 10 mm en lombo-aortique) et la forme (arrondie plutôt que ovale). Les envahissements microscopiques sont indétectables.

Tomographie par émission de positons (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 CaP.

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 [81-83].

Nouveau traceur : PSMA-Ga68 (Prostate-Specific Membran Antigen) : molécule en cours d'évaluation. 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. Cependant, ces études souffrent d'une absence de comparaison avec l'histologie [84].

Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire du CaP 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 PT. 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) reste difficilement accessible, et est toujours en évaluation [85-87].

Métastatique (M)

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 sensibilités et spécificités 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 [88]. 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 [88,89]. Une récente méta-analyse a montré que l'IRM de diffusion corps entier était supérieure au TEP-scan pour la détection des lésions osseuses mais avec une moindre spécificité [90].

TEP au 18F-choline ou au fluorure de sodium

La TEP-choline détecte précocement les lésions osseuses infra-radiologiques (intra-médullaires) 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 [91]. 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.

Bilan d'extension local, ganglionnaire et métastatique		NP	Grade
Patients à faible risque	IRM prostatique optionnelle	2	B
Patients à risque intermédiaire	Tomoscintigraphie osseuse (si grade 4 majoritaire) IRM prostatique et ganglionnaire	2	A

Bilan d'extension local, ganglionnaire et métastatique		NP	Grade
Patients à haut risque	Tomoscintigraphie osseuse IRM prostatique et ganglionnaire	2	A
Patient M1	Tomoscintigraphie osseuse TDM TAP	2	B

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 polypathologies 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 CaP localisé, particulièrement à faible risque. L'essai PIVOT (367 patients surveillés vs 364 PT, suivi médian 10 ans) n'a pas mis en évidence de différence de SS ou globale entre surveillance simple et PT (50 % des patients étaient classés « faible risque »). La PT était associée à un bénéfice en survie globale (SV) uniquement pour la population dont le PSA était > 10 ng/ml ($p = 0,04$) et une tendance à l'amélioration de la survie pour les groupes à risque intermédiaire et à haut risque ($p = 0,07$) [92]. 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 SV chez les patients de moins de 65 ans traités par PT [93]. 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. À l'heure actuelle, aucun essai randomisé n'a comparé surveillance active et traitement radical immédiat, ce qui explique le niveau de preuve 2.

Les critères de sélection des patients éligibles à la surveillance active varient d'une étude à l'autre (Tableau 6). 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'envahissement par carotte). La densité du PSA est également utilisée, notamment dans l'étude *Prostate Cancer Research International Active Surveillance* (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 CaP à très bas risque définis par les critères du Johns Hopkins Hospital : PSA < 10, Gleason 6, 1-2 biopsies positives envahissant 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, grade B). 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 génomiques 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 6). Le critère consensuel de progression est l'apparition d'un grade 4 selon Gleason (niveau de preuve 2, grade B). 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 7. 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

Tableau 6. Protocoles de surveillance active publiés.

	N	Cohorte	Critères d'inclusion	Monitoring	Progression	Follow-up
University of Toronto	993	Unicentrique	GS 6 et PSA < 10 ou GS 3 + 4 et PSA < 20 et EV < 10y	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 ans (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 ans
PRIAS	2494	Multicentrique	T1/T2 PSA < 10 PSAD < 0.2 GS 6 1-2 biopsies +	TR + PSA/3mo pdt 2 ans puis /6mo Biopsie1-4-7 ans	PSADT < 3y Gleason 7 Progresssion biopsique	1,6 ans
Göteborg	341	Unicentrique	T1 GS 6 PSA < 10*	TR + PSA /3-6mo Biopsie dans les 3 ans	PSA Gleason 7 Progresssion biopsique	6,0 ans
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 Biopsie1-3-6 ans	PSADT < 3y Gleason 7 Progresssion biopsique Clinique	3,1 ans
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 Progresssion biopsique	2,7 ans
Royal Marsden Hospital	471	Unicentrique	T1-T2 PSA < 15 < 50 %/biopsies GS 6 OR GS3 + 4 si > 65 ans	TR + PSA/3 mo 1 an puis /4 mo 1 an puis /6 mo Biopsie1-3-5 ans	PSAV > 1 Gleason 7 Progresssion biopsique	5,7 ans
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 Progresssion biopsique	2,7 ans
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 Progresssion biopsique	2,7 ans

* mais aussi 92 risque intermédiaire et 6 haut risque inclus

EV : espérance de vie

PSAD : PSA densité ; PSADT : PSA temps de doublement ; PSAV : PSA vélocité

GS : score Gleason

TR : toucher rectal

Tableau 7. 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	14 %	NR	NR	NR	NR
Royal Marsden Hospital	31 %	8 ans : 98 %	8 ans : 91 %	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

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 PT réalisée au diagnostic ou après une période de surveillance [106-108].

L'impact d'une chimioprévention 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 (HR 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 élevé par la prise des inhibiteurs de la 5-alpha réductase limite sa prescription dans cette indication.

Recommandations SA	Niveau de preuve	Grade
La surveillance active est une option thérapeutique recommandée des cancers de la prostate à faible risque	2	A
Les critères d'inclusion sont basés sur les données du toucher rectal, le PSA, et les données biopsiques (au moins 12 carottes)	2	B

Recommandations SA	Niveau de preuve	Grade
La SA peut être une option en cas de cancer de risque intermédiaire (grade 3 majoritaire), particulièrement parmi les patients avec co-morbidités et espérance de vie limitée	3	C
La surveillance est fondée sur un examen clinique et un test PSA tous les 3-6 mois	2	B
Une biopsie de confirmation est nécessaire dans les 18 premiers mois suivant le début de la SA	2	A
La sortie de la SA est indiquée par la présence d'un score de Gleason 7 ou plus sur les biopsies de contrôle	2	B
Les biomarqueurs peuvent être utiles dans la sélection des patients candidats à la SA	4	C
L'IRM avec biopsies ciblées diminue le risque de reclassification biopsique au cours du suivi en améliorant l'évaluation pronostique initiale	3	B
L'IRM est un outil de suivi en cours de SA	4	C

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. L'objectif de la PT est l'ablation de la totalité de la prostate et des VS 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 SG 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 SG et SS dans le traitement du CaP localisé en comparaison avec un traitement conservateur dans un essai randomisé [93]. 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 [92].

Indications

La PT est indiquée pour le contrôle local d'un CaP localisé.

Ses indications sont celle du traitement curatif d'un cancer de prostate localisé ou localement avancé. La PT est envisageable dans les tumeurs de risque faible, elle est indiquée dans les tumeurs de risque intermédiaire et peut être proposée dans 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 prostatectomie totale laparoscopique robot assistée (PTLRA) vs PTR en Europe et en Amérique du Nord, les différentes analyses ne mettent pas en évidence de différence nette en terme 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]. Parmi tous les facteurs, la courbe d'apprentissage et le volume opératoire sont les déterminants majeurs de l'amélioration des résultats oncologiques et fonctionnels [117].

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 [118]. 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 [119, 120]. Une échelle (stade 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 [121]. La préservation vasculo-nerveuse est un facteur indépendant de récupération des érections.

Complications

Les complications de la PT sont peu fréquentes et essentiellement dominées par le saignement péri-opératoire et le risque de transfusion, les fuites anastomotiques, l'hématome pelvien et les lymphocèles. Les complications péropératoires sont rares et représentées par des plaies

rectales ou vasculaires au moment des curages. Les complications médicales sont le plus souvent infectieuses (IU) et thromboemboliques.

L'incontinence urinaire et la dysfonction érectile sont les 2 complications postopératoires fréquentes. La moyenne de continence dans les plus larges séries répertoriées est de 88 % en cas de PTR 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 PTR vs PTLRA respectivement [122].

Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire du CaP comprend l'exérèse des ganglions ilio-obturateurs, iliaques internes et iliaques externes bilatéraux jusqu'à la bifurcation iliaque [123]. 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 [124]. Le curage ganglionnaire est le meilleur moyen de *staging* quand il est réalisé de façon étendue. Aucun examen d'imagerie ne permet cette qualité de stadification.

Concernant son indication, un calcul du risque d'envahissement ganglionnaire doit être réalisé en se basant sur des calculateurs (Briganti, Memorial Sloan Kettering Cancer Center [MSKCC] ou formule de Roach). Un risque estimé > 5 % d'envahissement doit indiquer un curage extensif [79-125]. 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 [126,127].

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 extra-péritonéale [128].

Recommandations de curage lymphonodal	NP	Grade
Le curage lymphonodal n'est pas indiqué dans le groupe faible risque	2b	A
Le curage lymphonodal doit être réalisé dans le groupe intermédiaire en cas de risque > 5 %	2b	B
Le curage lymphonodal doit être réalisé dans le groupe haut risque	2b	A

Résultats oncologiques

Les résultats des études actuellement disponibles ne retrouvent pas d'influence de la voie d'abord sur les résultats oncologiques [129,130]. Les 2 études prospectives récentes

comparant la chirurgie à la surveillance retrouvent une SS après PT à 12 ans de 90 à 100 % et à 18 ans de 85 à 94 % [92,93].

Recommandations : la PT	NP	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 (> 10 ans)	1b	A
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)	2b	B
Toutes les voies d'abord chirurgicales peuvent être proposées	1a	A
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	2	B

Traitements associés

Radiothérapie (RT)

Les études prospectives randomisées du *Southwest Oncology Group* (SWOG) 8794 [131], de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 22911 [132] et de l'ARO 96-02 - AP 09/95 [133] ont évalué l'intérêt de la RT 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 pT3NOMO une amélioration à 15 ans de la survie sans métastase (46 % vs 38 %) et de la SG (47 % vs 37 %) [131].

La RT adjuvante est bien tolérée et s'accompagne d'une toxicité urinaire de grade 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 RT différée à la récurrence biologique (RB) reste à préciser. Plusieurs essais sont en cours, dont le GETUG 17, 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 récurrence et de la nécessité potentielle d'une irradiation complémentaire [134,135].

Hormonothérapie (HT)

Une HT néo-adjuvante n'est pas recommandée. Une méta-analyse ne montre pas d'amélioration en SG ou SS, même si le taux de marges chirurgicales positives et de franchissement capsulaire était plus faible [136].

En l'absence d'atteinte ganglionnaire, aucune étude n'a montré le bénéfice d'une HT adjuvante. Cette hypothèse est évaluée dans le cadre de l'essai GETUG 20.

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 [137] (niveau de preuve 2). Certaines données récentes rétrospectives mettent en évidence un excellent pronostic des patients ayant seulement 1 ou 2 ganglions envahis lors d'un curage étendu [138,139]. 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 portant sur 1 107 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) [140]. Cette donnée doit être confirmée par des essais prospectifs.

Radiothérapie (RT)

Curiethérapie

On distingue la curiethérapie exclusive des associations RT externe-curiethérapie.

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 % [141]. Un seul facteur divergeant peut être accepté : soit un $10 < \text{PSA} < 15$ ng/ml, soit la présence de grade 4 minoritaire en faible pourcentage et sous couvert d'une IRM prostatique ne montrant pas d'extension extra-prostatique. Les résultats carcinologiques sont alors équivalents à ceux obtenus avec les tumeurs de bon pronostic [141]. 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 $> 50-60$ 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 néo-adjuvante 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 particulièrement intéressant pour les patients de risque intermédiaire (Gleason 7 ou $\text{PSA} > 10-15$ ou T2b-T2c) (niveau de preuve 2). Un essai randomisé récent (*Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy* [ASCENDE-RT]) semble montrer un bénéfice de cette association par rapport à une irradiation externe. 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 1 à 4 fractions [142].

RT externe

Traitement du CaP par RT exclusive

La RT doit utiliser une technique conformationnelle 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 délimitation Siriade, documents régulièrement actualisés et disponibles sur le site de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) (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 récurrence clinique est rapportée ainsi que pour la SS, mais sans amélioration de la SG (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 hautes doses [143,144].

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/beta

faible) seraient 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 \geq 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 [145,146]. Par contre, au moins trois essais d'équivalence (*Conventional or Hypofractionated High Dose Intensity Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer* [CHHiP], *Prostate fractionned Irridiation Trial* [PROFIT], *Radiation Therapy Oncology Group* [RTOG]/NRG 0415) [147-149] ont été présentés ou publiés et démontrent que les traitements hypofractionnés, 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 [150,151]. 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 [148]. 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).

Volume d'irradiation

Le volume initial comprend la prostate dans son ensemble. Il est habituel d'y inclure également les VS (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 débiter 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 inclut habituellement la loge de prostatectomie ; 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 majeure 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 néo-adjuvante et concomitante courte

Une HT courte (6 mois) associée à une irradiation prostatique de 70 Gy améliore la SG des patients du groupe intermédiaire par rapport à une RT 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 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) [152]. 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 SV à 5 ans était significativement meilleure avec l'association radio-hormonothérapie (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 \leq 20 ng/ml comparait une irradiation exclusive (66,6 Gy) à un traitement combiné, comportant une déprivation androgénique de 6 mois [153]. Seuls 9 % des patients avaient un score de Gleason \geq 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 SG 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 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 déprivation androgénique de 6 mois [143]. On note un bénéfice en survie sans récurrence clinique et une diminution significative de la survenue de métastases mais sans bénéfice sur la SG. 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 récurrence après RT (intermédiaires « forts »), et ceux de bon pronostic, se rapprochant de l'évolution des faibles risques (« intermédiaires faibles ») [71]. 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 (présenté à l'ASCO 2016) est un essai prospectif avec augmentation de dose qui a randomisé 375 patients de pronostic intermédiaire en deux bras : un bras HT néo-adjuvante (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'une HT courte avec un bénéfice significatif sur la survie sans récurrence biologique (SRB) et clinique à 5 ans

Association RT et HT longue

Dans les formes à haut risque, une HT longue doit être associée à l'irradiation. L'HT adjuvante augmente la SS, la survie sans métastase et sans progression ainsi que le contrôle local ; le gain pour la SG est de 10 à 18 % pour des traitements hormonaux supérieurs à 2 ans (niveau de preuve 2). La durée de la suppression androgénique doit être mise en balance avec les effets secondaires en tenant compte des pathologies associées et de la probabilité de survie du patient.

L'hormono-radiothérapie améliore la survie sans progression clinique et biologique et la SG des cancers localement avancés par rapport à une HT seule.

Chimiothérapie

Il n'y a pas en 2016 de démonstration formelle de l'intérêt d'une chimiothérapie associée à l'hormono-radiothérapie (Essais GETUG 12 et RTOG 05-21) [154].

Tableau récapitulatif : recommandations pour la radiothérapie		
	Recommandations pour la radiothérapie	Niveau de preuve
Technique	La technique recommandée est l'irradiation en modulation d'intensité La RT-3D reste une option en cas d'irradiation prostatique seule	2
Dose	Une irradiation ≥ 76 Gy est recommandée, en l'absence d'hormonothérapie associée	2

Tableau récapitulatif : recommandations pour la radiothérapie		
	Recommandations pour la radiothérapie	Niveau de preuve
	En cas d'hormonothérapie courte ou longue, une irradiation ≥ 76 Gy est recommandée	3
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	3 2
Curiethérapie associée à l'irradiation	Après irradiation externe à la dose de 45-50 Gy, un <i>boost</i> par curiethérapie prostatique est possible pour les lésions classées T1-T2	2
Association à l'hormonothérapie : Groupe de pronostic intermédiaire de D'Amico	En cas de facteurs de mauvais pronostic (grade 4 prédominant, plus de 50 % des biopsies positives), une hormonothérapie courte (6 mois) associée à l'irradiation est recommandée	1
Association à l'hormonothérapie : groupe de haut risque de D'Amico	Une hormonothérapie longue (au minimum 18 mois) associée à l'irradiation est recommandée	1

High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

Indications

En France, l'AFU a obtenu un forfait « innovation »* qui encadre la pratique de l'HIFU et fournit une base de données autour d'une charte de fonctionnement [155].

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 < 15 ng/ml, volume prostatique < 50 ml, volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques atteintes sur 6).

*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. www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2014/5/7/AFSH1317250A/jo#

L'HIFU peut être également 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 8.

Une étude cas témoins en 2015 a comparé HIFU et curiethérapie, la SSRB était meilleure dans le bras curiethérapie, mais sans différence pour les survies sans récurrence métastatique, spécifique et globale, mais le recul reste modeste (83 mois) et les effectifs restreints (70 patients dans chaque groupe) [161]. Une revue de la littérature en 2015 portant sur 4 000 patients retrouve une SSRB à un an moins bonne avec l'HIFU par rapport à la RT, cette différence disparaissant à 5 ans. Cette revue de la littérature est particulièrement biaisée [162].

Morbidité

Le risque de fistule prostatorectale est de 0 à 3 % [156-160]. 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 9).

Tableau 8. Résultats carcinologiques du traitement par HIFU total.

	Patients	Risque (faible, intermédiaire, élevé)	SG*	SS**	SSRB*** selon le stade
Crouzet S. et al. [156]	1002	44 %, 42 % et 14 %	80 %°	97 %°	80-60 %°°
Thuroff S. et al. [157]	704	22 %, 38 %, 40 %	83 %°	99 %°	68-60 %°
Ganzer R. et al. [158]	538	43 %, 39 % et 17 %	86 %°	97 %°	71 %, 63 % et 32 %°
Uchida T. et al. [159]	918	26 %, 40 %, 30 %	89 %°	97 %°	63 %, 52 % et 32 %°
Rouget B. et al. [160]	191	55 %, 34 % et 12 %	90 %°°°	98 %°°°	88 %, 69 % et 39 %

* SG : survie globale

** SS : survie spécifique

*** SSRB : survie sans récurrence biologique définie selon deux définitions : nadir + 2 (Phoenix) ou nadir + 1,2 (Stuttgart).

° à 10 ans °° à 8 ans, °°° à 5 ans

Tableau 9. Complications post-HIFU.

	Patients	Sténose / obstruction	Incontinence*	Préservation des érections**	Fistule prostatorectale
Crouzet S. et al. [156]	1002	26 %	5-19 %	42 %	0,4 %
Thuroff S. et al. [157]	704	24 %	3 %	55 %	0,23 %
Ganzer R. et al. [158]	538	28 %	0,7-14 %	25 %	0,7 %
Uchida T. et al. [159]	918	20 %	2 %	35 %***	0,1 %
Rouget B. et al. [160]	191	18 %	22 %		1,5 %

* La définition est variable d'une équipe à une autre

** Préservation des érections chez les patients ayant une activité sexuelle avant

*** Patients ayant un IIEF-5 < 8

Cryothérapie

Indications

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

Les patients potentiellement candidats ont des prostatites de volume inférieur à 40 ml, un stade tumoral localisé, un PSA inférieur à 20 ng/ml et un score de Gleason < 7 [163]. La cryothérapie est principalement proposée dans le rattrapage de la RT.

Technique

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

Résultats oncologiques

Cohen et al. en 2008 ont 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 SSRB à 10 ans selon les critères de Phoenix, de 80,6 %, 74,2 %, et 45,5 % selon le groupe à risque [164].

Elshafei et al., en 2015, ont montré à partir d'une étude rétrospective de la *Cryo On-Line Database* (COLD) de 2 242 patients hormono-naïfs, composée de 21,1 %, 36,7 % et 42,2 % de risque faible, intermédiaire et élevé, une survie sans récurrence biologique (Phoenix) à 5 ans respectivement de 82,6 %, 71,1 %, et 57,8 % [165]. Levy et al. en 2009 ont rapporté sur une étude rétrospective à partir de la COLD, les résultats de 2 427 patients (répartition de D'Amico non précisée). À 60 mois selon le nadir du PSA : PSA < 0,1 ng/ml, la SSB 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 [166].

Dans la revue de la littérature de Ramsay 2015, à propos de presque 4 000 cryothérapies, les résultats sur la survie sans récurrence clinique à 1 an sont moins bons comparés à la RT ou la chirurgie [162].

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 obligent 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 de 30 à 100 %. Le risque de fistule prostatorectale est de 0 à 1 % [167-169].

Traitement focal

Indications

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

- la létalité de la tumeur index [170, 171], même s'il existe un certain débat [171],
- 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 [172].

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://clinicaltrials.gov>, l'espérance de vie doit être supérieure à 10 ans (sans âge minimum), le PSA généralement retenu est inférieur à 15, le score de 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. Certaines localisations à l'apex par exemple semblent contre-indiquer telle ou telle technique (HIFU par exemple). L'IRMmp est quasi systématique, les biopsies initiales reposent sur les biopsies écho-guidées ciblées par l'IRM et/ou transpérinéales. Il y a la possibilité de retraiter les patients ayant déjà eu un traitement focal [173,174]. L'hémi-ablation est une option intéressante [175].

La thérapie focale ne peut être proposée que dans le cadre de la recherche clinique [176]

Technique

Les moyens physiques utilisés sont HIFU, cryothérapie, curiethérapie, radiofréquence et le Laser.

Concernant le Laser, il existe deux techniques. Le laser *Vascular-Targeted Photodynamic Therapy* (VTP) qui utilise un photosensibilisant (longueur d'onde de 753 nm). Le laser *Focal Laser Ablation* (FLA) qui est un LASER interstitiel sans photosensibilisant (longueur d'onde entre 900 et 1 000 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 transpérinéale sous contrôle échographique endorectal [177].

Résultats oncologiques

Il n'y a pas de recul suffisant ni de critères d'évaluation suffisamment robustes. À noter cependant qu'un essai randomisé pour le laser VTP est en attente de publication. Les patients doivent être informés de la notion de techniques en évaluation, que les résultats à long terme sont inconnus, que les modalités de suivi et les éléments définissant la nécessité d'un traitement de rattrapage ne sont pas clairs, et enfin que le traitement focal n'est pas sans morbidité [167].

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 [178]. Un seuil optimal a été fixé, sur avis d'experts, à 20 ng/ml [179].

Moyens

Modalités chez le patient hormono-naïf

Modalités	Castration	Limitations	Références
Orchidectomie Pulpectomie	En 12 heures	Irréversible	[180]
Oestrogène	Idem orchidectomie Même à 1 mg/Kg	Toxicité cardiovasculaire +++	[181]
Agoniste LHRH	2-4 semaines Equivalence des différentes formes disponibles (avis d'expert)	<ul style="list-style-type: none"> • 10-15 % de résistance primaire • flambée par pic initial de testostérone exceptionnellement symptomatique (fortes masses tumorales, symptômes préexistants) 	[179, 181, 182]
Antagoniste LHRH Degarelix	En 48 à 72 heures	Injections mensuelles	[183]
Anti-androgène	Augmentation de la testostéronémie	Comparé à la castration : <ul style="list-style-type: none"> • moindre survie globale • moindre survie sans progression clinique • plus d'interruption pour effet secondaire 	[184]

Blocage androgénique complet

Le blocage androgénique complet (BAC) associe agoniste de la *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone* (LHRH) et anti-androgène. Si les résultats des études sont discordants, la plus importante d'entre elles et les méta-analyses concluent à un bénéfice modeste 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 [185].

Il n'y a pas d'indication à un BAC systématique pour le traitement des patients atteints de cancer de la prostate métastatique (niveau 1a, grade B).

Traitement 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 HT immédiate et HT différée à l'apparition de symptômes [186]. Si elle n'a pas mis en évidence de bénéfice en SG pour le traitement immédiat, elle a montré que ce dernier retardait la progression et les complications.

Le traitement immédiat des formes métastatiques est recommandé (niveau 1b, grade A).

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'analogue 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.

Traitement 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 [184].

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 (niveau 1a, grade A).

Traitement hormonal continu (THc) ou traitement hormonal intermittent (THi)

Le THi consiste en une administration intermittente d'agoniste ou d'antagoniste de la LHRH. Son objectif initial a été de diminuer les effets adverses de l'HT. 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 récemment [194,195]. Hussain et al. ont analysé 7 essais de phase III ayant inclus 5 395 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 6 856 patients. Ils concluent que le THi et le THc ne présentent pas de différence pour la SG, la SS et la survie sans progression. Enfin, Schulman et al. ont conduit un essai de phase III (ICELAND) qui a comparé le THi et le THc pendant 42 mois après randomisation de 701 patients présentant une maladie localement avancée ou une RB isolée après traitement local (avec reprise thérapeutique pour un seuil de PSA > 2,5 ng/ml) [196]. 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 leuprorelina, 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 RB après RT, et pour les patients ayant une maladie localement avancée.

Essai	Population	Type d'essai	Objectif primaire	Suivi (années)	THi vs THc (intervalle de confiance)
SEUG 9401 [187]	Localement avancé Métastatique	Supériorité	Survie sans progression	4,25	0,93 (0,78 - 1,55)
Finn Prostate VII [188]	Localement avancé Métastatique	Supériorité	Survie sans progression	5,4	0,93 (0,78 - 1,11)
SEUG 9901 [189]	Localement avancé Métastatique	Non-infériorité	Survie globale	5,5	0,9 (0,76 - 1,07)
TULP [190]	Métastatique		Survie sans progression	2,6	-
NCIC-CTG PR7 [191]	Récidive biologique post-radiothérapie	Non-infériorité	Survie globale	6,9	0,98 (0,83 - 1,16)
TAP 22 [192]	Métastatique	Supériorité	Survie globale	3,7	-
SWOG 9346 [193]	Métastatique	Non-infériorité	Survie globale	9,8	0,91 (0,8 - 1,03)

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 [197]. 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 % vs 7,9 %) et la survenue d'une dépression (2,2 % vs 0 %) étaient même significativement plus fréquents dans le groupe traité par THi. Crook et al. (THi pour récurrence 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) [191]. L'essai ICELAND n'a pas rapporté de différence de qualité de vie entre les deux groupes d'étude [196]. Quant à l'analyse des 15 essais, elle conclut à une différence douteuse de la différence de la qualité de vie des patients sous THi et sous THc [195]. Aucune étude n'a corrélé la qualité de vie à la récupération de la testostéronémie. On ne peut donc 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) [194]. 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 RB après traitement local, soit ayant une maladie localement avancée, soit, avec beaucoup de précautions, pour les patients pauci-métastatiques (niveau 1b, grade B). L'interruption n'est réalisée qu'en cas de bonne réponse au traitement d'induction (PSA < 4 ng/ml) et la reprise est réalisée en cas de symptômes et envisagée en cas de PSA > 10-20 ng/ml (niveau 4, grade C).

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 [198].

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 [199].

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 [200]. 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 [201]. 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 [202]. Il est indispensable de dépister régulièrement un trouble de l'humeur par des questions simples, voire un questionnaire comme la mini-GDS.

La castration est responsable d'une résistance précoce à l'insuline et d'un risque tardif de diabète [203]. Elle est aussi responsable d'une hyper-cholestérolémie, mais avec augmentation conjointe du *Low-density Lipoprotein* (LDL) et du *High-density Lipoprotein* (HDL)-cholestérol [204]. 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 surrisque de complications cardio-vasculaires, maximal dans les six premiers mois du traitement et chez les patients ayant plus d'un antécédent cardio-vasculaire [205]. Des recommandations de l'*American Heart Association* pour la prévention cardiovasculaire des patients devant recevoir une HT ont été récemment publiées [206]. Il y est recommandé de dépister les facteurs de risques cardio-vasculaires à l'initiation de l'HT, de prescrire un bilan lipidique et un dépistage de résistance à l'insuline (glycémie à jeun), puis d'optimiser précocement la prise en charge cardiologique en cas de besoin. Dans tous les cas, il est indispensable de rappeler les mesures de bonne santé cardio-vasculaire 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 *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX), et des facteurs de risque de chute. Il est indispensable de compléter cette évaluation initiale par un dosage de la vitamine D et la réalisation d'une ostéodensitométrie. L'identification d'un facteur de risque de perte osseuse doit conduire à une consultation de rhumatologie pour discuter l'instauration d'un traitement anti-résorptif 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 consultation de gériatrie.

Bilan à réaliser avant prescription d'une HT

Mode d'investigation	Bilan
Clinique	Interrogatoire sur : <ul style="list-style-type: none"> • facteurs de risques cardio-vasculaires • facteurs d'ostéoporose • facteurs de risque de chute • trouble de l'humeur (mini-GDS) • trouble de la sexualité (Urolife)
	Pression artérielle
	Poids
	Taille
	Périmètre abdominal et IMC
Paraclinique	Glycémie à jeun
	Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol)
	Vitamine D
	Ostéodensitométrie

Suivi de l'HT

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 [194].

Mode d'investigation	Bilan
Clinique	Interrogatoire sur : <ul style="list-style-type: none"> • facteurs de risque de chute • trouble de l'humeur (mini-GDS) • trouble de la sexualité (Urolife)

Mode d'investigation	Bilan
	Pression artérielle
	Poids
	Taille
	Périmètre abdominal et IMC
Paraclinique	PSA
	Glycémie à jeun
	Bilan lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol)
	Vitamine D

HTs de seconde génération

Chez les patients présentant un 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 (RA) reste une cible clé dans cette situation. Les HT 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'abiratéron (AA)

L'AA agit comme un inhibiteur sélectif de la synthèse des androgènes en bloquant le CYP17 de façon irréversible. Dans les cancers de prostate résistants à la castration métastatique (CPRCm), l'acétate d'abiratéron (1 000 mg/jour PO) combinée à la prednisone (10 mg/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 SG. (HR = 0,65 (0,54-0,77), $p < 0,0001$) [207].

Il a montré également un avantage en SG en pré-docétaxel dans l'étude COU-AA-302 [208]. Le traitement par AA double la survie sans progression radiologique évaluée par revue indépendante (16,5 mois avec AA vs 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.

Les effets secondaires principaux sont sur le plan clinique une hypertension artérielle (HTA) et la survenue d'œdème des membres inférieurs (OMI). Sur le plan biologique, la survenue d'une cytolysse et d'une hypokaliémie. La prescription d'une corticothérapie peut être émaillée de complications spécifiques.

Enzalutamide

L'enzalutamide est le premier agent d'une nouvelle classe d'inhibiteurs du 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 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 [209], l'enzalutamide en postdocétaxel 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 vs 18,4 mois (IC 95 % : 17,3, *Not yet reached* [NYR]), (HR = 0,631, IC 95 % : 0,529 - 0,752, $p < 0,0001$).

Dans l'étude PREVAIL [210], 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 %).

HT en cours d'évaluation

D'autres inhibiteurs du RA sont en cours d'évaluation dans le cadre d'études de phase III dans les CPRC non métastatiques (M0) comme l'ARN 509 (étude SPARTAN), l'ODM-201 (étude ARAMIS) à côté de l'enzalutamide (étude PROSPER).

Bilan à réaliser avant prescription d'une nouvelle HT

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

Chimiothérapie et thérapies ciblées

Indications : Cancer de prostate hormono-naïfs

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 [211]. Trois études ont été récemment publiées, qui ont analysé l'association d'une HT à une chimiothérapie par docétaxel en première ligne du traitement du CaP. Ces trois essais avaient le même objectif primaire : la SG. Le GETUG 15, premier de ces essais, est négatif sur une population exclusivement composée de patients M1 [212], mais les deux autres essais randomisés ont rapporté un résultat positif [211-213]. La méta-analyse de ces trois essais est positive, permettant de conclure au bénéfice d'une association d'une HT au docétaxel en première ligne du CaP métastatique [214].

Il est cependant 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. 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 cognitives des patients âgés. L'utilisation du docétaxel dans une population large, non sélectionnée, ayant un pronostic favorable sous HT seule, risque de résulter en une balance risque/bénéfice déséquilibrée.

Définition de la maladie extensive				
	Traitement	N	Définition	Survie globale : faible masse tumorale vs forte masse tumorale
SWOG : S8494 [215]	Leuprolide ± flutamide	603	Crâne, côtes, os long, tissus mous sauf ganglions	39 vs 26 mois
SWOG : S8894 [216]	Orchidectomie ± flutamide	1387	Squelette appendiculaire ou métastase viscérale	51 vs 27 mois
SWOG [193]	Castration intermittente vs continue	3040	Côtes, os long ou viscères	Castration continue (PSA < 4 à 6 mois) 6,9 vs 4,4 ans

Définition de la maladie extensive				
MD Anderson [217]	Castration ± Kétoconazole ± chemotherapy	306	≥ 3 méta os ou méta viscérale	7,8 vs 3,7 ans

Résultats des trois essais randomisés évaluant la chimiothérapie associée à la suppression androgénique dans les cancers de prostate métastatiques hormono-naïfs.			
Essai	GETUG 15 [212]	CHAARTED [211]	STAMPEDE [213]
Stade	M+ : 100 % (71 % de M+ d'emblée)	M+ : 100 % (72,8 % de M+ d'emblée)	M+ : 61 % (59 % de M+ d'emblée) N+ M0 : 15 % NO M0 : 24 %
Objectif primaire	Survie globale	Survie globale	Survie globale
Hormonothérapie + docétaxel vs Hormonothérapie seule HR (IC95 %)	0,9 (0,7-1,2) p = 0,4	0,6 (0,47-0,8) p < 0,001	0,76 (0,63-0,91) p = 0,003 pour M+ seuls : 0,73 (0,59-0,89) p = 0,002

L'hormono-chimiothérapie de première ligne pour le traitement des CaP métastatiques hormono- et chimio-naïfs est le traitement standard en cas de cancers d'emblée métastatiques chez les patients dont l'état de santé est compatible avec l'usage de docétaxel. Le choix d'une hormono-chimiothérapie de première ligne, discuté de façon collégiale en RCP, doit résulter d'une décision partagée avec le patient et de l'évaluation de la balance risque/bénéfice (niveau 1, grade A).

Indications de la chimiothérapie : 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. Le docétaxel à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines associé à 10 mg/jour de prednisonne représente le traitement standard des CPRCm. Il entraîne une amélioration de la survie [218]. La combinaison du docétaxel avec le phosphate d'estrémustine 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 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 débiter 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.

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 vs la mitoxantrone une amélioration de la SG dans l'étude de phase III TROPIC [219].

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 [220] et PROSELICA [221], le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m² a montré des résultats comparables en termes de SG 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 poly-ADP-riboses polymérase (PARP) (Olaparib) [222].

Recommandations de la chimiothérapie dans le CPRCm	NP	Grade
La prise en charge du patient doit s'inscrire dans une approche multidisciplinaire.	3	A
Chez les patients non métastatiques, la chimiothérapie n'est pas indiquée en dehors d'un essai thérapeutique.	3	B
Chez les patients candidats à une chimiothérapie, le docétaxel à la dose de 75 mg/m ² tous les 21 jours a montré un bénéfice significatif en survie globale.	1a	A
Le docétaxel améliore la qualité de vie et le contrôle des douleurs chez les patients avec métastases osseuses symptomatiques.	1a	A
Chez les patients en progression après docétaxel, le cabazitaxel à la dose de 25 mg/m ² tous les 21 jours est le standard de chimiothérapie de deuxième ligne.	1a	A
Le cabazitaxel à la dose de 20 mg/m ² tous les 21 jours est une option.	1a	B

Résultats des traitements du CPRCm

	Abi pré-docé. COU-AA-302	Enza. pré-docé. PREVAIL	Docétaxel TAX 327	Cabazitaxel TROPIC	Abira post-docé. COU-AA-301	Enza. post-docé. AFFIRM
Caractéristiques de la population						
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 % Tissus mous, ggons	74,3 % Tissus mous, ggons M+ visc (11,2 %)	22 % M+ visc	25 % M+ visc	56 % Ggons, M+ visc (31,7 %)	55,8 % Ggons
Résultats						
Survie globale (contrôle)	34,7 mois (30,3 mois)	35,3 mois (31,3 mois)	18,9 mois (17,4 mois)	15,1 mois (12,7 mois)	15,8 mois (11,2 mois)	18,4 mois (13,6 mois)
Douleur	↘	↘	↘	Idem bras comparateur	↘	↘
Qualité de vie	↗	↗	↗	↗	↗	↗

Médicaments ciblant l'os

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 et une prise en charge dentaire préalable (**Recommandation de grade A**).

L'acide zolédronique (injection IV lente toutes les 3 à 4 semaines) a démontré son efficacité dans le CPRCm. 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-Receptor Activator of Nuclear factor-KB Ligand (RANKL)

Le denosumab (anticorps anti-RANKL) a montré une efficacité supérieure au zolédronate en termes de prévention des événements osseux dans les CPRCm [223]. 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 zolédronique. Il peut entraîner une hypocalcémie, qui nécessite une surveillance ostéocalcique.

Le denosumab et l'acide zolédronique nécessitent un bilan dentaire initial (risque d'ostéonécrose de la mandibule). Ce risque est d'environ 1 % pour des traitements de 2 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 CPRC (Alsymca) a comparé le $^{223}\text{RaCl}$ contre les meilleurs soins de support : un bénéfice en SG a été observé (médianes de survie : 14 vs 11,2 mois) [224-226]. 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 mononuclées périphériques, activées *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 une étude randomisée contre placebo 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 [227]. 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 chez 799 patients présentant un CPRCm, après une irradiation osseuse de 8 Gy visant à stimuler la réaction immunitaire [228]. On note une amélioration non significative de la SG. 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 polyopathologies associées influençant la probabilité de survie, de l'information donnée au patient et de ses préférences. Cette information comprend une présentation des bénéfices et des risques de chaque traitement. Elle tient compte de l'âge au diagnostic (données Institut national de la statistique et des études économiques [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 (PT, radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle) qui donnent les mêmes résultats carcinologiques à long terme. L'HIFU et la cryothérapie sont en cours d'évaluation dans le cadre de thérapies focales.

Recommandations : traitement des CaP à faible risque	NP	Grade
Surveillance simple de type <i>Watchfull Waiting</i> (traitement palliatif en cas d'évolution) pour les patients non éligibles aux autres options	2	A
Surveillance active Optionnel chez les patients ayant une probabilité de survie > 10 ans	2	A
Prostatectomie totale Patients ayant une probabilité de survie > 10 ans	1b	A
Radiothérapie	2	A
Curiothérapie	2	A

Recommandations : traitement des CaP à faible risque	NP	Grade
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	3	C
Traitement focal Le traitement focal ne peut pas être proposé en dehors d'essais cliniques.	4	A
Traitement hormonal : Non recommandé	4	A

Risque intermédiaire

Traitement chirurgical

La PT est un des traitements de référence du CaP localisé, notamment de risque intermédiaire selon D'Amico.

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 de la mortalité globale, spécifique et d'apparition de métastases était respectivement de 29 %, 62 % et 51 %. Dans l'étude PIVOT, la réduction du RR de mortalité globale était significative de 31 % par chirurgie vs surveillance dans ce groupe [92,93].

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

Le risque d'envahissement ganglionnaire varie de 4 à 20 % dans ce groupe [79]. Le curage étendu doit être réalisé en cas de risque de positivité > 5 % par l'évaluation du nomogramme [229].

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 [71].

RT

La RT est un des traitements de référence des CaP des patients du groupe intermédiaire. Plusieurs essais (voir chapitre technique d'irradiation) ont montré un bénéfice à y associer une HT courte. 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 pronostic (Gleason 3 + 4 ; moins de 50 % de biopsies positives) avaient un excellent résultat quand ils étaient traités par RT exclusive [71]. Il semble donc possible de ne proposer qu'une RT 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'HT associée [143].

Il est possible que l'association RT externe et curiethérapie, à bas ou haut débit de dose soit supérieure à la RT externe seule (essai ASCENDE). Ceci demande confirmation par de nouveaux essais prospectifs.

La curiethérapie exclusive à bas débit de dose peut être proposée aux patients du groupe intermédiaire s'ils n'ont qu'un facteur de mauvais pronostic : PSA ≤ 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 extra-prostatique.

Recommandations : traitement des CaP à risque intermédiaire	NP	Grade
Surveillance simple de type <i>Watchfull Waiting</i> (traitement palliatif en cas d'évolution) pour les patients non éligibles aux autres options avec une probabilité de survie courte	3	B
Prostatectomie totale ± curage Patients ayant une espérance de vie > 10 ans	1	A
Radiothérapie 74 à 78 Gy seule ou associée à une suppression androgénique courte (4-6 mois).	2	A
Curiothérapie	3	B
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	4	C
Le traitement focal ne peut pas être proposé en dehors d'essais cliniques	4	A
Traitement hormonal : Non recommandé	4	A

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.

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 ≥ 8), les SS après chirurgie et RT varient de 80 à 95 % [230,231].

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 SG à 10 ans - EORTC : 40 vs 58 % ($p = 0,0004$) ; RTOG 85-31 : 38 vs 47 % ($p = 0,0043$) [232,233].

L'hormono-radiothérapie est supérieure à l'HT seule sur le contrôle biochimique, la survie sans métastase et la SG [234,235] (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 récurrence biochimique, la survie sans récurrence 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. Un essai récent démontre que, pour les patients du groupe à haut risque une HT longue (2 ans) améliore la survie sans métastases et la SG par rapport à une HT de 4 mois même en cas de doses d'irradiation ≥ 76 Gy [144].

Un essai canadien non encore publié a comparé 18 mois vs 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 polypathologies associées (notamment cardio-vasculaires), il est possible d'arrêter l'HT 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 néo-adjuvante à l'hormono-radiothérapie n'est pour l'instant pas démontré (essais GETUG 12 et RTOG 05-21).

Traitement chirurgical

La PT peut être réalisée chez des patients sélectionnés, porteurs d'un CaP 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 extra-prostatique 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 rattrapage. 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 RT 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 SS par rapport à la RT [129-236-237].

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 SG chez des patients sans polypathologie sévère associée [234,235] (niveau de preuve 1).

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

Recommandations : traitement des CaP à haut risque	NP	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	1	A
L'hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique, la survie sans métastase et la survie globale	1	A
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.	2	B
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 polypathologie sévère associée	1	A

Traitements adjuvants après PT

Situation clinique	Recommandation	Niveau de preuve	Niveau de recommandation
pT3 ou R1	Information du patient sur le risque de récurrence Option : Radiothérapie adjuvante de la loge prostatique Option : Radiothérapie différée précoce en cas de récurrence biologique Pas d'indication d'hormonothérapie seule Pas d'indication à une radio-hormonothérapie adjuvante (absence d'essai publié)	1 2 2 1	A

Situation clinique	Recommandation	Niveau de preuve	Niveau de recommandation
pN1	Hormonothérapie adjuvante Option : Radiothérapie pelvienne associée à l'HT à discuter selon l'importance de l'atteinte ganglionnaire et l'extension extra-prostatique Option : Simple surveillance si faible envahissement ganglionnaire et PSA postopératoire indétectable	2 3 3	A B B

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 [238-240]. 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, notamment en cas de préservation du col excessive [241]. Dans la majorité des cas, cette détectabilité témoigne d'une maladie résiduelle, soit par micrométastase, soit en raison d'une marge chirurgicale positive. Le taux de progression chez les patients, quel que soit le traitement de la récurrence 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 vélocité. Une forte vélocité du PSA et des caractéristiques pathologiques défavorables orientent plutôt vers une maladie métastatique et une prise en charge systémique de la maladie résiduelle [242]. Néanmoins, aucun consensus fort n'existe et la majorité des patients sont traités par RT seule. Les résultats de l'étude multicentrique du CCAFU ont montré que, malgré un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 22 % et un taux de traitement secondaire de près de 70 %, la SG 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 HT concomitante à la RT en cas de PSA détectable après prostatectomie.

Modalités de suivi après traitement local

Le suivi après traitement local a pour but de vérifier l'absence de récurrence et d'évaluer la tolérance au traitement. En cas de récurrence, 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 [243].

Après PT, le PSA devient indétectable en 6 semaines, sa demi-vie étant de 3,15 jours [244]. Le délai de la récurrence et le PSADT après traitement local par chirurgie ou RT ont une valeur prédictive du site de la récurrence (locale ou métastatique) et pronostique de la survie et de la réponse aux

traitements complémentaires (par RT ou HT). Un PSADT < 8 à 12 mois est corrélé à un risque élevé de récurrence métastatique et de mortalité dans les 10 ans [245]. Les caractéristiques anatomopathologiques post-PT et biologiques en faveur d'une récurrence 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 récurrence est en faveur d'une récurrence métastatique.

Définition de la RB après traitement local

L'échec biologique est défini soit par la récurrence, soit par la persistance d'un PSA détectable après l'intervention.

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

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

L'imagerie de la récurrence 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 [247]. Les séquences de diffusion sont également informatives [248].

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.

Tableau 10. Définitions de la récurrence biologique en fonction du type de traitement du cancer de la prostate.

Traitement	Définition de la récurrence biologique
Prostatectomie totale [7]	PSA > 0,2 ng/ml et ascendant confirmé par 2 dosages successifs
Radiothérapie ± hormonothérapie [243]	PSA nadir + 2 ng/ml
Curiethérapie [243]	PSA nadir + 2 ng/ml
HIFU [246]	PSA nadir + 1,2 ng/ml

Après RT, les séquences fonctionnelles sont les plus importantes (Se 94 %, Sp 75 % pour un volume > 0,4 cm³), les séquences morphologiques étant peu interprétables [249].

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 %) [250].

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 réserver à la RB avec PSA > 1 ng/ml (taux de détection de 90 % si PSA > 2 ng/ml) [251]. La cinétique du PSA influe peu sur la capacité de détection du TEP-choline. Par contre en cas de PSA < 2 ng/ml, la cinétique permet d'améliorer la Se du TEP-choline.

Imagerie de la récurrence locale	NP	Grade
Un bilan complet par TDM ± scintigraphie osseuse est indiquée si PSA > 10 ng/ml ou cinétique rapide	3	A
Après PT <ul style="list-style-type: none"> • Si PSA < 1 ng/ml, pas d'imagerie • Si PSA > 1 ng/ml, le TEP-choline peut être proposé 	3 2	A A
Après RT : <ul style="list-style-type: none"> • un TEP doit être proposé pour rechercher une récurrence ganglionnaire accessible à un traitement de rattrapage ou des métastases à distance • une IRM doit être proposée en cas de suspicion de récurrence locale isolée accessible à un traitement de rattrapage 	2 3	B B

Traitement de la récurrence

Locale

Post-PT

Après PT, les options thérapeutiques en cas de récurrence locale sont : la RT associée ou non à une HT, l'HT continue ou intermittente et la surveillance.

RT

En présence d'une rechute biologique après PT, une RT de rattrapage de la loge de prostatectomie peut être proposée. Les critères en faveur d'une récurrence 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 VS et un score de Gleason ≤ 7 ou image en faveur d'une récurrence à l'IRM [252]. Il n'y a pas d'études randomisées ayant démontré un bénéfice en survie de la RT de rattrapage et les études rétrospectives sont discordantes sur son impact sur la SS ou sans métastases. Cependant, il s'agit du seul traitement ayant une intention curative dans ce contexte (accord d'experts). Si une RT est proposée, elle doit l'être de manière précoce, avant que le taux de PSA ne dépasse 0,5 ng/ml.

En cas de PSA détectable après prostatectomie, l'étude du SWOG a montré un potentiel bénéfique de la RT « adjuvante ».

RT + HT

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

L'essai AFU-GETUG-16 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 SG pour le moment. L'essai RTOG 9601 (ASCO-GU 2016) 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 SG 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 ≥ 0,7 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 ≥ 0,7 ng/ml) une HT associée à l'irradiation.

Traitement de la récurrence locale après PT	NP	Grade
La surveillance peut être proposée en cas de récurrence biologique après PT et de facteur pronostic favorable : Temps de récurrence > 3 ans, PSADT > 12 mois, SG < 7	3	B
La radiothérapie de rattrapage (66 Gy) peut être proposée en cas de RB après PT, surtout s'il existe des facteurs de récurrence locale : marges positives, PSADT long, récurrence tardive, pas d'atteinte ganglionnaire Elle doit être réalisée précocement (PSA < 0,5 ng/ml)	2	A
En cas de RB de haut risque, une hormonothérapie associée à la RT peut être proposée	1b	B

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 récurrence locale isolée, une confirmation histologique est requise.

Les biopsies pourront être réalisées de manière aléatoire, ou bien ciblée, la récurrence 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 sont primordiales : absence de polypathologie associée, information des risques d'effets secondaires, récurrence locale confirmée par BP, tumeur potentiellement curable avant la RT ou la curiethérapie (< cT3b, PSA préopératoire < 10-15 ng/ml, score Gleason biopsique < 8, cN0), temps de doublement du PSA > 12 mois et survenue de la RB au moins 2 ans après la RT ou au moins 3 ans après la curiethérapie et absence de trouble mictionnel majeur ou de trouble de la continence.

La SSRB 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 [253].

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.

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

Curiethérapie de rattrapage

La curiethérapie à haut débit ou à bas débit est réalisable après RT externe. Les données publiées sont peu nombreuses et le plus souvent rétrospectives avec des SSR 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 [254-257].

HIFU de rattrapage

Une des plus importantes séries de 290 patients ayant eu un échec de RT (50 % d'HT 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 [155-258].

Cryothérapie de rattrapage

La SSRB 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 3^e génération a permis l'amélioration des résultats fonctionnels : incontinence (8-12 %), rétention et obstruction sous-vésicale (4-7 %), douleur pelvienne, fistule uréthro-rectale (1-3,4 %) [259-261]. 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 ng/ml et un temps de doublement lent à la récurrence. Peu d'études évaluent ce traitement.

HT de rattrapage

L'HT 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 récurrences biologiques est très variable d'un patient à l'autre. En particulier après chirurgie, des métastases surviennent en moyenne 8 ans après la RB et les SS 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 récurrence.

En l'absence de métastases décelées, le bénéfice d'une HT précoce n'est pas démontré. La seule étude prospective randomisée non publiée a montré un bénéfice de l'HT de rattrapage en cas de RB après PT (Duchesne GM, TROG 03.06 and VCOG 01-03, ASCO 2015). Une revue récente 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 [262].

Les patients bénéficiant le plus de l'HT sont ceux présentant une forte suspicion de récurrence métastatique (envahissement ganglionnaire, envahissement des VS, score de Gleason ≥ 8, récurrence dans l'année suivant la chirurgie, PSADT < 10 mois). En l'absence de métastases, une HT 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 [191].

Post-HIFU

Le suivi repose sur le PSA et son nadir. Il n'existe pas de définition absolue de la RB après HIFU. Deux définitions sont retrouvées dans la littérature : nadir + 2 (Phoenix) ou nadir + 1,2 (Stuttgart). La récurrence 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 RT (plus ou moins HT), la PT plus rarement [156].

Postcryothérapie

Il existe plusieurs définitions de la RB. Une approche semblable à l'HIFU pour évoquer une récurrence 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 [174]. La prise en charge des récurrences n'est pas définie, et aucune recommandation ne peut être établie.

Ganglionnaire

Traitement local

Indications - Bilan

Un traitement ciblé de la récurrence 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 RB après chirurgie, le TEP à la choline offre une sensibilité et une spécificité variant de 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 récurrence (niveau de preuve 4, grade C). 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 RT pelvienne (8 études) [263]. La toxicité de ces traitements est acceptable et le taux de complications faible.

RT pelvienne

Le type de RT 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 [263]. Peu de récurrences dans le champ d'irradiation sont rapportées. Le suivi médian est de 2 ans environ. La survie spécifique à 3 ans est de 93 % [263].

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 rétropéritone 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 inférieure à 25 %. La SS à 8 ans (plus long suivi rapporté) est estimée à 81 % [264].

Résultats oncologiques

Au total, après traitement ciblé de la récurrence ganglionnaire (chirurgie ou RT), la survie sans récurrence 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) [263]. Aucune donnée de bénéfice en termes de SG ou SS 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 récurrence. La grande hétérogénéité des études en termes de critères de jugement, de sélection des patients, de définition de la progression et de traitements adjuvants, 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 extra-pelvienne et un PSA précurage < 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 récurrence à 5 ans amélioré (26 % à 71 %) [265].

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 de phase II du CCAFU-CURATTRAP concernant le curage de rattrapage, étude européenne TOREN).

Traitement général

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

Maladie métastatique

Stade métastatique hormono-naïf

Stade	Modalité	Description	Niveau de preuve	Niveau de recommandation
M1 hormono naïf	Hormonothérapie immédiate (standard)	<ul style="list-style-type: none"> • symptomatique : pour éviter les complications graves • asymptomatique : pour retarder les symptômes et retarder les complications 	1b	A
	Hormonothérapie retardée (option)	asymptomatique volontaire et informé	2b	B
	Hormonothérapie continue (standard)		1b	A
	Hormonothérapie intermittente (option)	<ul style="list-style-type: none"> • Paucimétastatique, asymptomatique, motivé, informé, PSA < 4 ng/ml après 6 mois de BAC 	1b	B

Stade	Modalité	Description	Niveau de preuve	Niveau de recommandation
	Hormono-chimiothérapie (standard)	Métastatique d'emblée <ul style="list-style-type: none"> • en particulier en cas de forte masse tumorale • état général compatible avec une chimiothérapie 	1a	A
	Traitement local	Non recommandé en dehors d'un protocole de recherche clinique	4	A
	Médicaments ciblant l'os	Non recommandé	1	A

Résistance à la castration (CPRC)

Définition

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 <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)</i> [266]
Une progression symptomatique seule apparaît équivoque et n'est pas suffisante

MO CPRC

Il n'y a pas de traitement recommandé en attendant les résultats des études randomisées en cours.

Comment évaluer la réponse au traitement du CPRCm

Évaluation du traitement dans le CPRCm

Dans les essais thérapeutiques, les deux critères de jugement utilisés sont la survie sans progression radiographique et la SG qui reste le *gold standard*. 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.

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 SG sans modification du PSA posant le problème de l'intérêt du dosage du PSA en dehors des HTs 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.

Recommandations de surveillance

En dehors des essais cliniques : évaluation clinique et biologique (PSA) en consultation tous les 3 mois. La fréquence des examens d'imagerie dépend du contexte clinique (surveillance personnalisée) (grade B)

Première ligne de traitement

Aucune recommandation, clairement établie, ne peut être faite entre une HT 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'HT initiale (l'hormono-sensibilité), l'utilisation du docétaxel à la phase hormono-naïve.

Chez les patients peu ou pas symptomatiques, sans métastase viscérale, une nouvelle HT 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 HT initiale (inférieur à 1 an), une chimiothérapie sera privilégiée chez les patients susceptibles de la recevoir.

Seconde ligne de traitement

Pour le traitement de deuxième ligne, il faudra tenir compte des résistances croisées entre abiraterone 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 prédire une résistance à une nouvelle HT reste du domaine de la recherche et n'a pas d'applications pratiques.

Recommandations dans le CPRCm	NP	Grade
La prise en charge du patient doit s'inscrire dans une approche multidisciplinaire.	3	A

Recommandations dans le CPRCm		NP	Grade
CRPCm 1 ^{re} ligne	Pas d'indication à la réalisation de manipulation hormonale avec un anti-androgène de 1 ^{re} génération	1b	A
	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.	2a	A
	Il n'existe pas de facteur prédictif clairement identifié pour choisir le traitement le plus adapté entre une hormonothérapie de 2 ^e génération et une chimiothérapie.	2	A
	Chez les patients peu ou pas symptomatiques, sans métastase viscérale, une hormonothérapie de 2 ^e génération est préconisée	3	B
	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.	3	B
CRPCm 2 ^e ligne	Tenir compte de la 1 ^{re} ligne et des résistances croisées entre abiraterone et enzalutamide	2	A
	Privilégier une chimiothérapie si la 1 ^{ère} ligne de traitement était une HT de 2 ^e génération. On prendra en compte l'état général et l'âge du patient.	2	A
	Après docétaxel, l'acétate d'abiraterone et l'enzalutamide ont montré un bénéfice en survie globale.	1	A
	En cas de progression après docétaxel, la chimiothérapie de 2 ^e ligne est le cabazitaxel.	1b	A
	En cas de métastases osseuses exclusives, le radium -223 est une option avant ou après docétaxel.	1b	A

Cancer de la prostate du sujet âgé

Les patients âgés ont des spécificités qui nécessitent une approche particulière [267].

Il est nécessaire de dépister une altération de l'état de santé à l'aide du questionnaire G8 [268]. Une 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.

État de santé	Traitement à discuter
Bon état général	Traitement standard
Vulnérable	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement standard si la vulnérabilité réversible • Traitement adapté si vulnérabilité non-réversible
Fragile	Traitement adapté
État général médiocre	Traitement palliatif

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

Questionnaire G8	
Question	Points
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	

Liens d'intérêts

F. Rozet : Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (AFU GETUG 20) ; Interventions ponctuelles : rapports d'expertise (Sanofi) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Sanofi, Ipsen, Astellas) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Astellas, Ipsen, Janssen, Sanofi) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Sanofi, Astellas, Janssen, Ipsen, Takeda).

C. Hennequin : Interventions ponctuelles : activités de conseil (Astellas, Ipsen, Ferring, Sanofi).

J.-B. Beauval : Interventions ponctuelles : rapports d'expertise (Janssen, Ipsen, Ferring) ; Travaux de recherche et publications (PHRCi) ; Participation aux congrès et manifestations (EAU, AUA, post EAU, 3i Academy).

P. Beuzeboc : non transmis.

L. Cormier : Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Ipsen, Janssen, Sanofi) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Ipsen, Janssen, Sanofi).

G. Fromont : aucun.

P. Mongiat-Artus : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (GETUG) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Ferring, Amgen) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Janssen, Astellas, Ferring, Ipsen) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Janssen, Ferring, Astellas, Ipsen).

A. Ouzzane : aucun.

G. Ploussard : Interventions ponctuelles : activités de conseil (Astellas, Ferring, Ipsen, Janssen) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Astellas, Ferring, Ipsen, Janssen, Prolaris) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Janssen, Pierre Fabre).

D. Azria : Intérêts financiers dans une entreprise (Novartis) ; Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (Janssen, Astellas) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Ipsen, Janssen).

I. Brenot-Rossi : Interventions ponctuelles : rapports d'expertise (Société 3A).

G. Cancel-Tassin : aucun.

O. Cussenot : aucun.

T. Lebreton : Essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (BMS, Janssen) ; Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Roche, Astellas, Bayer, Novartis, Pfizer) ; Interventions ponctuelles : rapports d'expertise (Astellas, Ipsen, Pfizer, Novartis, Roche) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Novartis) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Astellas, Ipsen, Pfizer, Novartis, Roche) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Astellas, Ipsen, Pfizer, Novartis, Roche, Pierre Fabre) ; Versements substantiels au budget d'une institution dont vous êtes responsable (Astellas, Ipsen).

X. Rebillard : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Astellas, Ferring, Ipsen, Janssen, Takeda, Bayer) ; Interventions ponctuelles : activités de conseil (Bayer, Ipsen, Janssen) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Ipsen, Janssen, Ferring, GSK, Sanofi) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Bouchara-Recordati, Ferring, Ipsen, Janssen, Sanofi, Takeda).

M. Soulié : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (AFU GETUG 20) ; Interventions ponctuelles : rapports d'expertise (INCa, HAS) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Astellas, Ipsen, Janssen, Takeda, Pfizer, GSK, Ferring, Amgen) ; Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Pierre Fabre, Ferring, Janssen, Ipsen).

R. Renard-Penna : Interventions ponctuelles : rapports d'expertise (Takeda) ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant (Ipsen, Astellas).

A. Méjean : Conseil (Pfizer, GSK, Novartis) ; Conférences : intervenant (Pfizer) ; Conférences : auditeur (Novartis, GSK, Zambon).

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. *British journal of cancer* 2014;18:1663-72.
- [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;132:5-14.
- [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;46:1103-9.
- [4] Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remonet L, Leone N, Bossard N, et al. Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011. *Prog Urol* 2015;25:536-42.
- [5] INCA. Épidémiologie nationale du cancer de la prostate - données essentielles. Disponibles sur <http://lesdonneescancerfr/>

- les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/19-epidemiologie-cancer-prostate-france-metropolitaineessentiell.html - ind4. 2012.
- [6] Rebillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G, Villers A, et al. Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France. *Prog Urol* 2013;23: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: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;28:3457-62.
 - [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;301:39-51.
 - [10] Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.
 - [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;349:215-24.
 - [12] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, 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;104:125-32.
 - [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;366:981-90.
 - [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;384:2027-35.
 - [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;68:354-60.
 - [16] Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med* 2016;374:1795-6.
 - [17] Moyer VA, Le Favre ML, Baumann LC, Bibbins-Danning K, Curry SJ, et al., Force USPST. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2012;157:120-34.
 - [18] Mulhem E, Fulbright N, Duncan N. Prostate Cancer Screening. *Am Fam Physician* 2015;92:683-8.
 - [19] Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC. Trends in Metastatic Breast and Prostate Cancer-Lessons in Cancer Dynamics. *N Engl J Med* 2015;373:1685-7.
 - [20] Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, Carlsson S, Moss SM, Puliti D, et al. Metastatic Prostate Cancer Incidence and Prostate-specific Antigen Testing: New Insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68:885-90.
 - [21] Weiner AB, Matulewicz RS, Eggener SE, Schaeffer EM. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004-2013). *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016. doi: 10.1038/pcan.2016.30. [Epub ahead of print]
 - [22] Drazer MW, Huo D, Eggener SE. National Prostate Cancer Screening Rates After the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendation Discouraging Prostate-Specific Antigen-Based Screening. *J Clin Oncol* 2015;33:2416-23.
 - [23] Tuppin P, Leboucher C, Samson S, Peyre-Lanquar G, Gabach P, Rebillard X. Vers une évolution des pratiques de détection et de prise en charge du cancer de la prostate chez les hommes de 40 ans et plus en France (2009-2014) ? *Bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'INVS* 2016;1:156-63.
 - [24] Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Bjork T, Gerdtsen 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 (Clinical research ed)* 2013;346:f2023.
 - [25] 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 (Clinical research ed)* 2014;348:g2296.
 - [26] 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;54:581-8.
 - [27] 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;194:397-402.
 - [28] 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;43:301-9.
 - [29] 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 international* 2012;109:1781-5.
 - [30] Bruyere F, Malavaud S, Bertrand P, Decock A, Cariou G, Doublet JD, et al. Probiotic: a multicenter, prospective analysis of infectious complications after prostate biopsy. *J Urol* 2015;193:145-50.
 - [31] 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 of Urol* 2016;34:1031-7.
 - [32] 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;33:1288-94.
 - [33] 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;193:552-6.
 - [34] 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 international* 2013;111:946-53.
 - [35] Lundstrom KJ, Drevin L, Carlsson S, Garmo H, Loeb S, Statin P, et al. Nationwide population based study of infections after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2014;192:1116-22.
 - [36] 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 international* 2015;116:568-76.
 - [37] Edwan GA, Ghai S, Margel D, Kulkarni G, Hamilton R, Toi A, et al. Magnetic resonance imaging detected prostate evasive anterior tumours: Further insights. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2015;9:E267-72.
 - [38] Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Gianarini G, Kirkham A, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Reso-

- nance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2015;68:1045-53.
- [39] Grenabo Bergdahl A, Wilderang U, Aus G, Carlsson S, Damber JE, Franlund M, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Pilot Study Within the Goteborg Randomised Screening Trial. *Eur Urol* 2015. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.006. [Epub ahead of print]
- [40] Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313:390-7.
- [41] Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 2016;122:884-92.
- [42] Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Ryniker L, Turkbey B, Kavoussi LR, et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU international* 2015;115:562-70.
- [43] 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;196:697-702.
- [44] 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;268:461-9.
- [45] 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;66:343-51.
- [46] Futterer JJ, Moche M, Busse H, Yakar D. In-Bore MR-Guided Biopsy Systems and Utility of PI-RADS. *Top Magn Reson Imaging* 2016;25:119-23.
- [47] 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;206:92-9.
- [48] Radtke JP, Boxler S, Kuru TH, Wolf MB, Alt CD, Popeneciu IV, et al. Improved detection of anterior fibromuscular stroma and transition zone prostate cancer using biparametric and multiparametric MRI with MRI-targeted biopsy and MRI-US fusion guidance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:288-96.
- [49] Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Cek M, Grabe M, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol* 2013;63:521-7.
- [50] Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64:876-92.
- [51] 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;69:16-40.
- [52] 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;269:159-66.
- [53] Schiffmann J, Grindei M, Tian Z, Yassin DJ, Steinwender T, Leyh-Bannurah SR, et al. Limitations of Elastography Based Prostate Biopsy. *J Urol* 2016;195:1731-6.
- [54] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-57.
- [55] 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;252:449-57.
- [56] 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;248:531-9.
- [57] 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;258:488-95.
- [58] Kim JY, Kim SH, Kim YH, Lee HJ, Kim MJ, Choi MS. Low-risk prostate cancer: the accuracy of multiparametric MR imaging for detection. *Radiology* 2014;271:435-44.
- [59] Hambrock T, Hoeks C, Hulsbergen-van de Kaa C, Scheenen T, Futterer J, Bouwense S, et al. Prospective assessment of prostate cancer aggressiveness using 3-T diffusion-weighted magnetic resonance imaging-guided biopsies versus a systematic 10-core transrectal ultrasound prostate biopsy cohort. *Eur Urol* 2012;61:177-84.
- [60] van Hove A, Savoie PH, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol* 2014;32:847-58.
- [61] Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228-42.
- [62] 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;40:244-52.
- [63] 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;69:428-35.
- [64] 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;35:1351-5.
- [65] 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;24:6-15.
- [66] 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 sub-staging and prostate cancer volume. *Mod Pathol* 2011;24:16-25.
- [67] 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;24:26-38.
- [68] 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 Radi-

- cal Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol* 2011;24:48-57.
- [69] 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;24:39-47.
- [70] Eifler 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 international* 2013;111:22-9.
- [71] 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;64:895-902.
- [72] 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;68:487-96.
- [73] 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;70:211-3.
- [74] 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;224:203-10.
- [75] 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;237:541-9.
- [76] 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;22:2201-10.
- [77] 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;232:133-9.
- [78] Heijmink SW, Futterer JJ, Hambroek 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;244:184-95.
- [79] 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;61:480-7.
- [80] Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoo-geveen 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;63:387-95.
- [81] 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;41:694-701.
- [82] Pinaquy JB, De Clermont-Galleran H, Pasticcier 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;75:323-31.
- [83] 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;24:1821-6.
- [84] Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:11-20.
- [85] 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;67:212-9.
- [86] 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;63:450-8.
- [87] 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;21:58-63.
- [88] 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;20:2973-82.
- [89] 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;39:333-43.
- [90] 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;43:1503-13.
- [91] Poulsen MH, Petersen H, Hoiland-Carlson 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 international* 2014;114:818-23.
- [92] Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-13.
- [93] Bill-Axelsson 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;370:932-42.
- [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;65:124-37.
- [95] Tosoian 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;29:2185-90.
- [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 Journal of Medical Science* 2014;183:377-82.
- [97] Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64:981-7.
- [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. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2015;9:171-8.

- [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;194:79-84.
- [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;33:272-7.
- [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;63:597-603.
- [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:e9-16.
- [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: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;63:101-7.
- [105] Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV, Bratt O, Bill-Axelsson A, Stattin P. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67:233-8.
- [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;68:458-63.
- [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;116:1281-90.
- [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;98:355-7.
- [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;14:1112-20.
- [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]). *Contemporary clinical trials* 2014 ;38:198-203.
- [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 ;379:1103-11.
- [112] Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy : long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (« trifecta »). *Urology* 2005 ;66:83-94.
- [113] Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 ;73:68-91.
- [114] Beauval JB, Mazerolles M, Salomon L, Soulie M. [Preoperative assessment of patient candidate to prostate cancer surgery]. *Prog Urol* 2015 ;25:947-65.
- [115] Bill-Axelsson 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 ;64:920-8.
- [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 ;16:1-313.
- [117] 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 ;32:1419-26.
- [118] Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy : techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005 ;8:133-9.
- [119] Cheng L, Slezak J, Bergstralh 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 ;18:2862-8.
- [120] 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 ;192:82-8.
- [121] 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 international* 2011 ;108:984-92.
- [122] 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 ;68:216-25.
- [123] Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007 ;52:29-37.
- [124] 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 ;178:120-4.
- [125] 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 ;92:300-5.
- [126] 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 ;69:147-51.
- [127] Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., 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 ;27:4300-5.
- [128] 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 ;50:1006-13.
- [129] Soulie M, Salomon L. [Oncological outcomes of prostate cancer surgery]. *Prog Urol* 2015 ;25:1010-27.
- [130] 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 ;62:1-15.
- [131] 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 followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009 ;181:956-62.

- [132] 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;380:2018-27.
- [133] 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;66:243-50.
- [134] 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;190:441-9.
- [135] Valicenti RK, Thompson I, Jr, 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;86:822-8.
- [136] Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neoadjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer treatment reviews* 2009;35:9-17.
- [137] Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472-9.
- [138] 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;55:261-70.
- [139] 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;57:754-61.
- [140] 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;32:3939-47.
- [141] Hennequin C, Cormier L, Richaud P, Bastide C, Beuzebec P, Fromont G, et al. [Prostate brachytherapy: indications and outcomes]. *Prog Urol* 2013;23:378-85.
- [142] 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;40:414-25.
- [143] 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;34:1748-56.
- [144] 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;16:320-7.
- [145] 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;31:3860-8.
- [146] 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;17:1061-69.
- [147] 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.
- [148] 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. doi: 10.1200/JCO.2016.67.0448
- [149] Martin J, Frantzis J, Chung P, Langah I, Crain M, Cornes D, et al. Prostate radiotherapy clinical trial quality assurance: how real should real time review be? (A TROG-OCOG Intergroup Project). *Radiother Oncol* 2013;107:333-8.
- [150] 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;17:464-74.
- [151] 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;16:1605-16.
- [152] 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;314:1291-3.
- [153] 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;365:107-18.
- [154] 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;16:787-94.
- [155] Siddiqui KM, Billia M, Williams A, Alzahrani A, Chin JL. Comparative morbidity of ablative energy-based salvage treatments for radio-recurrent prostate cancer. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2015;9:325-9.
- [156] 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;65:907-14.
- [157] 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;190:702-10.
- [158] Ganzer R, Fritsche 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;112:322-9.
- [159] 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;193:103-10.
- [160] 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;26:50-7.
- [161] 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.
- [162] Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised pro-

- tate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19:1-490.
- [163] 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. *Urologic oncology* 2014;32:39 e19-27.
- [164] Cohen JK, Miller RJ, Jr., Ahmed S, Lotz MJ, Baust J. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008;71:515-8.
- [165] 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;75:1447-53.
- [166] Levy DA, Pisters LL, Jones JS. Primary cryoablation nadir prostate specific antigen and biochemical failure. *J Urol* 2009;182:931-7.
- [167] Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology* 2016.
- [168] 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.
- [169] Langenhuijsen JF, Broers EM, Vergunst H. Cryosurgery for prostate cancer: an update on clinical results of modern cryotechnology. *Eur Urol* 2009;55:76-86.
- [170] 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;15:559-65.
- [171] Haffner MC, Mosbrugger T, Esopi DM, Fedor H, Heaphy CM, Walker DA, et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest* 2013;123:4918-22.
- [172] Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdäe 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;68:8-19.
- [173] 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;67:771-7.
- [174] 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;65:1078-83.
- [175] 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;69:214-20.
- [176] Schmidt C. Focal Therapy Gains Ground in Low-Risk Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
- [177] Bozzini G, Colin P, Nevoux P, Villers A, Mordon S, Betrouni N. Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. *Urol Oncol* 2013;31:155-67.
- [178] Oefelein MG FA, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical
- [179] decision making. *Urology* 2000;56:2021-4.
- [180] Morote J PJ, Salvador C, Raventós CX, Catalán R, Reventós J. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU international* 2009;103:332-5.
- [181] Desmond AD AA, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988;61:143-5.
- [182] Seidenfeld J SD, 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;132:566-77.
- [183] GJ B. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58:5-9.
- [184] Crawford ED TB, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, Moul JW,, Jensen JK OT, Persson BE. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186:889-97.
- [185] 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:CD009266.
- [186] Group PCTC. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1491-8.
- [187] 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:CD003506.
- [188] 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 Urooncological Group. *Eur Urol* 2009;55:1269-77.
- [189] 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;187:2074-81.
- [190] 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 Urooncological Group. *Eur Urol* 2014;66:232-9.
- [191] Langenhuijsen JF, Badhauser D, Schaaf B, Kiemeny LA, Witjes JA, Mulders PF. Continuous vs. intermittent androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *Urologic oncology*. 2013;31:549-56.
- [192] 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;367:895-903.
- [193] 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 international* 2012;110:1262-9.
- [194] 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;368:1314-25.
- [195] 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;34:280-5.
- [196] Magnan S ZR, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, Fradet, V TA. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1:1261-9.
- [197] Schulman CCE, Matveev V, Tammela TL, Schraml J, Bensadoun H, Warnack W PR, 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;69:720-7.
- [198] 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;63:111-20.

- [199] Irani J, Salomon L, Oba R, Bouchard P, Mottet N. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone 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;11:147-54.
- [200] 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 international* 2006;98:20-7.
- [201] Galvão DA TD, Spry N, Joseph D, Newton RU. 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;28:340-7.
- [202] Gonzalez BD JH, Booth-Jones M, Small BJ, Sutton SK, Lin HY, Park JY, Spiess PE FM, Jacobsen PB. Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. *J Clin Oncol* 2015;33:2021-7.
- [203] Dinh KT RG, Muralidhar V, Mahal BA, Nezoslosky MD, Choueiri TK, Hoffman, et al. Association of Androgen Deprivation Therapy With Depression in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1905-12.
- [204] Basaria S MD, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006;106:581-8.
- [205] Malkin CJ PP, 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;89:3313-8.
- [206] O'Farrell S GH, Holmberg L, Adolffson 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;33:1243-51.
- [207] Bhatia N SM, Jones LW, 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;133:537-41.
- [208] 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;13:983-92.
- [209] 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;16:152-60.
- [210] 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;367:1187-97.
- [211] 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;371:424-33.
- [212] 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;373:737-46.
- [213] 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;70:256-62.
- [214] 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;387:1163-77.
- [215] 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;17:243-56.
- [216] Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321:419-24.
- [217] 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;339:1036-42.
- [218] 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;26:5936-42.
- [219] 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;351:1502-12.
- [220] 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;376:1147-54.
- [221] Sartor O, Oudard S, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel vs Docetaxel in Chemotherapy-Naïve Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Three-Arm Phase III Study (FIRSTANA). *Proc ASCO2016*. p. Abs 5006.
- [222] de Bono J, Hardy-Bessard A, Kim C, Geczi L, Ford D, Mourey L, et al. 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 ASCO2016*. p. Abs 5008.
- [223] 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;373:1697-708.
- [224] 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;377:813-22.
- [225] 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;15:1397-406.
- [226] 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;369:213-23.
- [227] 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;15:738-46.
- [228] 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.
- [229] 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.

- [230] 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 international* 2006;98:788-93.
- [231] 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;67:157-64.
- [232] Stenmark MH, Blas K, Halverson S, Sandler HM, Feng FY, Hams-tra 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:e335-44.
- [233] 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;11:1066-73.
- [234] 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;27:2137-43.
- [235] 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;33:2143-50.
- [236] Fossa SD, Wiklund F, Klepp O, Angelsen A, Solberg A, Damber 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. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.021. [Epub ahead of print]
- [237] Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Horwitz EM, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer* 2011;117:2883-91.
- [238] Petrelli F, Vavassori I, Coiu A, Borronovo K, Sarti E, Barni S. Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Clinical genitourinary cancer* 2014;12:215-24.
- [239] 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. *Urologic oncology*. 2013;31:1060-6.
- [240] 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;101:2549-56.
- [241] Sengupta S, Christensen CM, Zincke H, Slezak JM, Leibovich BC, Bergstralh 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;176:559-63.
- [242] Godoy G, Tareen BU, Lepor H. Does benign prostatic tissue contribute to measurable PSA levels after radical prostatectomy? *Urology* 2009;74:167-70.
- [243] Ploussard G, Staerman F, Pierrevelcin J, Larue S, Villers A, Ouz-zane 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 journal of urology* 2014;32:1331-8.
- [244] Mottet N VDJ, Loulidi S, Russel C, Leitenberger A, Wolff JM; TAP22, Group I. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012;110:1262-9.
- [245] Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51:1175-84.
- [246] 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;43:649-59.
- [247] 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 international* 2009;104:1058-62.
- [248] 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 multiparametric magnetic resonance imaging. *European Radiology* 2013;23:1745-52.
- [249] Renard Penna R, Brenot-Rossi I, Salomon L, Soulie M. [Prostate cancer imaging: MRI and nuclear imaging]. *Progrès en urologie: journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie* 2015;25:933-46.
- [250] Renard-Penna R, Michaud L, Cormier L, Bastide C, Beuzebec P, Fromont G, et al. [Imagery of treated prostate cancer]. *Progrès en urologie: journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie* 2015;25:128-37.
- [251] 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;190:1180-6.
- [252] 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;38:305-14.
- [253] Pfister D, Bolla M, Briganti A, Carroll P, Cozzarini C, Joniau S, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *European urology* 2014;65:1034-43.
- [254] 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;61:961-71.
- [255] 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;77:1338-44.
- [256] Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, Roach M 3rd, 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;86:324-9.
- [257] Quivrin 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;117:258-61.
- [258] 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;13:111-6.
- [259] 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;105:198-202.
- [260] 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;2:111-4.
- [261] Mouraviev V, Spiess PE, Jones JS. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. *Eur Urol* 2012;61:1204-11.
- [262] 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;60:405-10.
- [263] 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;69:802-20.
- [264] 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;194:983-8.
- [265] 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;67:299-309.
- [266] 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. *Strahlenther Onkol* 2015;191:310-20.
- [267] 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;45:228-47.
- [268] 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:e404-14.
- [269] 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:e115060.